

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN HIPERTENSI PADA ANAK OBES

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND HYPERTENSION IN OBESE CHILDREN

Disusun dan diajukan oleh:

NADHIA MUSTIKA

C110215203



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D
DENGAN HIPERTENSI PADA ANAK OBES**

Tugas Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai

Gelar Spesialis Anak

Program Studi

Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh:

NADHIA MUSTIKA

C110215203

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN HIPERTENSI PADA ANAK OBES

Disusun dan diajukan oleh :

NADHIA MUSTIKA

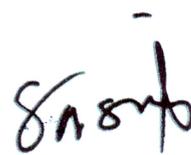
NIM: C110215203

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Nopember 2020 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK

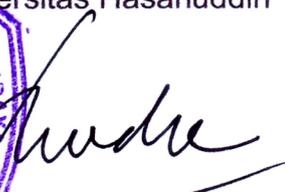
Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)

NIP. 19700718 199803 2 001

Nip. 19520923 197903 1 003

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK **Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed**

NIP. 19700718 199803 2 001

NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nadhia Mustika

Nomor Mahasiswa : C110215203

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan ini bahwa Tugas Akhir dengan judul Hubungan antara Defisiensi Vitamin D dengan Hipertensi pada Anak Obes adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila di kemudian hari Tugas Akhir karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Februari 2021

Yang Menyatakan,



Nadhia Mustika

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 **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, 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.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu, **dr. Jusli Aras, Sp.A(K), dr. Dwi Bahagia febriani, Ph.D, Sp.A(K), dan dr. Ratna Dewi Artati, 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 I, 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 penulis menjalani pendidikan.
6. Orang tua saya ibunda **Sumarni Mustamin** serta kedua mertua saya bapak **Husny Husain AE** dan ibu **Weroaty** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Suami tercinta saya **Hazwar AE, S.T, M.T** dan anak kesayangan saya **Mifdhal, Rifqy, Hifzhy** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara kandung saya **Meutia Hafsari, S.Si** 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 : **dr. Purnamasari Natsir, dr. Rusmelani Sain , dr. Apriani Aridan, dr. Endarwati Nurdin, dr. Rasmi Diana**, atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. 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 masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, Februari 2021

Nadhia Mustika

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR SINGKATAN	ix
BAB I PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	7
I.3. Tujuan Penelitian.....	7
I.3.1 Tujuan Umum.....	7
I.3.2 Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis Penelitian	8
I.5. Manfaat Penelitian.....	8
I.5.1 Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan	8
I.5.2 Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
II.1.Obesitas	9
II.1.1. Definisi	9
II.1.2. Kriteria Obesitas.....	10
II.1.3. Epidemiologi.....	12

II.1.4. Etiologi dan Patogenesis	14
II.1.5. Klasifikasi Obesitas	19
II.1.6. Dampak Obesitas	20
II.2. Vitamin D.....	23
II.2.1. Sumber dan sintesis.....	23
II.2.2 Metabolisme Vitamin D	24
II.2.3 Fungsi Vitamin D.....	30
II.2.4 Status Vitamin D	31
II.2.5 Prevalensi defisiensi vitamin D.....	32
II.2.6 Etiologi Defisiensi Vitamin D.....	33
II.3. Tekanan Darah.....	36
II.3.1. Definisi Tekanan Darah	36
II.3.2. Etiologi dan Klasifikasi.....	37
II.3.3. Epidemiologi.....	43
II.3.4 Mekanisme Pengaturan Tekanan Darah	45
II.3.5 Pengukuran Tekanan Darah pada Anak	48
II.4. Hubungan Obesitas dan Hipertensi	51
II.5. Hubungan Obesitas dan Vitamin D.....	58
II.6. Hubungan Vitamin D dan Hipertensi.....	62
II.7. Kerangka Teori.....	74
BAB III KERANGKA KONSEP	75

BAB IV METODOLOGI PENELITIAN	77
IV.1. Desain Penelitian	77
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	77
IV.3. Populasi penelitian	77
IV.3.1 Populasi Target.....	77
IV.3.2 Populasi Terjangkau	77
IV.4. Sampel dan cara pengambilan sampel	78
IV.4.1 Pemilihan Sampel	79
IV.4.2 Perkiraan Besar Sampel	80
IV.4.3 Cara Pengambilan Sampel	81
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	88
IV.5.1.Kriteria Inklusi	88
IV.5.2.Kriteria Eksklusi	88
IV.6. Izin Penelitian dan Ethical Clearance	89
IV.7. Cara Kerja.....	89
IV.7.1.Alokasi Subyek	89
IV.7.2.Cara Penelitian	91
IV.7.3.Prosedur Penelitian.....	92
IV.7.4 Skema Alur penelitian	96
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	97
IV.8.1. Identifikasi Variabel.....	92

IV.8.2. Klasifikasi Variabel.....	97
IV.8.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran	97
IV.8.2.2 Berdasarkan Peran dan Fungsi Kedudukannya.....	97
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	98
IV.9.1. Definisi Operasional.....	98
IV.9.2. Kriteria Obyektif	101
IV.10. Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur Berat Badan dan Tinggi Badan	102
IV.10.1. Analisis Uji Reabilitas dalam Mengukur Berat Badan	102
IV.10.2. Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Berat Badan	104
IV.10.3. Analisis Uji Reabilitas dalam Mengukur Tinggi Badan	105
IV.10.4. Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Tinggi Badan	106
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data	108
IV.11.1. Analisis Univariat	108
IV.11.2. Analisis Bivariat	108
BAB V. HASIL PENELITIAN.....	110
V.1. Jumlah Sampel	110
V.2. Karakteristik Sampel	112
V.3. Evaluasi Hasil Pemeriksaan Vitamin D	117

BAB VI. PEMBAHASAN	118
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	133
VII.1. Kesimpulan	133
VII.2 Saran	133
DAFTAR PUSTAKA.....	135
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

	halaman
Tabel 1	Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen22
Tabel 2	Klasifikasi Tekanan Darah Pada Anak berdasarkan AAP 2017.....52
Tabel 3	Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion82
Tabel 4	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII83
Tabel 5	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII.....83
Tabel 6	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII84
Tabel 7	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII.....84
Tabel 8	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX85
Tabel 9	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX.....85
Tabel 10	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I86
Tabel 11	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I86
Tabel 12	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II86
Tabel 13	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II87
Tabel 14	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III87
Tabel 15	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III.....87
Tabel 16	Uji reabilitas intra-examiner dalam mengukur berat badan....103
Tabel 17	Analisis validitas pengukuran berat badan inter-examiner.....104
Tabel 18	Uji korelasi Person verifikator dan peneliti.....105
Tabel 19	Uji reabilitas intra-examiner dalam mengukur tinggi badan ...106

Tabel 20	Analisis validitas pengukuran tinggi badan inter-examiner	107
Tabel 21	Uji korelasi Pearson verifikator dan peneliti	107
Tabel 22	Karakteristik sampel penelitian.....	112
Tabel 23	Analisis frekuensi kejadian hipertensi berdasarkan jenis kelamin pada anak obes	113
Tabel 24	Nilai rerata umur pada kelompok hipertensi dan kelompok tidak hipertensi pada anak obes	114
Tabel 25	Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	115
Tabel 26	Nilai rerata umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	116
Tabel 27	Analisis frekuensi kejadian hipertensi pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	117

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 1 Metabolisme vitamin D.....	30
Gambar 2 Fungsi vitamin D	33
Gambar 3 Mekanisme hubungan obesitas dan hipertensi	60
Gambar 4 cAMP pathway	69
Gambar 5 Hubungan vitamin D dan hipertensi	72

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
25(OH)D	: <i>25-hidroksikolekalsiferol</i>
1,25(OH)2D	: <i>1,25-dihidroksikolekalsiferol</i>
7-DHC	: <i>7-Dehidrokolesterol</i>
1,25D MARRS	: <i>1,25D-membrane-associated, rapid response steroid</i>
AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
Alpha-MSH	: <i>Alpha-melanocyte stimulating hormone</i>
BB	: Berat Badan
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CaSRs	: <i>Calcium sensing reseptor</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine monophosphate</i>
CDC	: <i>The Center for Disease Control and Prevention</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
COX-2	: <i>Cylooxygenase-2</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CREB	: <i>cAMP Response Element Binding</i>
dkk	: dan kawan-kawan
DM	: Diabetes Melitus
ET-1	: Endothelin-1
et al.	: <i>et alia</i> ; dan lain-lain
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
Gr	: Gram
HDL	: <i>High density lipoprotein</i>
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IR	: resistensi insulin
MC4R	: <i>melanocortin receptor-4</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
mmHg	: <i>Millimetre of mercury</i>
NASH	: <i>Non Alcoholic Steatohepatitis</i>
NCHS	: <i>National Centers for Disease Control</i>
NECHRI	: <i>Novartis Eijkman Hasanuddin Clinical Research Initiative</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
POMC	: <i>Proopiomelanocortin</i>
PTH	: Paratiroid Hormon
RAS	: Renin Angiotensin Sistem
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
RAA	: Renin-Angiotensin-Aldosteron
ROR	: <i>Related Orphan Receptors</i>
ROS	: <i>Reactive Oxidative Species</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
RXR	: <i>Retinoid-X Receptor</i>
SD	: Sekolah Dasar
SEANUTS	: South East Asia Nutrition Survey
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SSO	: Sistem Saraf Otonom
SSS	: Sistem Saraf Simpatik
TB	: Tinggi Badan
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: <i>Vitamin D Reseptor</i>
VDBP	: <i>Vitamin D Binding Protein</i>
VDRE	: <i>Vitamin D Reseptor Element</i>

Singkatan	Arti dan Keterangan
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
WHO	: <i>The World Health Organization</i>

ABSTRACT

Background: Obesity represents the major risk factor for development of hypertension during childhood and adolescence. In obesity, there is autonomic system disorders, insulin resistance, and abnormalities in the structure and function of blood vessels, resulting hypertension. Besides, vitamin D deficiency in obesity associated with a higher incidence of hypertension.

Objective: This aims of the research was to determine the correlation between vitamin D deficiency and the incidence of hypertension in obese children.

Method: This research is a cross sectional study. The study was conducted in December 2019 to February 2020 in Junior high school and Senior high school students in Makassar ranging from 11 to 17 years who met the criteria for obesity. The study sample was divided into two groups, i.e groups of obese children with vitamin D deficiency (levels of 25 (OH) \leq 20 ng/ml) and groups of obese children without vitamin D deficiency (levels of 25 (OH) $>$ 20 ng/ml)

Results: The results of the research showed the frequency of hypertension in the group of children with vitamin D deficiency was 15 (29,4%), compared with a group of children without vitamin D deficiency was 4 (4,4%). Statistical analysis found the frequency of the occurrence of hypertension in the group of vitamin D deficiency children more than the group of obese children without vitamin D deficiency with a value of $p = 0.001$ ($p < 0.05$) OR = 8,958 (95% CI 1.920 – 41,804).

Conclusion: The group of obese children with vitamin D deficiency has 8,958 times experiencing hypertension compared to obese children without vitamin D deficiency.

Keywords: vitamin D deficiency, hypertension, obese children

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas merupakan faktor risiko terjadinya hipertensi pada anak dan remaja. Pada obesitas terjadi gangguan sistem autonom, resistensi insulin, serta abnormalitas struktur dan fungsi pembuluh darah yang mengakibatkan terjadinya hipertensi. Selain itu, pada obesitas dapat terjadi defisiensi vitamin D yang dikaitkan dengan kejadian hipertensi yang lebih tinggi.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian hipertensi pada anak obes.

Metode: Penelitian ini merupakan jenis penelitian *cross sectional*. Penelitian dilakukan pada Desember 2019 sampai Februari 2020 dengan sasaran siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 17 tahun yang memenuhi kriteria obesitas. Sampel penelitian dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D (kadar 25-hidroksi vitamin D \leq 20 ng/ml) dan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D (kadar 25-hidroksi vitamin D $>$ 20 ng/ml).

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan frekuensi kejadian hipertensi pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D sebanyak 15 (29,4%), dibandingkan dengan kelompok anak tidak defisiensi vitamin D sebanyak 2 (4,4%). Analisis statistik ditemukan frekuensi kejadian hipertensi pada kelompok anak defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$) OR=8,958 (CI 95% 1,920 – 41,804).

Kesimpulan: Risiko kejadian hipertensi pada anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D lebih besar 8,958 kali dibandingkan anak obes tidak defisiensi vitamin D.

Kata kunci: defisiensi vitamin D, hipertensi, anak obes

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Obesitas saat ini sudah menjadi masalah global. Sebelumnya obesitas dianggap sebagai masalah di negara maju, namun saat ini obesitas kini meningkat pula di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Prevalensi obesitas di seluruh dunia hampir tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016. (WHO, 2020) Obesitas pada anak sampai saat ini masih merupakan masalah yang kompleks. Penyebabnya multifaktorial sehingga menyulitkan penatalaksanaannya. Obesitas pada anak beresiko tinggi menjadi obesitas pada masa dewasa dan berpotensi mengalami pelbagai penyebab sakit dan kematian dibidang kardiovaskuler dan diabetes mellitus. Defisiensi vitamin D telah diteliti dalam populasi anak dengan obesitas. (Noviani, 2015) Kasus obesitas berperan dalam peningkatan prevalensi dari defisiensi 25(OH)D serum pada saat ini. Riset menunjukkan adanya kenaikan indeks masa tubuh (BMI) sebesar 10%, memicu penurunan vitamin D sebesar 4% pada tubuh. (Vimalaswaran, 2013) Prevalensi tekanan darah tinggi pada anak tampak meningkat seiring dengan meningkatnya obesitas pada anak-anak. Selain itu, beberapa penelitian juga memantau anak-anak dengan masalah kekurangan vitamin D yang terus berlanjut sejak lahir hingga usia kanak-kanak memiliki risiko peningkatan tekanan darah sistolik dua kali lipat pada usia 3-18 tahun.

(Lyliasari, 2007) Bagaimana defisiensi vitamin D menyebabkan hipertensi masih belum banyak penelitian yang menjelaskan.

Prevalensi obesitas telah meningkat drastis dalam 2 dekade terakhir. Di Amerika Serikat, berdasarkan data dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) dibandingkan dengan tahun 1980, obesitas mengalami peningkatan hingga tiga kali lipat, terutama pada anak berusia 6-11 tahun. (Noviani, 2015) Menurut WHO, lebih dari 340 juta anak dan remaja berusia 5-19 tahun mengalami overweight atau obesitas pada tahun 2016. Prevalensi overweight dan obesitas pada anak dan remaja usia 5-19 tahun meningkat secara dramatis dari hanya 4% pada tahun 1975 menjadi lebih dari 18% pada tahun 2016. Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesmas, 2013) secara nasional menunjukkan bahwa masalah overweight dan obesitas pada anak umur 5 sampai 12 tahun berturut-turut sebesar 10,8% dan 8,8%, sudah mendekati perkiraan angka dunia di tahun 2020. (Sjarif D, 2014b) Epidemio *overweight* dan obesitas pada anak juga akan meningkatkan prevalensi prehipertensi dan hipertensi di antara anak-anak dan remaja. Analisis data dari survei National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) antara 1999 dan 2008 menunjukkan bahwa 14% remaja berusia 12-19 tahun menderita prehipertensi atau hipertensi. BMI persentil ≥ 85 secara signifikan terkait dengan hipertensi dibandingkan dengan anak non-obes. (Gunta SS et al, 2014) Kadar vitamin D pada anak obes rendah, pada penelitian Yose M. Pangestu dkk dilaporkan 64% mengalami defisiensi dan 34% mengalami

insufisiensi. Di Amerika Serikat, Turner dkk melaporkan prevalensi defisiensi vitamin D pada anak obes dan obes berat adalah 34% dan 49%. (Pangestu, 2015)

Pada obesitas terjadi tiga hal utama yaitu gangguan sistem autonom, resistensi insulin, serta abnormalitas struktur dan fungsi pembuluh darah. Disfungsi endotel vaskuler terjadi karena gangguan bioavailabilitas nitrit oksida (NO). Pada ginjal terjadi glomerulomegali yang menyebabkan hipertensi intraglomerular. Hipertensi intraglomerular merupakan awal terjadinya proteinuria yang selanjutnya menyebabkan glomerulosklerosis. (Haris, S., 2009) Kadar adiponektin yang rendah, adanya resistensi leptin, serta berbagai sitokin memicu terjadi resistensi insulin. Insulin meningkatkan retensi natrium, meningkatkan aktivitas saraf simpatis dan menstimulasi pertumbuhan otot polos vaskuler. (Kotsis V, 2010)

Bioavaibilitas vitamin D rendah pada subyek obes karena deposisi atau sekuestrasi vitamin D dalam jaringan lemak dan massa lemak tubuh yang lebih besar. Peningkatan sekresi leptin yang selanjutnya akan menghambat sintesis enzim 1- α hidroksilase. (Souza, 2015) Pengurangan aktivasi dan atau peningkatan katabolisme vitamin D. Jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D. (Sundari 2018)

Ada dua peran vitamin D yang telah diketahui dalam pengaturan tekanan darah. Pertama, vitamin D berperan menekan gen yang mengkode

renin sehingga renin tidak terbentuk. Akibatnya, sistem renin angiotensin tidak teraktifasi sehingga tekanan darah tidak mengalami peningkatan. Kedua, vitamin D juga diketahui berperan dalam menekan ekspresi COX-2 di sel macula densa ginjal, sehingga tidak terjadi perubahan asam arahidonat menjadi prostaglandin, yang hasil akhirnya juga akan menghambat produksi gen renin. (Hermawan dkk, 2016) Defisiensi vitamin D memicu hiperparatiroidisme sekunder. Asupan lemak menginduksi produksi *Reactive Oxidative Species* (ROS), peningkatan produksi radikal superoksida, penurunan produksi *Nitric Oxide* (NO) yang mengakibatkan disfungsi endotel. Efek defisiensi vitamin D memediasi respon inflamasi, pertumbuhan vaskular. dan menghasilkan kekakuan pembuluh darah. Hipertensi telah dikaitkan dengan diabetes mellitus non independen insulin (NIIDM), glomerulosklerosis, dan fibrosis interstitial. (Rostand 2014)

Obesitas termasuk penyakit yang disebabkan oleh beberapa faktor. Diduga sebagian besar obesitas disebabkan oleh faktor genetik, faktor lingkungan (aktivitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi) dan faktor pubertas. Kedua orang tua obesitas maka 80% anaknya menjadi obesitas. Aktivitas fisik rendah, makanan padat yang tinggi kalori mempengaruhi kenaikan berat badan. *Hipotiroidism*, Obat-obatan golongan steroid, antidiabetik, antihistamin, antihipertensi, *protease inhibitor* dapat memicu obesitas. Faktor penyebab defisiensi vitamin D antara lain bertambahnya usia menyebabkan menurunnya jumlah *7-dehidrokolesterol* di kulit.

Berkurangnya mobilitas yang menyebabkan kurang terpapar sinar matahari. Melanin bersifat kompetitif terhadap 7-dehidrokolesterol dalam menyerap radiasi UVB. Defisiensi vitamin D terkait kondisi medis antara lain malabsorpsi lemak, penggunaan antikonvulsan dapat menginduksi katabolisme 1,25 (OH)D. Gangguan ginjal kronik akan mengalami ketidakmampuan mencukupi 1,25 (OH) D. Gangguan hepar menyebabkan penurunan kadar vitamin D binding protein serum. (Zhang, 2010, Ernawati F, 2015) Etiologi hipertensi esensial kompleks, meliputi faktor-faktor predisposisi seperti, ras, jenis kelamin, riwayat keluarga/genetik dan faktor lingkungan seperti diet tinggi garam, sosial ekonomi, stres dan obesitas. (Saing J, 2005) Remaja kulit hitam, remaja laki-laki, konsumsi tinggi garam, remaja yang berasal dari keluarga dengan riwayat hipertensi, mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita hipertensi. Hipertensi sekunder meliputi penyakit ginjal, penyakit kardiovaskuler, penyakit endokrin, obat-obatan. (Flynn, J, T. 2017) Hipertensi yang berasal dari penyakit parenkim ginjal dapat ditemukan pada penyakit glomerulonefritis akut pasca streptokokus, pielonefritis, lupus eritematosus sistemik, gagal ginjal akut, anomali kongenital. Penyakit kardiovaskuler koarktasio aorta, gangguan endokrin feokromasitoma, sindrom Cushing, sindrom adrenogenital, hiperaldosteronisme esensial, dan hiperplasia adrenal kongenital, hipertiroidisme, dan hiperparatiroidisme. Obat-obatan seperti amfetamin, kortikosteroid, NSAID seperti ibuprofen, kontrasepsi, siklosporin, obat

antidepresan, dekongestan, obat alergi dapat menyebabkan hipertensi. (Flynn, J, T. 2017)

Pada penelitian Kota et al, terjadi penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik pada individu yang telah diberikan vitamin D secara adekuat. Sebuah penelitian di Denmark pada tahun 2015, menemukan pada individu yang kadar vitamin D dalam darah lebih rendah dari 10 ng/ml menunjukkan perkembangan menuju hipertensi pada masa observasinya. (Mehta, 2017)

Pada beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya, memiliki hasil yang beragam mengenai hubungan defisiensi vitamin D dengan kejadian hipertensi pada anak obes. Pada penelitian yang telah dilakukan dijelaskan bahwa vitamin D mempengaruhi tekanan darah dan faktor resiko yang dapat berkembang menjadi hipertensi, maka berdasarkan hal ini **penting** dilakukan penelitian yang terkait hubungan antara defisiensi vitamin D dan hipertensi pada anak obes.

Dengan mengetahui kadar vitamin D dan hipertensi pada anak secara dini, dapat mendeteksi adanya gangguan organ terutama penyakit kardiovaskuler, sehingga mampu mencegah terjadinya penyakit kardiovaskuler pada masa anak sejak dini dan dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas terkait kejadian hipertensi tersebut. Oleh karena itu, penulis menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan antara kadar vitamin D dengan kejadian hipertensi pada anak obes.

Penelitian hubungan vitamin D dengan hipertensi pada anak obes sepengetahuan penulis, sejauh ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

1. Berapa frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes dengan defisiensi vitamin D?
2. Berapa frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D ?
3. Apakah ada hubungan antara hipertensi dengan defisiensi vitamin D pada anak obes ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum :

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi hubungan antara kejadian hipertensi dengan defisiensi vitamin D pada anak obes.

I.3.2 Tujuan Khusus :

1. Menentukan frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
2. Menentukan frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
3. Membandingkan frekuensi kejadian hipertensi antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan tanpa defisiensi vitamin D.

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

I.5. Manfaat Penelitian

I.5.1. Manfaat Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Memberikan informasi ilmiah tentang frekuensi kejadian hipertensi pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian lebih lanjut terutama dalam menjelaskan patomekanisme dan patobiologi vitamin D terhadap hipertensi pada anak obes.

I.5.2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis

1. Penelitian ini akan membantu klinisi dalam memberikan penatalaksanaan suplemen vitamin D dalam mengurangi serta mencegah risiko penyakit kardiovaskuler yang mungkin terjadi pada anak obes.
2. Dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan penyakit metabolik yang disebabkan hipertensi akibat defisiensi vitamin D pada anak obes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas

II.1.1 Definisi

Kata obesitas berasal dari bahasa latin : *obesus, obedere* yang artinya gemuk atau kegemukan. Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. (WHO, 2015) Obesitas dan *overweight* merupakan dua istilah yang menyatakan adanya kelebihan berat badan. Saat ini, obesitas atau gemuk didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. *Overweight* adalah kelebihan berat badan dibandingkan dengan berat ideal yang dapat disebabkan oleh penimbunan jaringan lemak atau jaringan non lemak, misalnya pada atlet binaragawan kelebihan berat badan dapat disebabkan oleh hipertrofi otot. (Sjarif D,2014a) Obesitas merupakan akibat dari ketidakseimbangan antara tiga komponen energi, yaitu ambilan makanan, pengeluaran energi dan penyimpanan energi. (Subardja, 2010)

Kegemukan dan obesitas bisa terjadi pada berbagai kelompok usia dan jenis kelamin. *Juvenil obesity* adalah obesitas yang terjadi pada usia muda (anak-anak). Dikatakan pula bahwa obesitas merupakan keadaan indeks massa tubuh (IMT) anak yang berada di atas persentil ke-95 pada

grafik tumbuh kembang anak sesuai jenis kelaminnya. Obesitas disebabkan oleh ketidakseimbangan antara jumlah energi yang masuk dengan yang dibutuhkan oleh tubuh untuk berbagai fungsi biologis seperti pertumbuhan fisik, perkembangan, aktivitas, pemeliharaan kesehatan. Pengukuran lemak tubuh bukanlah suatu proses yang mudah. Oleh karena itu, beberapa metode pengganti yang sederhana digunakan untuk menggolongkan berat badan berlebih dan obesitas. Metode tersebut mencakup indeks massa tubuh, lingkaran pinggang dan rasio pinggang dan pinggul. (Wiraatmadji, 2012)

Anak obes mempunyai ciri-ciri fisik seperti: memiliki pipi yang tembam, dagu berlipat, leher yang pendek, perut buncit, tinggi tidak sesuai dengan usia dan biasanya pada anak laki-laki kerap terjadi pembesaran payudara (*Gynecomastia*). Pada anak perempuan yang mengalami obesitas dapat terjadi haid pertama yang timbul lebih cepat atau dikenal dengan istilah *early menarch* sedangkan pada anak laki-laki mempunyai kecenderungan memiliki alat kelamin yang kecil, sehingga tidak sedikit orang tua membawa anak laki-lakinya ke dokter anak dan mengeluhkan hal tersebut. Dalam hal ini, alat kelamin terlihat kecil karena jaringan lemak di daerah tersebut menebal, sehingga penisnya terbenam (*buried penis*). (Firmansyah, 2011)

II.1.2 Kriteria obesitas

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak lemak di bagian 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 berisiko 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 sebagai berat badan menurut tinggi badan di atas persentil 90, atau 120% dibandingkan berat badan ideal. Sedangkan berat badan lebih besar daripada 140% berat badan ideal didefinisikan sebagai superobesitas. (Sjarif D, 2014a)
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 di atas usia 2 tahun. Anak-anak dengan IMT terhadap usia terletak pada atau di atas persentil ke-95 dianggap obesitas, dan untuk kelebihan berat badan (*overweighth*), IMT terletak antara persentil ke-85 hingga 95. (Polhamus, 2011)

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 $\geq + 1$ berpotensi gizi lebih, $\geq +2$ gizi lebih (*overweight*) dan $\geq +3$ obesitas. Sedangkan untuk usia 5 – 19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007* yaitu Z score $\geq +1$ diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight*) dan Z score $\geq +2$ sebagai obesitas. (Sjarif, 2014a)

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 biceps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit triseps di atas persentil ke- 85, merupakan indikator adanya obesitas. (Sjarif, 2014a)
- 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.1.3 Epidemiologi

Dalam survei yang dilakukan oleh *National Child Measurement Program* (NCMP, 2015) setiap tahunnya jutaan anak di Inggris diukur tinggi badan dan berat badannya untuk memberikan gambaran rinci tentang prevalensi obesitas pada anak. Hasil survey menunjukkan 19,8% anak usia 10 hingga 11 tahun mengalami obesitas, 9,3% anak-anak usia 4 sampai 5 tahun mengalami obesitas dan 12,8% lainnya mengalami overweight. Ini berarti sepertiga dari 10-11 tahun dan lebih seperlima dari anak usia 4-5 tahun kelebihan berat badan atau obesitas.

Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar prevalensi nasional gemuk pada penduduk secara nasional pada anak umur 5-12 tahun masih tinggi yaitu 18,8 persen, terdiri dari overweight 10,8 persen dan obesitas 8,8 persen. Prevalensi gemuk terendah di Nusa Tenggara Timur (8,7%) dan tertinggi di DKI Jakarta (30,1%). Prevalensi gemuk pada remaja umur 13-15 tahun di Indonesia sebesar 10,8 persen, terdiri dari 8,3 persen overweight dan 2,5 persen obesitas. Sebanyak 13 provinsi dengan prevalensi gemuk diatas nasional, yaitu Jawa Timur, Kepulauan Riau, DKI, Sumatera Selatan, Kalimantan Barat, Bangka Belitung, Bali, Kalimantan Timur, Lampung, Sulawesi Utara dan Papua. (Riskesdas 2013)

Riskesdas 2013 menggambarkan kondisi anak di Indonesia sebanyak 8 dari 100 anak di Indonesia mengalami obesitas. Prevalensi obesitas anak yang dihitung berdasarkan indeks massa tubuh dibandingkan usia (IMT/U) pada kelompok anak usia 5-12 tahun besarnya 8%. Prevalensi tertinggi obesitas pada anak usia 5-12 tahun adalah DKI

Jakarta. Angka-angka tersebut menunjukkan bahwa Indonesia masih mengalami masalah gizi balita gemuk, karena menurut WHO 2010, suatu negara dikatakan tidak lagi memiliki masalah gizi bila indikator balita gemuk berada di bawah 5%. (Risksdas 2013)

II.1.4 Etiologi dan patogenesis

Berdasarkan etiologinya obesitas terbagi menjadi dua yaitu, obesitas primer yang disebabkan oleh faktor gizi dan berbagai faktor yang mempengaruhi masukan makanan. Makanan yang masuk lebih banyak dibandingkan dengan kebutuhan energi yang dibutuhkan oleh tubuh. Sedangkan obesitas sekunder adalah obesitas yang disebabkan karena penyakit atau kelainan *congenital*. Sedangkan berdasarkan patogenesisnya obesitas terdiri dari *regulatory obesity* yang merupakan gangguan pada pusat yang mengatur masukan makanan dan *metabolic obesity* yang terjadi akibat adanya kelainan pada metabolisme lemak dan karbohidrat. (Sudargo *et al.*, 2013)

Obesitas terjadi akibat gangguan dari mekanisme homeostasis yang mengontrol keseimbangan energi dalam tubuh. Jaringan lemak merupakan tempat penyimpanan energi yang paling besar menyimpan energi dalam bentuk trigliserida melalui proses lipogenesis yang terjadi sebagai respons terhadap kelebihan energi dan memobilisasi energi melalui proses lipolisis sebagai respon terhadap kekurangan energi. Regulasi keseimbangan energi memerlukan sensor dari penyimpanan energi di jaringan adiposa, mekanisme kontrol dari sistem pusat (hipotalamus) untuk integrasi

berikutnya, yang mana akan menentukan kebutuhan asupan makanan dan pengeluaran energi. (Subardja 2010)

Hipotalamus berperan penting dalam proses inisiasi makan. Adanya gangguan pada jalur sinyal “makan” mempengaruhi nucleus hipotalamikus medial sehingga meningkatkan rasa lapar, dengan cara (1) meningkatkan respon terhadap sinyal oreksigenik seperti *ghrelin* dan menstimulasi Neuropeptida Y; dan (2) menghambat respon sinyal adiposit seperti leptin dan menghambat POMC (*Proopiomelanocortin*) di hipotalamus. Lipogenesis merupakan proses deposisi lemak dan meliputi proses sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati pada daerah sitoplasma dan mitokondria dan jaringan adiposa. Peristiwa ini terjadi akibat rangsangan dari diet tinggi karbohidrat, namun juga dapat dihambat oleh adanya asam lemak tak jenuh ganda dan dengan berpuasa. Efek tersebut sebagian diperantarai oleh hormon yang dapat menghambat (mis. Hormon pertumbuhan, Leptin) atau merangsang (seperti insulin) lipogenesis. Pada obes, kadar leptin berkurang dan ghrelin meningkat di hipotalamus, namun kadar leptin pada serum dan adiposa meningkat dan kadar ghrelin menurun, hal tersebut disebabkan terjadinya resistensi leptin. (Subardja 2010)

Obesitas termasuk penyakit yang disebabkan oleh beberapa faktor. Diduga sebagian besar obesitas disebabkan oleh faktor genetik, faktor lingkungan (aktivitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi) dan faktor pubertas.

Faktor Genetik

Bila kedua orang tua obesitas maka 80% anaknya menjadi obesitas, bila salah satu orang tua obesitas kemungkinan anak obesitas menjadi 40% dan bila kedua orang tua tidak obesitas kemungkinan anak menjadi obesitas sebesar 14%. Peningkatan risiko menjadi obesitas tersebut kemungkinan disebabkan oleh pengaruh gen atau faktor lingkungan dalam keluarga. Ada tujuh gen diketahui menyebabkan obesitas pada manusia yaitu gen leptin receptor, melanocortin receptor-4 (MC4R), alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH), prohormone convertase-1 (PCI), Leptin, Bardet-Biedl, dan Dunnigan partial lipodystrophy. (Skelton, Rudolph, 2007) Faktor genetik yang secara langsung menyebabkan obesitas adalah pada penyakit seperti Prader-Willi syndrome, Bardet-Biedl syndrome dan Cohen syndrome. (Skelton, Rudolph, 2007)

Faktor Lingkungan

Penyebab faktor lingkungan, yaitu:

1. Kurangnya Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan faktor utama dari pengeluaran energi, bila aktivitas fisik rendah maka energi akan disimpan oleh tubuh dalam bentuk jaringan lemak dan bila berlangsung dalam waktu yang lama jaringan lemak akan menumpuk dan menyebabkan obesitas. (Misnadiarly 2007)

2. Nutrisi

Peranan faktor nutrisi dimulai sejak dalam kandungan. Jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi dipengaruhi berat badan ibu. Saat pertama kali mendapat makanan padat yang tinggi kalori dan memungkinkan menjadi sebuah kebiasaan mengonsumsi makanan yang tinggi kalori, mempengaruhi kenaikan berat badan dan lemak anak hingga sang anak beranjak dewasa. Makanan berlemak tinggi kalori biasanya memiliki rasa yang lezat dan dapat meningkatkan selera makan yang akhirnya terjadi konsumsi yang berlebihan. (Maffets dkk., 2001)

3. Sosial Ekonomi

Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Perubahan ini lebih menjerus pada hal yang negatif, seperti pola hidup kurang gerak yang berkaitan dengan penurunan aktifitas fisik. (Hidayati, 2009)

4. Kesehatan

Beberapa penyakit lain dapat menyebabkan obesitas seperti:

- a. *Hipotiroidism* yaitu proses pembakaran kalori menjadi lambat, sehingga makan sedikit pun tetap akan gemuk. Kelebihan kortisol (penggunaan kortikosteroid, Sindrom Cushing), defisiensi hormon pertumbuhan. (Kurdanti, 2015)

- b. Kelainan saraf yang menyebabkan seseorang banyak makan. Lesi hipotalamus (infeksi, malformasi vaskuler, neoplasma atau trauma). *Insulin-secreting tumors* dapat menimbulkan keinginan makan berlebihan sehingga menimbulkan obesitas. (Kurdanti, 2015)
- c. Obat-obat tersebut diantaranya adalah golongan steroid, antidiabetik, antihistamin, antihipertensi, *protease inhibitor*. Penggunaan obat anti diabetes (Insulin, Sulfonylurea, *Thiazolidinediones*), glukokortikoid, agen psikotropik, *mood stabilizers* (Lithium), antidepresan (*Tricyclics, Monoamine oxidase inhibitors*). (Ness-Abramof, 2005)

5. Psikologis

Obesitas dapat merupakan dampak dari pemecahan masalah emosi yang mendalam yaitu seperti menyalurkan emosi dengan cara makan yang berlebihan dan ini merupakan suatu pelindung penting bagi yang bersangkutan. Perlakuan lingkungan terhadap penderita obesitas seperti mengejek, menertawakan, mengganggu, mempermainkan dan lain sebagainya sehingga menyebabkan penderita obesitas semakin menarik diri dari pergaulan dan aktivitas permainan, dengan demikian makin berkurang aktivitas fisiknya. (Firmansyah, 2011)

Faktor Pubertas

Pada masa pertumbuhan anak obes, terjadi percepatan kenaikan tinggi badan. Hal ini disebabkan anak mencapai growth spurt lebih awal dibanding anak normal pada usia yang sama namun keadaan ini tidak

menetap sampai usia dewasa. Pada saat anak mendekati usia dewasa, kecepatan pertumbuhan mereka akan relatif berkurang terhadap kecepatan pertumbuhan anak normal, jadi tinggi badan akhir pada saat dewasa akan tetap menyerupai atau hampir sama dengan tinggi badan orang tua mereka, bahkan dapat menjadi relatif lebih pendek bila dibandingkan dengan tinggi badan anak seusianya yang tidak mengalami obesitas. (Lailani, 2003)

Anak perempuan yang mengalami obesitas akan mengalami pubertas lebih awal. Suatu studi menyebutkan bahwa peningkatan berat badan pada saat pubertas selalu disertai dengan peningkatan kadar hormon leptin dalam tubuh. Leptin berperan sebagai sinyal ke hipotalamus mengenai jumlah massa lemak dalam tubuh apakah telah cukup untuk memulai proses reproduksi yang kemudian akan memicu aktivasi aksis hipotalamus-hipofise-gonad. Pada anak laki-laki, pengaruh obesitas terhadap onset pubertas bervariasi. Penelitian terhadap anak laki-laki yang mengalami obesitas menunjukkan kadar testosteron bebas yang normal. (Lailani, 2003)

II.1.5 Klasifikasi Obesitas

Berdasarkan penyebabnya, obesitas dapat dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu: (Sjarif, 2014b)

a. **Obesitas Idiopatik (obesitas primer atau nutrisi atau eksogen)**

Suatu keadaan kegemukan pada seseorang yang terjadi tanpa penyebab penyakit secara jelas, tetapi semata-mata disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik dan lingkungan.

b. Obesitas Endogen (obesitas sekunder atau non-nutrisional)

Suatu bentuk obesitas yang jelas kaitannya atau timbulnya bersamaan sebagai bagian dari penyakit hormonal atau sindrom yang dapat dideteksi secara klinis.

Secara klinis obesitas eksogen dan endogen dapat dibedakan sebagaimana yang tercantum pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen (Sjarif, 2014b)

Obesitas Idiopatik	Obesitas Endogen
<ul style="list-style-type: none"> • >90% kasus • Perawakan tinggi (umumnya TB/U >50th persentil) • Umumnya didapatkan riwayat obesitas dalam keluarga • Fungsi mental normal • Usia tulang : normal atau <i>advanced</i> • Pemeriksaan fisis umumnya normal 	<ul style="list-style-type: none"> • <10% kasus • Perawakan pendek (umumnya TB/U <50th persentil) • Umumnya tidak didapatkan riwayat obesitas dalam keluarga • Fungsi mental seringkali retardasi • Usia tulang : terlambat (<i>delayed</i>) • Terdapat stigmata pada pemeriksaan fisis

II.1.6 Dampak Obesitas

Obesitas pada anak dapat meningkatkan risiko berbagai komplikasi ketika dewasa, seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus. Perkembangan baru yang penting dalam pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan. 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 hapatoglobulin. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas memberikan kesan bahwa obesitas sebagai *inflammatory disease*. (Styne, 2001)

Selain itu, dampak obesitas pada anak, meliputi penilaian *sleep apnea*, gangguan fungsi hati, masalah ortopedik yang berkaitan dengan kelebihan beban, kelainan kulit serta potensi gangguan psikiatri. Faktor risiko kardiovaskuler terdiri dari riwayat anggota keluarga dengan penyakit jantung vaskular, dislipidemia atau peningkatan konsentrasi kolesterol LDL > 160 mg/dL, kolesterol HDL < 35 mg/dL, peningkatan tekanan darah, merokok, diabetes mellitus dan kurangnya aktifitas fisik. Diabetes melitus tipe 2 jarang ditemukan pada anak yang mengalami obesitas, tapi hiperinsulinemia dan intoleransi glukosa hampir selalu ditemukan. Intoleransi glukosa terganggu dapat ditemukan pada anak dan remaja yang mengalami obesitas terutama yang mempunyai riwayat diabetes dalam keluarga. Seperti halnya pada dewasa, anak yang mengalami obesitas mengalami resistensi insulin dan hiperinsulinemia *postprandial*. Anak obes yang berkaitan dengan minimal tiga dari faktor – faktor tersebut dianggap berisiko tinggi. Skrining dianjurkan pada setiap anak obes setelah usia 2 tahun. Anak obes cenderung mengalami peningkatan tekanan darah, denyut jantung, serta kelainan jantung dibandingkan anak seusianya. Hipertensi ditemukan pada 20 – 30 % anak obes.(Styne, 2001)

Obstructive sleep apnea sering dijumpai pada obesitas, gejalanya mulai dari mengorok sampai mengompol. Penyebabnya adalah penebalan jaringan lemak di daerah faringeal diperberat dengan hipertrofi adenotonsilar. Obstruksi saluran nafas intermiten di malam hari menyebabkan tidur gelisah serta menurunkan oksigenasi. Sebagai kompensasi, anak cenderung mengantuk dan hipoventilasi. (Ray, 2001)

Non Alcoholic steatohepatitis (NASH) ditemukan pada 40% anak obes melalui skrining USG hati. Kadar enzim transaminase, berupa AST dan ALT, merupakan indikator yang kurang sensitif, tetapi peninggiannya membantu menegakkan diagnosis. Kondisi ini dapat berlanjut menjadi fibrosis hati atau bahkan menjadi sirosis. Penurunan berat badan akan menormalkan kadar enzim hati dan ukuran hati. Kelebihan berat badan pada anak obes cenderung berisiko terhadap gangguan ortopedik, yaitu torsi tibial dan kaki pengkat, tergelincirnya epifisis kaput femoral atau *slipped capital femoral epiphysis* terutama pada anak lelaki dan gejala tekanan berat badan pada persendian diekstremitas bawah. (Styne, 2001)

Obesitas menyebabkan kerentanan terhadap kelainan kulit, khususnya di daerah lipatan. Kelainan ini termasuk ruam panas, intertrigo, dermatitis moniliasis, dan acanthosis nigricans. Sebagai tambahan jerawat juga muncul dan dapat memperburuk persepsi diri anak. Masalah psikososial akan sangat berpengaruh pada penampilan. Pada anak obes sering didapatkan kurangnya rasa ingin bermain dengan teman sepermainan, memisahkan diri dari tempat bermain, tidak diikuti dalam

permainan serta hubungan sosial canggung atau menarik diri dari kontak sosial. Hal ini disebabkan oleh karena depresi, kurang percaya diri, persepsi diri yang negatif maupun rendah diri karena menjadi bahan ejekan teman – temannya. Gejalanya meliputi papil edema, kelumpuhan saraf kranial VI, diplopia, kehilangan lapangan pandang perifer, dan iritabilitas. (Nelson, 1996)

II.2. Vitamin D

II.2.1 Sumber dan sintesis vitamin D

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang dapat diperoleh dari makanan, serta merupakan prohormon steroid diproduksi di kulit oleh ultraviolet B (UVB, 290-320 nm) dari sinar matahari. (Jeon Shin 2018) Namun, banyak faktor akan mempengaruhi sintesis vitamin D3 pada manusia. Secara khusus, intensitas ultraviolet B (UV-B) adalah faktor penting yang mempengaruhi sintesis vitamin D3. Dikatakan bahwa 20 mJ per cm² adalah ambang batas paparan UV-B untuk sintesis pra-vitamin D dalam kulit. (Bender, 2003) Radiasi intensitas rendah, misalnya, di bawah 20 mJ per cm², tidak menghasilkan pra-vitamin D3 yang signifikan. Dengan demikian, beberapa daerah di atas 40° lintang di musim dingin tidak mungkin menerima intensitas UV-B yang cukup yang akan mengakibatkan status vitamin D populasi tidak mencukupi. Sebuah uji coba terkontrol secara acak, (Bogh et al., 2011) membandingkan plasma 25 (OH) D dalam kelompok yang berbeda yang memiliki kadar baseline 25 (OH) D yang sama sebelum dan setelah paparan UV-B dengan dosis dan durasi yang berbeda.

Penutupan ozon dan awan juga mengurangi intensitas radiasi UV-B dengan menyerap dan menyebarkan foton (Kimlin, 2014). Namun, sekitar 50% radiasi UV-B menembus tutupan awan lengkap dan mencapai permukaan bumi. (Bender, 2003)

Sumber kedua vitamin D adalah makanan. Makanan utama yang mengandung vitamin D yaitu beberapa ikan berminyak seperti salmon, mackerel dan minyak ikan, dll. Makanan yang berasal dari hewan, seperti lemak susu, telur, dan daging tanpa lemak. Selain itu, beberapa tanaman mengandung vitamin D2 alami, seperti jamur kering matahari. (Holick, 2008) Dihydroxyvitamin D sering digunakan untuk pasien dengan penyakit ginjal kronis untuk meningkatkan status vitamin D mereka dan menekan hiperparatiroidisme sekunder. Selain itu, ada beberapa suplemen kalsium dan suplemen multivitamin yang mengandung vitamin D dosis rendah. (Cheng, 2014)

II.2.2 Metabolisme vitamin D

Vitamin D mengalami dua langkah metabolisme di hati dan ginjal untuk mensintesis bentuk aktif kalsitriol, yang mengikat pada reseptor vitamin D (VDR) kemudian dapat mengaktifkan fungsi fisiologis yang beragam. Regulasi metabolisme vitamin D yaitu jalur metabolisme vitamin D klasik, alternatif, dan hormonal.

1. Jalur metabolisme klasik.

Hidroksilasi vitamin D 7-Dehidrokolesterol (7-DHC, provitamin D3) adalah zat antara dalam sintesis kolesterol, yang banyak berada di lapisan

basal dan suprabasal kulit. Ketika kulit menerima radiasi sinar UV-B, 7-DHC mengalami isomerisasi dan berubah menjadi prekalsiferol (pra-vitamin D3). Lalu, pra-vitamin D3 mengalami penataan ulang struktural dan menjadi kolekalsiferol (kalsiol, vitamin D3). Sekitar 50% dari pro-vitamin D3 berubah menjadi pravitamin D3 dalam 2,5 jam di kulit. (Mehta dan Agarwal 2017)

Setelah terbentuk, vitamin D3 segera memasuki ruang ekstraseluler dan berdifusi dari epidermis ke lapisan kapiler dermal. Dalam sirkulasi, vitamin D3 langsung terikat dengan protein pengikat vitamin D (VDBP) dan diangkut ke hati untuk hidroksilasi lebih lanjut. Vitamin D3 mengikat protein pengikat vitamin D (VDBP) yang beredar dan dibawa ke hati. Di hati, vitamin D dimetabolisme oleh vitamin D 25-hidroksilase (CYP2R1 dan CYP27A1) menjadi 25 (OH) D (kalsidiol), yang merupakan bentuk utama sirkulasi vitamin D di serum. 25 (OH) D dimetabolisme lebih lanjut oleh 25 (OH) D 1 α -hidroksilase (CYP27B1) di tubulus proksimal ginjal menjadi 1 α , 25-dihydroxyvitamin D [1 α , 25 (OH) 2D,(kalsitriol)], yang merupakan bentuk paling aktif secara biologis dari vitamin D. Kalsitriol memasuki sirkulasi setelah berikatan dengan VDBP, kemudian dibawa ke jaringan target seperti usus, tulang, dan ginjal, tempat vitamin D mengatur penyerapan, mobilisasi, dan reabsorpsi kalsium dan fosfat. Kadar kalsidiol dan kalsitriol keduanya diatur ketat oleh 25 (OH) D 24-hidroksilase (CYP24A1), yang merupakan enzim primer menonaktifkan katalisasi hidroksilasi vitamin D pada C-24 dan C-23 dari kalsidiol dan kalsitriol. Jalur hidroksilasi ini menghasilkan bentuk tidak aktif asam calcitroic diekskresikan di empedu.

Dalam jaringan target, kalsitriol berikatan dengan VDR, yang menginduksi regulasi genomik dan nongenomik. Di jalur genomik, kalsitriol berikatan dengan VDR sitosolik, yang memfosforilasi VDR, heterodimerisasi retinoid-X receptor (RXR), dan kemudian translokasi kompleks VDR-RXR. Kompleks kalsitriol – VDR – RXR mengikat elemen respon vitamin D (VDRE) di dalam promotor gen targetnya dan mentranskripsi coactivators atau co-repressors untuk mengatur ekspresi mRNA gen target dan dengan demikian mengatur berbagai fungsinya.

Dalam jalur nongenomik, kalsitriol berikatan dengan membran VDR, yang diidentifikasi sebagai 1,25D-membrane-associated, rapid response steroid-binding protein (1,25D MARRS); interaksi ini kemudian menginduksi perubahan langsung dalam jalur pensinyalan sel. Vitamin D berperan melalui banyak mekanisme non-genomik, termasuk ekspresi protein, stres oksidatif, inflamasi, dan metabolisme seluler. Kalsitriol memodulasi ekspresi adipokine, menghambat ekspresi sitokin anti-inflamasi, mengurangi perekrutan monosit oleh pra-adiposit manusia, dan mengembalikan pengambilan glukosa dalam adiposit. Kalsitriol berperan dalam jaringan adiposa manusia dalam bentuk aktif dari metabolit vitamin D3. (Luong, Nguyen 2013)

2. Jalur metabolisme alternatif

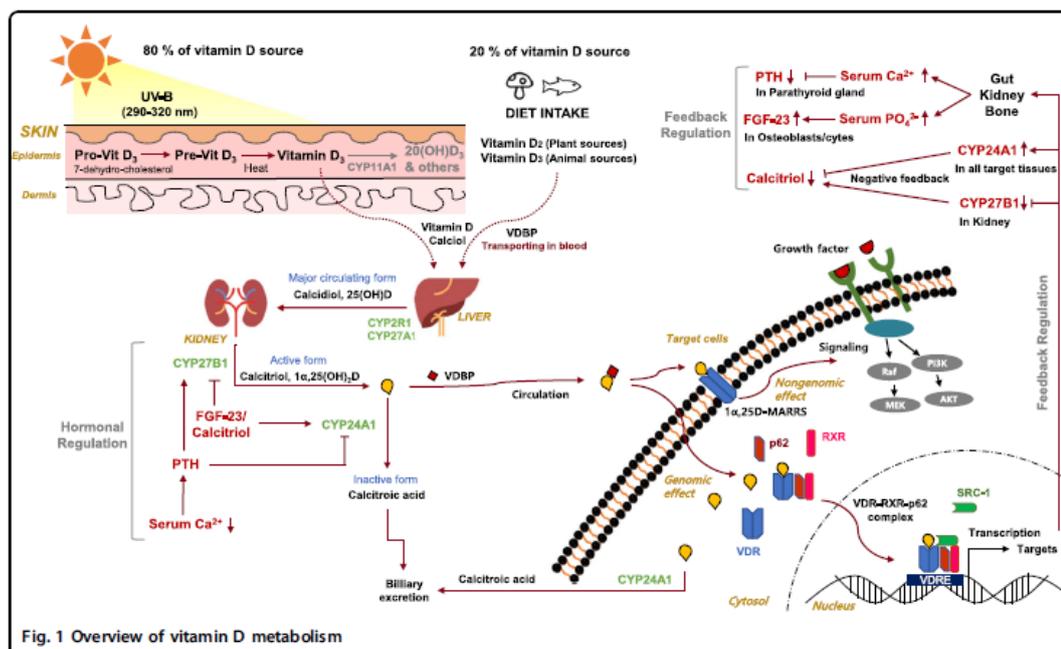
Jalur alternatif metabolisme vitamin D melalui CYP11A1, juga dikenal sebagai enzim P450 sitokrom side chain cleavage (P450scc). Penemuan terbaru CYP11A1 sebagai enzim metabolisme vitamin D

diketahui dengan penemuan ekspresi CYP11A1 dalam jaringan perifer seperti kulit dan saluran gastrointestinal. Metabolit utama vitamin D yang dihasilkan dari hidroksilasi tunggal oleh CYP11A1 termasuk 20 (OH) D, 22 (OH) D, dan 17 (OH) D₃. Jalur metabolisme alternatif ini dapat menghasilkan lebih dari 21 hidroksimetabolit vitamin D. Produk-produk CYP11A1, seperti 20 (OH) D dan hidroksimetabolit, menginduksi anti-proliferasi, diferensiasi, dan anti-inflamasi pada sel-sel kulit. Penemuan terbaru α and γ isoforms of retinoid-related orphan receptors (ROR α , ROR γ) merupakan reseptor hidroksi metabolit vitamin D CYP11A1 memainkan peran penting dalam regulasi banyak proses fisiologis termasuk jalur imun dan metabolisme dan terlibat dalam banyak patologi seperti kanker, penyakit autoimun, dan sindrom metabolik. (Luong, Nguyen 2013)

3. Regulasi hormonal

Kalsitriol, sebagai hormon, mengatur dengan ketat metabolisme vitamin D dalam mekanisme umpan balik negatif. Enzim penonaktifan vitamin D, CYP24A1, adalah salah satu target transkripsi dari kompleks kalsitriol – VDR – RXR. Oleh karena itu, kadar kalsidiol dan kalsitriol dapat diatur dengan ketat oleh ekspresi CYP24A1 yang digerakkan oleh kalsitriol dalam ginjal. Selain itu, kalsitriol juga menghambat transkripsi CYP27B1 di ginjal melalui mekanisme yang kompleks. Selain regulasi umpan balik negatif oleh kalsitriol, metabolisme vitamin D juga diatur oleh dua hormon, hormon paratiroid (PTH) dan fibroblast growth factor-23 (FGF-23), keduanya memainkan peran utama dalam menjaga keseimbangan kadar

kalsium dan fosfat. PTH disekresi oleh kelenjar paratiroid sebagai respons terhadap kadar kalsium serum rendah, seperti yang deteksi oleh Calcium sensing reseptor (CaSRs) yang diekspresikan pada permukaan sel paratiroid. PTH merangsang ekspresi CYP27B1 di ginjal oleh mekanisme yang melibatkan peningkatan transkripsi cAMP-dependent yang mengarah pada peningkatan dalam produksi kalsitriol (Gambar 1). (Jeon Shin 2018)



Gambar 1. Metabolisme vitamin D (Jeon and Shin Experimental & Molecular Medicine, 2018)

Vitamin D receptor (VDR) memediasi efek 1,25 (OH) 2D yang memoderasi fungsi biologisnya. Ada dua jenis VDR: reseptor vitamin D membran (mVDR) dan reseptor vitamin D nuklir (nVDR) (Newmark et al 2017)). Vitamin D receptor (VDR) terutama mengambil bagian dalam regulasi kalsium dan fosfor dan bekerja pada gen target setelah bergabung dengan 1,25 (OH) 2D dan mempengaruhi ekspresi gen struktural yang

mempengaruhi fungsi biologis. Namun, banyak polimorfisme telah ditemukan pada gen VDR pada manusia, yang mempengaruhi fungsi biologis vitamin D. Hal ini mungkin terkait dengan timbulnya beberapa penyakit, seperti osteoarthritis, kanker, penyakit kardiovaskular, diabetes, penyakit ginjal, dan gangguan autoimun. (Valdivielso & Fernandez, 2006)

Protein pengikat vitamin D (DBP; Gc-globulin) adalah anggota keluarga albumin dan sebagian besar diproduksi di hati. Protein pengikat vitamin D bertanggung jawab untuk transportasi sebagian besar (85-90%) vitamin D dan metabolitnya dalam sirkulasi, termasuk kholekalsiferol, kalsidiol, kalsitriol dan 24-hydroxykalsidiol. Di antara mereka, calcidiol dan 24-hydroxycalcidiol memiliki afinitas yang lebih tinggi untuk DBP dibandingkan yang lainnya. Berdasarkan perbedaan dalam struktur primer, ada tiga jenis Gc-globulin: Gc-2, Gc-1 lambat dan cepat Gc-1. Gc-globulin memiliki konsentrasi sirkulasi yang luar biasa tinggi dibandingkan dengan protein pengikat hormon lainnya (Haddad, 1995). Konsentrasinya mencapai hingga 6 mmol / L sementara sebagian besar lainnya di bawah 1mmol / L, misalnya, konsentrasi protein pengikat tiroksin adalah 300 μ mol / L dan protein pengikat kortisol adalah 800 μ mol / L. (Bender, 2003) Saturasi Gc-globulin dengan turunan vitamin D sangat rendah. Hanya sekitar 2% hingga 5% dalam kondisi fisiologis. Situasi ini penting dalam perlindungan terhadap keracunan vitamin D. Lebih lanjut, konsentrasi Gc-globulin dapat berdampak pada kadar vitamin D. Dalam beberapa kondisi, Gc-globulin akan berubah dalam kuantitas, sesuai dengan sifatn afinitas dengan

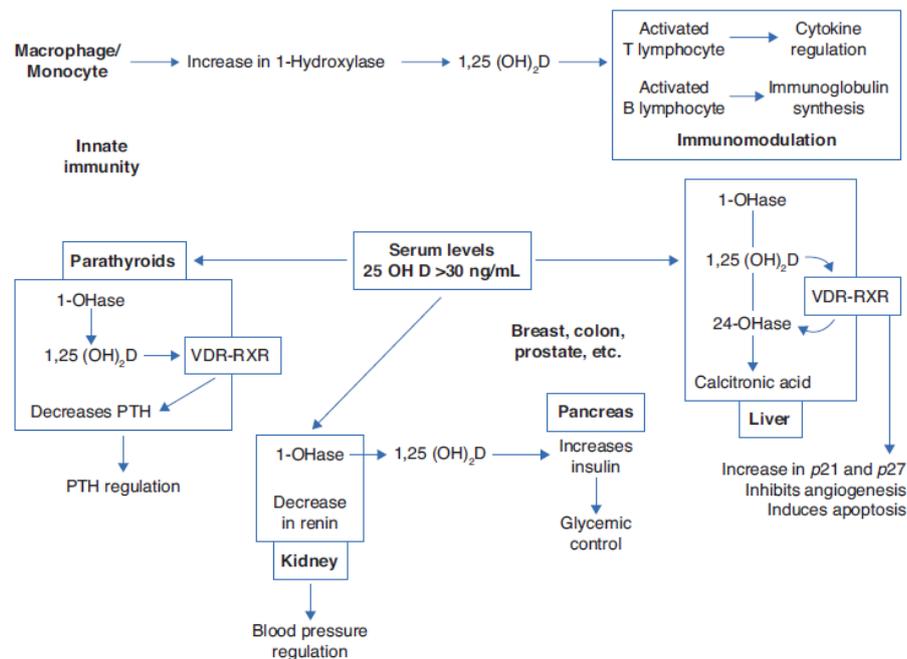
ligannya, dan fungsi biologisnya. Polimorfisme menghasilkan Gc-globulin dengan struktur yang berbeda, yang tidak begitu efektif dalam mengangkut vitamin D dalam aliran darah sehingga dapat menurunkan kadar vitamin D. Ini dianggap terkait dengan beberapa penyakit, seperti kanker, peradangan, dan penyakit autoimun. (Yousefzadeh et al., 2014)

II.2.3 Fungsi vitamin D

Bentuk aktif vitamin D yaitu 1,25 (OH) 2D, berfungsi dalam metabolisme tulang. Di dalam usus, 1,25 (OH) 2D berikatan dengan VDR (*vitamin D reseptor*) yang membentuk saluran kalsium epitel. Proses ini secara signifikan meningkatkan penyerapan kalsium. Ketika konsentrasi kalsium serum menurun hingga di bawah level normal. Bentuk aktif vitamin D 1,25 (OH) 2D juga membantu penyerapan fosfor dalam pembentukan kalsium hidroksiapatit di jaringan tulang. (Ibrahim 2015) Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan penyakit tulang, seperti rakhitis pada bayi, osteoporosis pada orang dewasa, nyeri tulang, bahkan osteomalacia dan peningkatan risiko patah tulang. (Wintermeyer et al 2016)

Vitamin D memiliki beberapa fungsi lain. Penemuan ekspresi *vitamin D reseptor* (VDR), tidak hanya di ginjal, tetapi juga di payudara, usus besar, otak, prostat, makrofag, dan jaringan lain, menunjukkan peran biologis vitamin D yang kompleks dan beragam dalam tubuh manusia. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa vitamin D mungkin terlibat dalam sejumlah proses biologis, seperti proliferasi sel, diferensiasi, anti-angiogenesis dan menginduksi apoptosis, mengatur imunitas, meningkatkan metabolisme

glukosa, dan peran lain (Gambar 2). (Holick, 2008) Dengan demikian, defisiensi vitamin D dapat dikaitkan dengan banyak penyakit skeletal, termasuk infeksi, alergi, kanker, obesitas, resistensi insulin (IR), diabetes mellitus (DM) dan penyakit kardiovaskular. (Ibrahim 2015)



Gambar 2 Fungsi vitamin D (Adapted from Holick MF.8).

II.2.4 Status vitamin D

Kekurangan vitamin D adalah masalah luas dan global. Untuk menentukan status vitamin D, 25 (OH) D₃ digunakan sebagai bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari. Dua bentuk metabolit vitamin D, 1 α , 25- (OH) 2D dan 25- (OH) D umumnya diukur dalam serum dan telah diteliti oleh sebagian besar studi genetik yang berfokus pada metabolisme vitamin D. Namun, konsentrasi serum 25- (OH) D telah diterima secara luas sebagai indikator terbaik dari status vitamin D

seorang individu in vivo. 1 α , 25-(OH) 2D tidak memberikan informasi tentang status vitamin D dan seringkali normal atau meningkat sebagai akibat hipertiroidisme sekunder terkait dengan defisiensi vitamin D. 25-(OH) D memiliki konsentrasi hampir 1000 kali lipat lebih besar dari 1 α , 25-(OH) 2D. 25-(OH) D memiliki waktu paruh lebih lama (20 hari) dan karenanya lebih stabil dalam sirkulasi. Karena itu, total vitamin D tubuh paling baik diukur dengan menilai kadar 25-(OH) D sirkulasi. (Basit 2013)

Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25-hidroksi vitamin D berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D \leq 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. (Sjarif, 2014a) Peningkatan resorpsi tulang dan risiko tinggi untuk hipertiroidisme sekunder terlihat di konsentrasi 25-49 nmol / L (10–19 ng / mL). Diperlukan ambang batas 25-(OH) D sebesar 75 nmol / L (30 ng / mL) untuk kepadatan mineral tulang yang optimal pada usia lebih muda. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa konsentrasi serum 25-(OH) D 75-110 nmol / L(30–44 ng / mL) memiliki manfaat kesehatan dan mengurangi risiko kanker umum, penyakit autoimun, diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan infeksi penyakit. (Habibesadat et al, 2014)

II.2.5 Prevalensi defisiensi vitamin D

Studi yang dilakukan pada populasi Jerman memperlihatkan kadar median 25-(OH) D pada anak-anak (Kelompok usia 1–17 tahun) adalah 44

nmol / L. Studi lain, dilakukan di empat negara Eropa Utara total 199 anak-anak dengan usia rata-rata 12,5 tahun, menemukan bahwa dalam 30-50% anak dengan kadar serum 25-(OH) D di bawah 25 nmol / L dan lebih dari 90% anak dengan kadar serum 25- (OH) D di bawah 48 nmol / L. (Basit 2013)

Analisis menggunakan data anak usia 2,0 – 12,9 tahun dari South East Asian Nutrition Survey (SEANUTS) yang dikumpulkan tahun 2011 di 48 Kabupaten di Indonesia sebanyak 7221 anak oleh Persatuan Ahli Gizi Indonesia dikemukakan bahwa status vitamin D anak usia 2,0-12,9 tahun adalah tidak dijumpai (0 persen) anak dengan defisiensi vitamin D, anak dengan status insufisiensi sebesar 45,1persen, status inadequate sebesar 49,3 persen, dan dengan status vitamin D cukup hanya 5,6 persen. Dari temuan penelitian ini dapat dikatakan bahwa kadar vitamin D anak anak umur 2,0 – 12,9 tahun dalam keadaan tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan optimal. (Ernawati F, 2015) Hasil Penelitian Soesanti F (2013) menunjukkan bahwa 75,8 persen anak usia 7-12 tahun mempunyai kadar vitamin D dengan kategori insufisiensi, dan 15 persen dengan kategori defisiensi. (Soesanti F, 2013)

II.2.6 Etiologi Defisiensi Vitamin D

Penyebab defisiensi vitamin D dapat dikelompokkan menjadi 2 yaitu defisiensi berhubungan dengan paparan UVB dan defisiensi berhubungan dengan kondisi fisik. (Zhang, 2010, Ernawati F, 2015)

1. Defisiensi Vitamin D berhubungan dengan paparan UVB

- a. Usia tua. Pada usia tua, kadar 7-dehydrocholesterol di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
- b. Kadar vitamin D menurut jenis kelamin menunjukkan anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D lebih tinggi dibandingkan kadar vitamin D anak perempuan. Sumber utama vitamin D adalah dari paparan sinar matahari. Anak laki-laki lebih banyak main diluar rumah dibandingkan anak perempuan, sehingga anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D lebih banyak.
- c. Faktor Genetik yang mejadi pembahasan adalah warna kulit yang menyebabkan vitamin D bisa diproduksi alami pada tubuh. Diketahui ternyata faktor genetik orang yang berkulit putih lebih mudah menghasilkan vitamin D melalui proses terkena sinar matahari. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D.
- d. Musim dan letak geografis. Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan lapisan ozone relatif lebih tebal sehingga paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
- e. Penggunaan pelindung matahari atau *sunscreen*. Pelindung matahari sangat efektif menyerap UVB sehingga dapat menurunkan

sintesis vitamin D hingga 99%. Selain itu penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh juga menghambat sintesis vitamin D.

2. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik
 - a. Malabsorpsi lemak. Penyerapan vitamin D memerlukan lemak. Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak, maka penyerapan vitamin D juga terganggu. Keadaan malabsorpsi vitamin D seperti pada defisiensi enzim pankreas, penyakit Crohn, cystic fibrosis dan penyakit Celiac.
 - b. Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin dan obat antiretroviral dexamethasone, nifedipine, spironolactone, clotrimazole, dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ oleh enzim p450 di hati.
 - c. Penyakit ginjal kronis. Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D. Ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialisis akan menghambat transformasi vitamin D. Oleh karena itu penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.
 - d. Penyakit hati kronis, defisiensi vitamin D disebabkan menurunnya sintesis disebabkan defisiensi enzim untuk hidroksilasi vitamin D menjadi vitamin D aktif di hati.

- e. Obesitas. Anak obes memiliki₃ risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar 25(OH)D₃ lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan 7-*dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D ke dalam darah yang sudah terbentuk di kulit ke dalam sirkulasi darah.
- f. Asupan vitamin D rendah. Pada keadaan tertentu asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat dan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- g. Puncak ekspresi reseptor vitamin D di hipotalamus selama periode peripubertal menunjukkan bahwa pensinyalan vitamin D penting pada transisi pubertas.

II.3. Tekanan Darah

II.3.1. Definisi Tekanan Darah

Tekanan darah adalah tekanan yang ditimbulkan pada dinding pembuluh darah saat darah bersirkulasi dalam pembuluh darah. Organ jantung dan pembuluh darah berperan penting dalam proses ini, yaitu jantung sebagai pompa muskular yang memberikan tekanan untuk menggerakkan darah, serta pembuluh darah yang memiliki dinding elastis dan ketahanan yang kuat. Tekanan darah adalah hasil kali tahanan vaskuler perifer dan curah jantung. Tekanan tertinggi saat jantung berkontraksi disebut tekanan sistolik, sedangkan tekanan terendah saat jantung beristirahat disebut tekanan diastolik. Tekanan darah dinyatakan

sebagai rasio tekanan sistolik terhadap tekanan diastolik, dan diukur dalam satuan milimeter air raksa (mmHg). Peningkatan tekanan darah sistolik maupun diastolik merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskuler. (Goonasekera, Dillon, 2000)

II.3.2 Etiologi dan klasifikasi

Berdasarkan penyebabnya hipertensi dibagi atas primer (esensial) dan sekunder. Penyebab hipertensi pada anak, terutama masa preadolesens, umumnya adalah sekunder. Penyakit parenkim ginjal dan renovaskular merupakan penyebab tersering hipertensi sekunder pada anak. Penyakit parenkim ginjal yang sering menimbulkan hipertensi antara lain glomerulonefritis, sindrom hemolitik uremik, gagal ginjal kronik, tumor intrarenal (tumor Wilm's), *renal scaring* akibat nefropati refluks maupun uropati obstruktif, ginjal polikistik dan renal displasia. Penyakit renovaskular yang menimbulkan hipertensi adalah vaskulitis, penyakit aorto-arteritis Takayasu, stenosis atau trombosis arteri renalis, dan neurofibromatosis. Di antara penyebab sekunder tersebut, penyakit parenkim ginjal merupakan penyebab yang paling banyak ditemukan (60-70%). Dibandingkan hipertensi primer, hipertensi sekunder biasanya menunjukkan tekanan darah yang jauh lebih tinggi. (IDAI 2016)

Memasuki usia remaja, penyebab tersering hipertensi adalah primer, yaitu sekitar 85-95%. Beberapa penelitian menyebutkan hubungan antara peningkatan tekanan darah dengan *body mass index (BMI)* yang menunjukkan bahwa obesitas adalah faktor yang kuat terhadap terjadinya

hipertensi primer pada anak dan remaja. Hipertensi primer sangat jarang ditemukan pada anak berusia kurang dari 10 tahun. Faktor risiko yang dikaitkan dengan terjadinya hipertensi esensial adalah riwayat hipertensi dalam keluarga. (Barnstein 2007)

Etiologi hipertensi esensial adalah kompleks, meliputi faktor-faktor predisposisi seperti, ras, jenis kelamin, riwayat keluarga/genetik dan faktor yang mempengaruhi seperti konsumsi garam, sosial ekonomi, stres dan obesitas. (Saing J, 2005)

1. Ras

Remaja kulit hitam mempunyai tekanan darah lebih tinggi dibanding yang kulit putih. Pengaruh ras ditunjukkan oleh Rosner yang mendapatkan bahwa anak laki-laki dari ras Hispanik mempunyai risiko lebih tinggi untuk terjadi hipertensi (OR=1,21) dibandingkan ras Kaukasian.

2. Jenis kelamin

Tekanan darah remaja laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan. Sinaiko dkk dalam penelitiannya terhadap murid di Minnesota, Minneapolis, menemukan secara signifikan tekanan darah remaja laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan.

3. Usia

Tekanan darah pada anak akan meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Pada usia 6-11 tahun tekanan darah anak perempuan akan meningkat lebih cepat daripada anak laki-laki, tetapi pada usia 12-17

tahun terjadi sebaliknya, pada anak laki-laki peningkatan tekanan darah akan lebih cepat.

4. Riwayat keluarga dan faktor genetik

Remaja yang berasal dari keluarga dengan riwayat hipertensi, mempunyai risiko yang lebih besar untuk menderita hipertensi dibanding dengan keluarga tanpa riwayat hipertensi. Jika kedua orangtua hipertensi, maka angka kejadian hipertensi pada keturunannya meningkat 4 sampai 15 kali dibanding bila kedua orangtua adalah normotensi. Bila kedua orangtua menderita hipertensi esensial, maka 44,8% anaknya akan menderita hipertensi. Jika hanya salah satu orangtua hipertensi maka 12,8% keturunannya akan mengalami hipertensi. Ekspresi dari hipertensi pada seseorang sepertinya merupakan hasil dari perubahan-perubahan pada genetik. Telah terbukti bahwa bukan hanya tekanan darah, tapi juga mekanisme pengaturan sistem reninangiotensin- aldosteron, sistem saraf simpatis, semuanya dipengaruhi secara genetik.

5. Diet tinggi garam

Konsumsi garam yang tinggi dihubungkan dengan terjadinya hipertensi esensial, terlihat dari penelitian epidemiologi terhadap tekanan darah orang yang konsumsi makanan garam tinggi. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa pengurangan konsumsi garam dapat menurunkan tekanan darah sistolik rata-rata 3-5 mmHg.

6. Berat badan lahir rendah

Satu penelitian retrospektif menunjukkan prevalensi hipertensi pada 7,3% di antara anak berusia 3 tahun yang dilahirkan prematur. Barker dkk menyampaikan teori tentang *fetal origins hypothesis*, yaitu bahwa janin melakukan adaptasi sebagai respons terhadap kekurangan nutrisi, mengakibatkan perubahan metabolisme dan struktur organ yang menetap. Terdapat hubungan berat lahir rendah dengan terjadinya penyakit kronik di kemudian hari, seperti penyakit jantung koroner, diabetes tipe 2, dan hipertensi. Janin beradaptasi terhadap kekurangan nutrisi selama masa kehamilan dengan cara menyesuaikan program sel pada saat periode kritis perkembangan intrauterin, yang bermanifestasi sebagai disfungsi organ sistemik. Setelah lahir, efek vaskular yang bersifat protektif pada saat intrauterin menjadi maladaptif pada saat nutrisi neonatal membaik. Hal ini dapat terjadi pada bayi yang awalnya mempunyai kecenderungan untuk kejar tumbuh hingga terjadi obesitas pada masa dewasanya.

Faktor lain yang berperan pada BBLR adalah jumlah nefron yang sedikit sehingga secara umum terjadi penurunan jumlah nefron sesuai ukuran tubuh selama nefrogenesis dan sangat berhubungan dengan berat badan lahir. Menurut Brenner dan Cherton hipertensi terjadi sebagai respons penurunan jumlah nefron ginjal pada orang yang lahir dengan BBLR. Jumlah nefron yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya cedera ginjal sehingga terjadi hipertensi. Penurunan jumlah nefron mengakibatkan peningkatan tekanan kapiler glomerulus dan hiperfiltrasi

glomerulus. Dilatasi arteri aferen secara bersamaan akan merespon transmisi langsung dinding kapiler glomerulus. Proses ini dapat menyebabkan glomerulosklerosis yang menetap. Kecepatan penambahan berat badan dapat juga mengeksaserbasi cedera glomerulus disebabkan besar tubuh memaksa peningkatan beban ekskresi.

Hipertensi sekunder meliputi penyakit ginjal, penyakit kardiovaskuler, penyakit endokrin, obat-obatan

1. Penyakit ginjal

Pada remaja, setelah hipertensi esensial penyakit ginjal juga merupakan penyebab hipertensi yang sering. Hipertensi yang disebabkan oleh penyakit ginjal dapat berasal dari parenkim atau pembuluh darah ginjal. Hipertensi yang berasal dari penyakit parenkim ginjal dapat ditemukan pada penyakit glomerulonefritis akut pasca streptokokus, pielonefritis, lupus eritematosus sistemik, gagal ginjal akut, anomali kongenital seperti hipoplasia ginjal segmental, dan ginjal polikistik. Selain penyakit parenkim ginjal, 12% penyebab hipertensi kronik pada remaja juga berasal dari penyakit pembuluh darah ginjal/arteri renalis. (Saing, J, 2005)

Di antara anak-anak dan remaja dengan CKD, sekitar 50% mengalami hipertensi. Pada anak-anak dan remaja dengan CKD (baik pada dialisis atau setelah transplantasi), 48% hingga 79% mengalami hipertensi. Penyakit parenkim ginjal dan kelainan struktural ginjal menyumbang 34% hingga 79% dari pasien dengan hipertensi sekunder dalam 3 kasus

retrospektif, dan penyakit renovaskular 12% hingga 13%. (Flynn, J. T, 2017)

2. Penyakit kardiovaskular

Koarktasio aorta merupakan penyakit kardiovaskular yang selalu menyebabkan hipertensi, baik masa bayi maupun pada usia anak dan remaja. Di dalam kepustakaan disebutkan sebanyak 2% koarktasio aorta sebagai penyebab hipertensi sekunder. Koarktasio aorta adalah bawaan sejak lahir yang ditandai dengan penyempitan lengkung aorta, umumnya di tingkat isthmus aorta. Pada pemeriksaan tekanan darah lengan kanan 20 mm Hg (atau lebih) lebih besar dari tekanan darah ekstremitas bawah. (Flynn, J. T, 2017)

3. Penyakit / gangguan endokrin.

Feokromositoma merupakan neoplasma yang berasal dari sel kromafin yang berlokasi di bagian medula kelenjar adrenal. Sekitar 0,5 % dari penyebab hipertensi sekunder pada anak berasal dari feokromositoma. Sel-sel kromafin merupakan tempat untuk mensintesis, menyimpan dan mensekresikan hormon katekolamin, yaitu suatu neurotransmitter alfa adrenergik yang memegang peranan dalam patogenesis hipertensi. Gangguan endokrin lain yang dapat menyebabkan hipertensi adalah sindrom Cushing, sindrom adrenogenital, hiperaldosteronisme esensial, dan hiperplasia adrenal kongenital, hipertiroidisme, dan hiperparatiroidisme. (Flynn, J. T, 2017)

4. Hiperurisemia

Pada peran prediktif kadar asam urat serum dalam pengembangan hipertensi. Penelitian kardio di Bogalusa, konsentrasi asam urat plasma tinggi terkait dengan hipertensi. Feig dan Johnson, dalam sebuah penelitian dari 125 anak, mengamati hubungan yang kuat antara konsentrasi asam urat serum dan hipertensi esensial. Menariknya, nilai asam urat serum lebih tinggi dari 5,5 mg / dL (0,33 mmol / L) ditemukan di 89% dari anak-anak yang memiliki hipertensi primer tetapi hanya sekitar 30% dari mereka yang memiliki bentuk hipertensi sekunder. Kemungkinan mekanisme untuk hubungan antara hiperurisemia dan hipertensi tetap tidak jelas.

5. Obat-obatan

Beberapa obat yang diresepkan menyebabkan hipertensi, seperti amfetamin, kortikosteroid, NSAID seperti ibuprofen, kontrasepsi, siklosporin, obat antidepresan, dekonjestan, obat alergi.

Penyebab lain dari hipertensi termasuk Sindrom Williams, sindrom Turner, sindrom Cushing, neurofibromatosis. (Viera, A. J., 2010)

II.3.3 Epidemiologi

Angka kejadian hipertensi pada anak dan remaja diperkirakan antara 1-3%. Di Indonesia angka kejadian hipertensi pada anak dan remaja bervariasi dari 3,11% sampai 4,6%. (Saing J, 2010) Prevalensi hipertensi anak yang dilaporkan diseluruh dunia bervariasi di setiap daerah. Feber dan Ahmad mengemukakan tentang prevalensi hipertensi berkisar dari 7,4% hingga 17,3%. Prevalensi terendah dilaporkan dari Kanada berdasarkan

studi komunitas pada anak usia 4-17 tahun. Prevalensi tertinggi dilaporkan dari Brazil. Daerah yang termasuk pada laporan ini adalah dari negara-negara Eropa, Amerika Utara, Amerika Selatan, Asia dan Afrika dengan prevalensi keseluruhan di atas 10%. (Falkner, 2019)

Pada penelitian meta analisis berdasarkan 47 artikel mengenai prevalensi hipertensi pada anak dari tahun 1994-2018 menemukan prevalensi hipertensi adalah 4%, prehipertensi 9,67%, hipertensi stadium 1 adalah 4%, hipertensi stadium 2 adalah 0,95% pada anak usia dibawah 19 tahun. Prevalensi hipertensi pada anak meningkat diamati dalam 2 dekade terakhir dengan tingkat kenaikan relatif dari 75% menjadi 79% dari tahun 2000 hingga 2015. Prevalensi berkisar 4,32% pada anak usia 6 tahun hingga 3,28% pada mereka yang berusia 19 tahun dan puncaknya pada usia 14 tahun yaitu 7,89%. (Song P et al, 2019) Young Finns Study (n = 2640) menunjukkan faktor risiko kardiovaskular tertinggi di antara mereka yang obesitas, saat masih anak-anak dan terus menjadi obesitas saat dewasa .(Gunta SS et al, 2014)

Penelitian di Amerika Serikat yang melibatkan 58.698 anak usia 1-17 tahun mendapatkan bahwa TD sistolik meningkat 2,9 sampai 3,6 kali lebih tinggi dan TD diastolik meningkat 1,1 sampai 1,4 kali pada anak dengan obesitas dibandingkan gizi baik. Angka risiko ini berbeda di berbagai negara. Penelitian pada 1.129 siswa sebuah SLTP di kota Semarang dengan rerata umur 13,5 tahun mendapatkan risiko hipertensi

pada gizi lebih sebanyak 1,3 kali dan pada obesitas 6,6 kali.(Mexitalia et al, 2010)

II.3.4 Mekanisme Pengaturan Tekanan Darah

Tekanan darah bergantung pada kontraksi otot jantung dan tahanan pembuluh darah perifer untuk mengalirkan darah ke seluruh tubuh. Curah jantung dan tahanan pembuluh darah perifer dipengaruhi oleh beberapa faktor baik secara langsung maupun tidak langsung sehingga akan mempengaruhi nilai tekanan darah. (Sherwood, 2001) Faktor-faktor tersebut yaitu :

a. Volume sekuncup

Volume sekuncup adalah volume darah yang sanggup dipompakan oleh jantung dalam satu kali kontraksi. Makin besar volume sekuncup, makin besar curah jantung. Volume sekuncup dipengaruhi oleh kontraksi otot jantung dan jumlah darah yang kembali ke jantung (*venous-return*). Kontraksi otot jantung dan *venous return* berbanding lurus dengan curah jantung. Kontraksi otot jantung dipengaruhi oleh kekuatan otot jantung, aktivitas yang rutin dan lama, sistem saraf otonom dan hormonal.

b. Frekuensi jantung

Frekuensi jantung adalah jumlah kontraksi otot jantung dalam satu menit. Frekuensi jantung berpengaruh langsung terhadap curah jantung. Faktor-faktor yang mempengaruhi frekuensi jantung adalah umur, aktivitas sesaat, sistem saraf otonom dan hormonal, yang akan menentukan besarnya curah jantung.

c. Pembuluh darah kecil

Pembuluh darah kecil yang berperan penting dalam pengaturan tekanan darah adalah arteriol. Bila terjadi vasokonstriksi arteriol, maka akan terjadi peningkatan tahanan pembuluh darah perifer sehingga akan meningkatkan curah jantung dan secara tidak langsung meningkatkan tekanan darah.

d. Ginjal

Ginjal berperan dalam pengaturan tekanan darah melalui mekanisme pengaturan cairan tubuh dan sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAA). Bila asupan cairan dan garam bertambah, maka akan meningkatkan jumlah cairan ekstrasel. Selanjutnya terjadi peningkatan volume plasma yang akan meningkatkan aliran darah balik dan memperbesar curah jantung sehingga tekanan darah meningkat. Tekanan darah yang meningkat melalui mekanisme ini akan dikompensasi oleh ginjal dengan cara memperbanyak pengeluaran urin sehingga volume plasma akan berkurang yang pada akhirnya akan menurunkan tekanan darah. Mekanisme pengaturan tekanan darah oleh ginjal juga dilakukan melalui sistem RAA. Selanjutnya angiotensin I akan diubah menjadi angiotensin II dengan pengaruh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE). Angiotensin II menyebabkan peningkatan kontraksi otot jantung dan sekresi hormon aldosteron yang menyebabkan retensi natrium dan air.

e. Sistem saraf otonom

Sistem saraf otonom (SSO) yang berperan dalam pengaturan tekanan darah adalah sistem saraf simpatik (SSS) dan sistem saraf parasimpatik (SSP). SSS dan SSP mempunyai efek yang antagonis terhadap frekuensi jantung dan kekuatan kontraksi otot jantung. SSS akan meningkatkan frekuensi dan kekuatan kontraksi otot jantung, sedangkan SSP sebaliknya. SSS dan SSP juga berpengaruh pada arteriol dengan efek antagonis. Rangsangan pada SSS menyebabkan terjadinya vasokonstriksi arteriol, sehingga meningkatkan tahanan pembuluh darah perifer, sedangkan rangsangan pada SSP bereaksi sebaliknya.

f. Sistem hormonal

Hormon-hormon yang berperan dalam pengaturan tekanan darah adalah epinefrin dan norepinefrin, angiotensin II, aldosteron, vasopresin (ADH) dan prostaglandin. Hormon lain yang dihasilkan oleh korteks kelenjar adrenal dan turut mempengaruhi tekanan darah adalah hormon glukokortikoid.

Angiotensin II merupakan hormon vasokonstriksi sangat kuat yang terdapat dalam darah melalui mekanisme di ginjal. Bila terjadi penurunan perfusi ginjal dan atau penurunan tekanan darah maka ginjal akan mengeluarkan renin. Selanjutnya terjadi mekanisme RAA yang akhirnya akan menghasilkan angiotensin II. Hormon ini menyebabkan vasokonstriksi arteriol sehingga terjadi peningkatan tahanan pembuluh darah perifer. Selain itu angiotensin II juga meningkatkan kontraksi otot

jantung, menyebabkan penurunan ekskresi garam dan air, serta merangsang sekresi aldosteron.

Aldosteron adalah hormon mineralkortikoid yang dihasilkan oleh korteks kelenjar adrenal yang akan menyebabkan peningkatan retensi air dan garam oleh ginjal sehingga meningkatkan volume plasma dan curah jantung.

Vasopresin (ADH) merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar hipofise posterior, yang menyebabkan vasokonstriksi arteriol sehingga dapat meningkatkan tahanan pembuluh darah perifer. Selain itu vasopresin juga berpengaruh pada ginjal dengan menurunkan ekskresi air, yang dapat meningkatkan volume plasma jika tekanan darah turun secara tiba-tiba

Hormon lain yang berpengaruh pada tekanan darah adalah prostaglandin. Prostaglandin A₂ menyebabkan dilatasi pembuluh darah, sedangkan prostaglandin E menyebabkan konstriksi pembuluh darah kecil dan merangsang mekanisme RAA .

II.3.5 Pengukuran Tekanan Darah pada Anak

Tekanan darah \geq persentil 95 atau tekanan darah \geq 130/80 mmHg (diambil yang lebih rendah), untuk anak < 13 tahun. Tekanan darah \geq 130/80 mmHg untuk anak usia \geq 13 tahun berdasarkan umur, jenis kelamin dan tinggi badan dinyatakan sebagai hipertensi. Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP) Guidelines (2017).Peningkatan tekanan

darah sistolik maupun diastolik merupakan faktor risiko independen terhadap penyakit kardiovaskuler.

Pengukuran tekanan darah yang tepat tergantung pada keadaan anak saat diperiksa, kualitas peralatan, dan keterampilan pemeriksa. Pengukuran tekanan darah pada anak memerlukan ruang pemeriksaan dan keadaan anak yang tenang agar tidak mempengaruhi hasil pengukuran. Anak dapat berbaring dengan tangan lurus di samping badan atau duduk setelah beristirahat selama 5 menit, duduk dengan sandaran punggung, kaki menempel di lantai, dan lengan bawah yang diletakkan di atas meja sehingga lengan atas berada setinggi jantung. Tekanan darah diukur dengan menggunakan sfigmomanometer air raksa. Osilometrik otomatis merupakan alat pengukur tekanan darah yang sangat baik untuk bayi dan anak kecil, karena saat istirahat teknik auskultasi sulit dilakukan pada kelompok usia ini. Panjang *cuff* manset harus melingkupi minimal 80% lingkar lengan atas, sedangkan lebar *cuff* harus lebih dari 40% lingkar lengan atas (jarak antara akromion dan olekranon). Tekanan darah akan terlalu tinggi apabila manset yang dipakai terlalu kecil, dan terlalu rendah bila ukuran manset terlalu besar. Tekanan darah diukur setelah istirahat selama 3-5 menit, suasana sekitarnya dalam keadaan tenang. Jika tekanan darah menunjukkan angka di atas persentil ke 90, tekanan darah harus diulang dua kali pada kunjungan yang sama untuk menguji kesahihan hasil pengukuran. Tekanan darah sistolik ditentukan saat mulai terdengarnya bunyi *Korotkoff* ke 1. Tekanan darah diastolik sesungguhnya terletak antara

mulai mengecil sampai menghilangnya bunyi *Korotkoff*. Teknik palpasi berguna untuk mengukur tekanan darah sistolik secara cepat, meskipun nilai tekanan darah palpasi biasanya sekitar 10 mmHg lebih rendah dibandingkan dengan auskultasi . (Nanan S, 2011)

Pada anak batasan tekanan darah ditetapkan berdasarkan pola tekanan darah anak sehat. Tekanan darah anak meningkat seiring dengan meningkatnya umur. Nilai tekanan darah normatif ditetapkan berdasarkan jenis kelamin, tinggi badan dan umur. Tekanan darah dibawah persentil 90 berdasarkan umur, jenis kelamin dan tinggi badan dinyatakan normal. Menurut *American Academy of Pediatrics* (AAP) Guidelines (2017), klasifikasi terbaru untuk tekanan darah pada anak berusia > 1 tahun, sesuai dengan tabel 2.

Tabel 2. Klasifikasi Tekanan Darah Pada Anak berdasarkan AAP 2017 (Flynn JT,2017)

For Children Aged 1–13 y	For Children Aged ≥ 13 y
Normal BP: <90th percentile	Normal BP: <120/<80 mm Hg
Elevated BP: ≥ 90 th percentile to <95th percentile or 120/80 mm Hg to <95th percentile (whichever is lower)	Elevated BP: 120/<80 to 129/<80 mm Hg
Stage 1 HTN: ≥ 95 th percentile to <95th percentile + 12 mmHg, or 130/80 to 139/89 mm Hg (whichever is lower)	Stage 1 HTN: 130/80 to 139/89 mm Hg
Stage 2 HTN: ≥ 95 th percentile + 12 mmHg, or $\geq 140/90$ mm Hg (whichever is lower)	Stage 2 HTN: $\geq 140/90$ mm Hg

Pengukuran tekanan darah tersebut di atas dilakukan 3 kali pada kesempatan yang berbeda dan bila didapatkan tekanan darah sistolik atau diastolik berada pada persentil yang berbeda, maka status tekanan darah ditentukan sesuai dengan persentil yang lebih tinggi.

II.4 Hubungan Obesitas dan Hipertensi

Peningkatan akumulasi lemak visceral (abdominal) merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hipertensi, stroke dan diabetes tipe II. Selain sebagai tempat penyimpanan lemak, sel adiposa merupakan organ yang memproduksi molekul biologi aktif (adipokin) seperti sitokin proinflamasi, hormon antiinflamasi dan substansi biologi lain. Mekanisme inflamasi pada hipertensi diduga melalui peningkatan beberapa mediator, termasuk molekul adhesi leukosit, kemokin, faktor pertumbuhan spesifik, heat shock protein, endotelin-1 dan angiotensin. Pada obesitas yang diikuti dengan peningkatan metabolisme lemak, akan menyebabkan peningkatan produksi reactive oxygen species (ROS) di sirkulasi maupun di sel adiposa yang dapat merangsang inflamasi, mengaktivasi matriks metaloproteinase, menginduksi apoptosis, menyebabkan agregasi trombosit dan menstimulasi otot polos. ROS juga berperan dalam memodulasi pertumbuhan dan remodeling vaskular. Peningkatan ROS dalam sel adiposa akan menyebabkan terganggunya keseimbangan reaksi reduksi oksidasi, sehingga terjadi penurunan enzim antioksidan dalam sirkulasi. Stres oksidatif dapat menyebabkan disfungsi endotel dan hipertensi, melalui perangsangan inaktivasi Nitric oxide (NO) yang dimediasi oleh ROS. Nitric oxide merupakan senyawa endothelium derived relaxing factor yang berperan penting dalam pengaturan homeostasis vaskular. (Lilyasari, 2007)

Beberapa faktor diduga berperan dalam hubungan obesitas dengan peningkatan tekanan darah : a) efek langsung obesitas terhadap hemodinamik meliputi peningkatan volume darah, peningkatan curah jantung dan peningkatan isi sekuncup (stroke volume); b) adanya mekanisme yang menghubungkan obesitas dengan peningkatan resistensi perifer seperti disfungsi endotel, resistensi insulin, aktivitas saraf simpatis, adanya substansi yang dikeluarkan oleh adiposa seperti Interleukin-6 (IL-6) dan TNF α . Adanya peningkatan Free Fatty Acid (FFA), peningkatan insulin, peningkatan leptin, aldosteron dan peningkatan aktivitas renin angiotensin akan menstimulasi peningkatan aktivitas sistem saraf simpatis. Peningkatan sistem saraf simpatis, leptin, aldosteron, aktivitas Sistem Renin Angiotensin (RAS) kemudian akan menyebabkan retensi cairan dan natrium yang kemudian akan menyebabkan hipertensi. Peningkatan aldosteron dan aktivasi Renin Angiotensin (RA), serta peningkatan Endotelin-1 dan penurunan aktivitas NO akan menimbulkan vasokonstriksi yang kemudian akan mempredisposisi terjadinya hipertensi. (Lilyasari, 2007)

Kelebihan FFA selanjutnya akan dihantarkan ke hati. Peristiwa ini akan mengaktifasi jaras aferen hati yang kemudian mengakibatkan aktivasi simpatis dan resistensi insulin. Pada subyek obesitas, aktivitas nervus aferen renalis akan distimulasi, yang kemudian mengakibatkan peningkatan tekanan intra renal mendahului aktivasi mekanoreseptor renal. Aktivasi simpatis jangka panjang dapat meningkatkan tekanan darah

dengan cara vasokonstriksi perifer dan peningkatan reabsorpsi Natrium (Na) di tubulus ginjal. (Lilyasari, 2007)

Aktivasi sistem saraf simpatis (SSS) berperan penting dalam patogenesis hipertensi pada obesitas dan dianggap sebagai mekanisme utama. Bahkan tanpa adanya hipertensi, obesitas ditandai dengan peningkatan aktivitas saraf simpatis. Penelitian telah menunjukkan bahwa tekanan darah pada orang obesitas lebih efektif diturunkan oleh adrenergik blocker dibandingkan dengan individu kurus. Obesitas memiliki aktivasi SSS yang bekerja di berbagai jaringan dan paling menonjol di ginjal dan otot. Obesitas sentral (lemak visceral) mengaktivasi SSS yang lebih besar dibandingkan dengan individu dengan peningkatan lemak subkutan dan penurunan berat badan terbukti menurunkan aktivitas SSS yang berlebih pada obesitas. (Hall JE et al, 2010)

Jaringan adiposa mengekspresikan komponen RAS. Adiposit memiliki aldosteron sintase yang berfungsi aktif menghasilkan aldosteron. Angiotensinogen secara substansial meningkat pada individu yang mengalami obesitas dan berkorelasi dengan tekanan darah sistolik dalam sebuah studi di Jepang. Korelasi positif dan signifikan terlihat antara aktivitas renin plasma dan tingkat keparahan obesitas. (Shatat IF, 2011)

Pada obesitas akan terjadi peningkatan asam lemak bebas (FFA) yang akan menginduksi pelepasan faktor-faktor hepar dan kemudian meningkatkan sintesa aldosteron, mekanisme yang berperan dalam gagal ginjal pada hipertensi dengan obesitas. Perubahan struktur dan fungsi ginjal

akan berkolaborasi dan menghasilkan aktivasi sistem simpatis dan sistem renin angiotensin aldosteron, yang kemudian menyebabkan terjadinya retensi cairan. Adanya aktivasi sistem saraf simpatis, sistem renin angiotensin aldosteron, retensi cairan dan peningkatan reabsorpsi natrium akan menyebabkan hipertensi. Selain itu, peningkatan reabsorpsi natrium dan progresifitas hiperfiltrasi akan menyebabkan terjadinya gagal ginjal, yang juga dapat menyebabkan hipertensi. (Lilyasari, 2007)

Kadar insulin tinggi pada orang obesitas, dianggap sekunder akibat resistensi insulin perifer. Masih diperdebatkan jika hipertensi disebabkan oleh hiperinsulinemia, resistensi insulin atau efek pembuluh darahnya. Insulin langsung bekerja pada tubulus ginjal menyebabkan retensi natrium. Ia juga memiliki efek rangsang simpatis dan menyebabkan peningkatan kadar norepinefrin. Meskipun insulin memiliki efek vasodilatasi, aktivitasnya terganggu dengan adanya yang parah. Csabi, dkk menemukan hubungan antara kadar insulin dan penurunan ekskresi sodium pada obesitas. Adanya resistensi insulin akan menyebabkan retensi natrium dalam darah yang mengakibatkan terjadinya peningkatan volume darah dan peningkatan tekanan darah. Insulin dan leptin memiliki aksi langsung pada tubulus ginjal menyebabkan retensi natrium. Adanya peningkatan asam lemak bebas juga akan menimbulkan efek penurunan sensitivitas insulin, dengan cara inhibisi transpor glukosa pada otot dan gangguan insulin mediated vasodilatation dan produksi NO. Hipertensi dapat ditimbulkan sebagai salah

satu efek dari hiperinsulinemia ataupun resistensi insulin pada obesitas. (Lilyasari, 2007)

Resistensi insulin menurunkan produksi nitrat oksida dan meningkatkan kadar vasokonstriktor endotelin-1. Ketidakseimbangan ini bersama sitokin pro-inflamasi dan reaktif oksigen spesies dari jaringan adiposa mengakibatkan disfungsi endotel. (Yoshinaga M,2008)

Leptin adalah hormon anorexigenik yang diproduksi di jaringan adiposa dan diketahui merangsang sistem saraf simpatis (SSS). Leptin dapat berperan pada patofisiologi hipertensi pada obesitas melalui stimulasi SSS di ginjal, kelenjar adrenal, jaringan adiposa coklat dan disfungsi endotel melalui perubahan ekspresi Nitrit Oxide sintase. Leptin bekerja melalui mekanisme sentral dan perifer menyebabkan hipertensi dan merangsang reabsorpsi natrium tubulus ginjal. Anak obes memiliki kadar leptin yang tinggi, tetapi mereka memiliki hambatan terhadap metabolismenya. Leptin dapat meningkatkan pembentukan ROS di sel endotel pembuluh darah dan menstimulasi sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Keduanya merupakan promotor terjadinya hipertensi dan aterosklerosis. Leptin juga meningkatkan pelepasan ET-1 yang merupakan vasokonstriktor yang dilepaskan terutama oleh sel endotel. Selain itu ET-1 juga disekresikan oleh makrofag, fibroblast, dan kardiomyosit, yang berfungsi melawan efek dari NO yang dihasilkan. (Allison MA,2013)

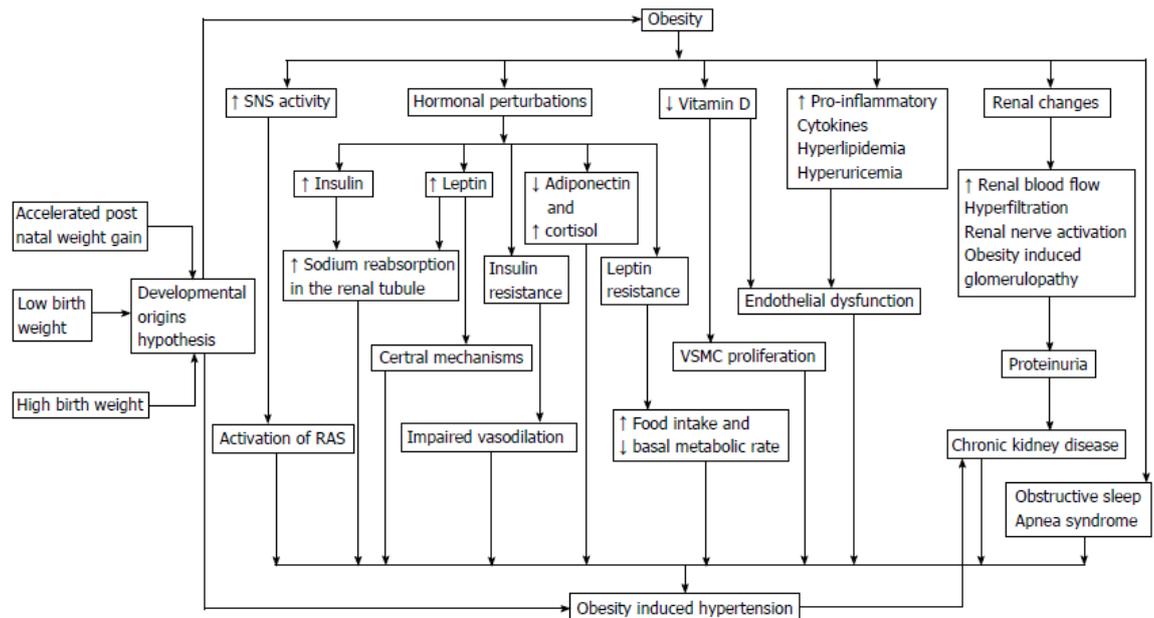
Leptin melalui rangsangan di hipotalamus akan menyebabkan peningkatan sistim saraf simpatis, yang kemudian secara langsung atau tidak langsung melalui peningkatan reabsorpsi natrium akan menimbulkan hipertensi. Leptin sendiri juga akan menyebabkan terjadinya gangguan tekanan natriuresis yang kemudian akan menimbulkan terjadinya hipertensi. (Lilyasari, 2007)

Obesitas pada anak dikaitkan dengan kadar adiponektin yang rendah yang merupakan prediktor independen resiko penyakit kardiovaskular. Kadar adiponektin serum ditemukan lebih rendah pada anak obesitas dan hipertensi dibandingkan pada anak berat badan normal. Kadar adiponektin di dalam plasma berbanding terbalik dengan proporsi lemak viseral dan kadarnya menurun pada obesitas. Adiponektin mempengaruhi metabolisme melalui stimulasi asam lemak di hati, peningkatan utilisasi glukosa di otot skelet dan stimulasi sekresi insulin. Adiponektin memiliki efek hambatan terhadap aterogenesis dengan menghambat perlekatan makrofag pada tunika intima, hal ini dicapai tidak hanya melalui efek adiponektin terhadap sel-sel imun, tetapi juga bekerja terhadap sitokin dengan melawan efek inflamatorik. Peningkatan kadar adiponektin juga dihubungkan dengan perbaikan resistensi insulin. Sebaliknya, penurunannya dihubungkan dengan risiko obesitas, DM tipe 2, dan kejadian penyakit kardiovaskular yang meningkat (Pulungan, 2014)

Obesitas terbukti merupakan faktor risiko yang kuat terjadinya CKD dalam beberapa studi epidemiologi. Orang obes mengalami hiperperfusi

dan hiperfiltrasi glomerulus. Pada akhirnya menginduksi terjadinya glomerulopati yang awalnya bermanifestasi sebagai glomerulomegali dan pada tahap selanjutnya berkembang menjadi gambaran fokus segmental glomerulosklerosis. Secara klinis ditemukan proteinuria. Pada obesitas, karena hiperperfusi dan lemak visceral di ginjal, terjadi aktivasi RAS dan aktivitas renin plasma yang berkorelasi positif dengan BMI. Profil lipid pada anak obesitas juga berperan terhadap laju perkembangan penyakit ginjal. Bahkan pra-hipertensi terbukti dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal dan peningkatan proteinuria pada anak. (Gambar 3). (Gunta SS et al, 2014)

Reade dkk melakukan penelitian pada anak obesitas dengan hipertensi dan yang tidak disertai hipertensi. Dalam penelitiannya, anak obesitas disertai hipertensi cenderung mengalami *obstructive sleep apnea syndrome* (OSAS) dibandingkan anak obesitas dengan normotensi. Tingkat hipertensi tampaknya berkorelasi dengan tingkat keparahan obstruktif sleep apnea dan BMI. Meskipun mekanisme untuk hipertensi tidak diketahui, mungkin mirip dengan yang dijelaskan pada orang dewasa: aktivasi sistem saraf simpatis karena hipoksemia, dan mungkin karena perubahan pada curah jantung yang disebabkan oleh tekanan intrathoracic. (Leonard G, 2007)



Gambar 3 Mekanisme hubungan obesitas dan hipertensi(Gunta et al,2014)

II.5 Hubungan Obesitas dan Defisiensi Vitamin D

Saat ini, kebanyakan studi cross-sectional pada populasi yang berbeda memiliki temuan serupa, yaitu kadar vitamin D serum dalam populasi obesitas secara signifikan lebih rendah daripada populasi non-obesitas. Dalam sebuah studi kohort, persentase peserta dengan kadar vitamin D kurang dari 75 nmol / L adalah 80% pada populasi obesitas, yang secara signifikan lebih tinggi dari proporsi pada populasi non-obesitas ($p < 0,0001$). (Gul et al 2016) Dilaporkan pula bahwa body mass indeks (BMI) dan kadar lemak bahkan pada orang yang tidak gemuk berkorelasi negatif dengan kadar vitamin D. (Vimaleswaran et al, 2013)

Kemungkinan mekanisme untuk konsentrasi 25 (OH) D Rendah pada Individu yang Obesitas

1. Intake Makanan Rendah

Asupan vitamin D telah dilaporkan lebih rendah pada individu obesitas, jika dibandingkan dengan non-obesitas. (Donma 2018)

2. Sintesis Kulit berkurang

Ada kemungkinan bahwa orang gemuk lebih jarang terpapar ke matahari daripada orang yang tidak gemuk, sehingga mengurangi sintesis vitamin D. Kapasitas sintesis rendah pada konsentrasi serum 25 (OH) D rendah yang terkait dengan latihan di luar ruangan pada individu yang mengalami obesitas. Area permukaan tubuh yang lebih besar pada obesitas dapat diharapkan meningkatkan sintesis vitamin D kulit. (Vanlint 2013)

3. Pengurangan Aktivasi dan atau Peningkatan Katabolisme

Jaringan adiposa subkutan juga ditemukan memiliki ekspresi yang lebih rendah dari salah satu enzim yang bertanggung jawab untuk hidroksilasi vitamin D (CYP2J2), serta kecenderungan penurunan ekspresi 1- α hidroksilase. Studi in vitro menunjukkan bahwa 25-hidroksilasi dan 1- α hidroksilasi terganggu pada obesitas. (Vanlint 2013)

4. Sequestrasi 25 (OH) D dalam Jaringan Adiposa

Wortsman dkk., menjelaskan bahwa individu obes memiliki lebih banyak jaringan adiposa yang dapat menghabiskan cadangan

vitamin D karena vitamin D yang larut dalam lemak, sehingga menyebabkan turunnya kadar serum 25(OH)D₃. Kesimpulan tersebut berdasarkan pengamatan terhadap subyek obes memiliki kadar vitamin D₂ (ergokalsiferol) dan kadar 25(OH)D₃ yang rendah dibandingkan kontrol yang normal, 24 jam pasca asupan oral 50.000 IU vitamin D₂. Vitamin D₃ terdapat pada jaringan adiposa dan adanya hubungan berbanding terbalik antara berat badan dan vitamin D₃ baik pada serum maupun jaringan adipose. Kadar 25(OH)D di sirkulasi merupakan persediaan substrat yang segera dikonversi menjadi hormon aktif yang diperlukan dalam proses metabolik. Kadar 25 (OH)D dalam batas normal, merupakan penanda kecukupan cadangan vitamin D. Individu yang memiliki status vitamin D kurang, tidak akan dapat menyimpan vitamin D₃ di jaringan adiposa. (Sundari 2018)

5. Pengenceran volumetrik

Mekanisme pengenceran volumetrik 25OHD pada volume jaringan yang lebih besar pada orang obes. Vitamin D didistribusikan ke dalam serum, lemak, otot, hati, dan dalam jumlah kecil ke jaringan yang lain dan semua kompartemen ini meningkat pada obesitas. Vitamin D yang disintesis didistribusikan ke dalam volume yang lebih besar, sehingga jumlahnya didistribusikan ke dalam serum kurang. Implikasi klinis dari efek pengenceran volumetrik ini adalah orang yang gemuk akan membutuhkan dosis vitamin D yang lebih besar dari berat normal untuk mencapai tingkat serum vitamin D yang sama, tetapi pada penghentian

suplementasi mungkin memiliki penurunan serum vitamin D yang lebih lambat karena volume redistribusi yang lebih besar tetapi akan menjadi kekurangan lagi dengan cepat jika suplementasi dihentikan (karena lebih sedikit jaringan penyimpanan. (Vanlint 2013)

6. Degradasi

Peningkatan jaringan lemak mengawali infiltrasi dari sel-sel imun yang dapat melepaskan sitokin pro inflamasi yang akan meningkatkan penurunan dan kurangnya ekskresi dari vitamin D. Hipotesis degradasi ini berhubungan dengan inflamasi yang terjadi pada jaringan lemak dan obesitas. 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-1 β , 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 leukosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan 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 1 α hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D di sirkulasi menjadi hormone aktif yaitu 1,25 (OH) $_2$ D, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. 1,25 (OH) $_2$ D menjadi regulator poten dari diferensiasi sel-sel imun, proliferasi dan

aktivasi yang dapat mempengaruhi sistem imun innate dan adaptif. Meskipun 24 hidroksilase memiliki afinitas yang kuat dengan 1,25 (OH)₂D, enzim ini juga memecah 25 (OH)D menjadi 24,25 (OH)₂D, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D yang tersedia untuk 1 α hidroksilasi. 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. (Sundari 2018)

7. Hipotesis lain yang diduga menjadi penyebab rendahnya kadar vitamin D pada obesitas, kelebihan jaringan adiposa merusak kadar vitamin D. Dalam mekanisme ini, leptin merangsang osteocytic fibroblast growth factor 23 (FGF23). FGF23 menghambat sintesis 1 α -hidroksilase di ginjal, dan akibatnya mengganggu produksi 1,25 (OH) D. Di sisi lain, 1,25 (OH)D merangsang sinyal adipogenesis dan sekresi leptin. (Wohrle,2011)

II.6 Hubungan Vitamin D dan Hipertensi

Penelitian cross-sectional menunjukkan hubungan terbalik antara defisiensi vitamin D dan hipertensi, hal ini menunjukkan keterlibatan vitamin D dalam patogenesis hipertensi. Defisiensi vitamin D dapat mempengaruhi aktivasi *renin angiotensin sistem (RAS)*, produksi radikal bebas, proses inflamasi, dan resistensi insulin yang akhirnya mempengaruhi fungsi endotel dan struktur pembuluh darah. Disfungsi endotel kalsifikasi vaskuler menyebabkan peningkatan resistensi vaskular. Beberapa penelitian di

beberapa disiplin ilmu menunjukkan bahwa reseptor vitamin D (VDR) dan enzim $1, \alpha$ -hidroksilase ditemukan dalam banyak jaringan dan bahwa aktivasi VDR dapat memodulasi berbagai proses fisiologis selain efek endokrin klasiknya pada metabolisme mineral dan tulang. Hal ini telah menjadi perhatian selama tiga dekade terakhir kemungkinan mekanisme kerja vitamin D, VDR, dan $1, \alpha$ -hidroksilase dalam patogenesis sejumlah penyakit. Efek terutama pada sistem kardiovaskular dan pada pengaturan tekanan darah, terutama karena VDR dan enzim 1α -hidroksilase telah ditemukan di sel otot polos endotel dan vaskular (VSMC), serta dalam makula densa dan sel juxtaglomerular. (Rostand 2014)

Pada awal 1990-an, Cooper dan Rotimi mengamati perbedaan geografis tekanan darah di antara individu-individu asal Afrika. Dia menemukan bahwa mereka yang berada di wilayah utara memiliki tekanan darah lebih tinggi daripada mereka yang tinggal lebih dekat ke garis khatulistiwa. Scragg et al. melaporkan temuan mereka tentang hubungan antara konsentrasi serum $25(\text{OH})\text{D}$ dan tekanan darah. Analisis data dari survei National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), survei cross-sectional secara nasional terhadap populasi di Amerika Serikat yang dilakukan selama 1988-1994. Hubungan terbalik yang signifikan dilaporkan antara konsentrasi serum $25(\text{OH})\text{D}$ dan tekanan darah, bahkan setelah penyesuaian untuk variabel termasuk usia, jenis kelamin, etnis, dan aktivitas fisik. Krause et al. secara acak pada 18 pasien dengan hipertensi ringan yang menerima paparan UV-B atau UV-A, 3 kali seminggu selama 6

minggu. Dalam penelitian ini, ia menemukan ada peningkatan 16% dalam plasma 25 (OH) D dalam kelompok UV-B bersamaan dengan penurunan tekanan darah sistolik dan diastolik sebesar 6 mm Hg. (Legarth 2018) Kota et al, penelitian pada subjek normotensif dan hipertensi mengungkapkan hubungan terbalik antara metabolit vitamin D dan aktivitas renin plasma. Sebuah penelitian pada tahun 2015 di Denmark menemukan, individu dengan kadar vitamin D dalam darah lebih rendah dari 10 ng/ml menunjukkan perkembangan pada keadaan hipertensi pada masa observasinya. (Mehta, 2017)

Meskipun mayoritas studi klinis sebelumnya mendukung hipotesis hubungan terbalik antara tingkat serum vitamin D dan tekanan darah, ada beberapa penelitian yang bertentangan dengan hipotesis ini juga. Misalnya, sebuah studi prospektif besar oleh Forman et al. pada tahun 2005 tidak ditemukan hubungan antara asupan vitamin D dari makanan dan suplemen dengan insiden hipertensi. (Mehta, 2017)

Mungkin ada beberapa penjelasan untuk temuan yang berbeda ini. Pertama, karena hipertensi adalah fenotip, ia memiliki banyak penyebab mendasar. Faktor hormonal, psikologis, pola makan, dan faktor klinis seperti sistem saraf simpatis, diet sodium, kalsium, dan kalium, serta obesitas juga berkontribusi pada pengaturan tekanan darah. Kedua, dosis atau bentuk sediaan vitamin digunakan dalam studi pengobatan mungkin tidak sesuai. Ketiga, kemungkinan pada saat suplementasi vitamin, penyakit vaskular perifer yang dapat menghasilkan resistensi pembuluh

darah telah menetap atau durasi hipertensi sebelum memulai penelitian. Keempat, polimorfisme VDR yang dapat mempengaruhi hubungan kadar 25 (OH) D₃, tekanan darah, dan kerusakan organ target. Polimorfisme tersebut dapat mempengaruhi aktivasi VDR dan mengurangi respons variabel terhadap suplemen vitamin. Jadi, kontribusi vitamin D sebagai salah satu dari banyak modulator. Kontribusi vitamin D untuk hipertensi mungkin tidak langsung, terkait dengan perannya dalam metabolisme karbohidrat dan lipid, struktur dan fungsi ginjal. Karena itu, selain efek akut atau jangka pendek pada tekanan darah, kekurangan vitamin D dapat menciptakan kondisi kondusif untuk pengembangan hipertensi dapat dianggap sebagai epifenomenon. (Rostand S 2014)

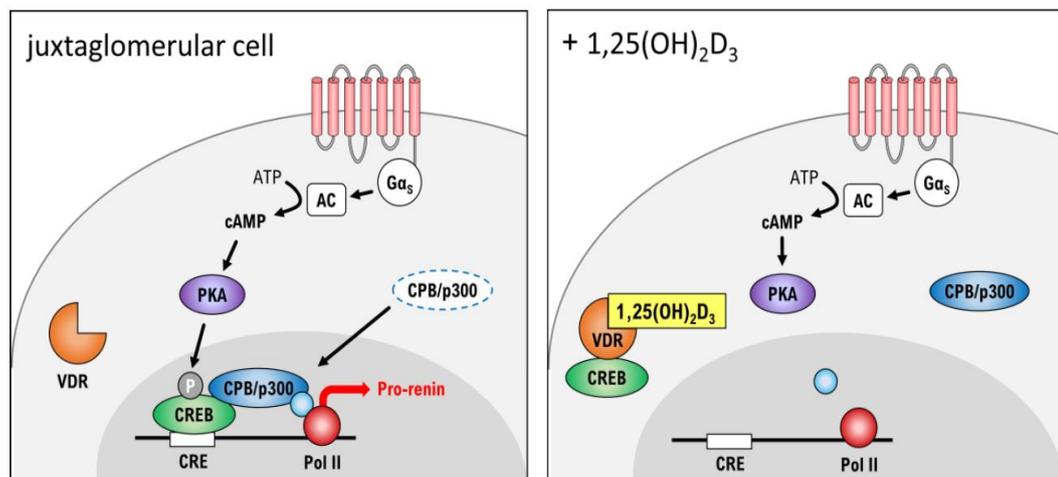
Hubungan sebab dan akibat dihipotesiskan atas dasar efek vitamin D pada sumbu RAAS. Aktivasi RAAS dan peningkatan angiotensin memicu kekakuan arteri dan disfungsi endotel yang berkontribusi dalam pengembangan hipertensi dan juga risiko penyakit kardiovaskular. Resnick et al. menemukan hubungan terbalik 1,25 (OH) 2D₃ dengan aktivitas renin plasma. Baru-baru ini, Li et al. menemukan terjadinya hipertensi, peningkatan ekspresi renin mRNA, dan peningkatan angiotensin II (Ang II) pada tikus yang kehilangan reseptor vitamin D (VDR). (Rostand 2014)

Paling tidak ada dua peran vitamin D yang telah diketahui dalam pengaturan tekanan darah pada hewan coba. Pertama vitamin D berperan menekan gen yang mengkode renin, sehingga renin tidak terbentuk, akibatnya sistem renin angiotensin tidak teraktifasi sehingga tekanan darah

tidak mengalami peningkatan (Li, 2002; Yuan dkk, 2007), dan yang kedua vitamin D juga diketahui berperan dalam menekan ekspresi COX-2 di sel macula densa ginjal, sehingga tidak terjadi perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin. Tidak adanya prostaglandin di sel macula yang diproduksi akan menyebabkan tidak adanya prostaglandin yang ditangkap oleh reseptor prostaglandin di sel juxtaglomerular, yang hasil akhirnya juga akan menghambat produksi gen renin. (Hermawan dkk, 2016)

Mekanisme penghambatan vitamin D dalam transkripsi gen renin melalui aktivasi *Protein Kinase A* (PKA) oleh *cyclic AMP* (cAMP) akan terganggu jika ada stimulasi dari vitamin D karena ikatan antara vitamin D pada vitamin D *receptor* (VDR) akan mampu berikatan dengan *cAMP Response Element Binding* (CREB). Akibatnya CREB tidak berikatan dengan *cAMP response element* (CRE) sehingga aktivasi *cAMP Binding Protein/Protein 300* (CBP/p300) tidak terjadi dan transkripsi gen renin tidak terjadi pula. Oleh sebab itu, vitamin D dikenal sebagai pengatur negatif untuk gen renin. Sebaliknya, jika kadar vitamin D dalam darah rendah maka tidak ada yang menghambat produksi renin sehingga renin diproduksi dan disekresikan. Padahal jika renin disekresikan oleh sel juktaglomerular ginjal, akan segera memotong angiotensinogen menjadi angiotensin I. Dengan *angiotensin converting enzyme*, angiotensin I akan menjadi angiotensin II. Adanya angiotensin II akan menyebabkan disekresikannya aldosteron sehingga tubuh akan meretensi air dan natrium. Akibat adanya retensi air dan natrium adalah meningkatnya volume cairan ekstraseluler

(CES) sehingga hasil akhirnya adalah peningkatan tekanan darah (Gambar 4). (Legarth et al 2018)



Gambar 4 cAMP pathway, supresi produksi renin (Legarth et al 2018)

Kekurangan vitamin D memicu hiperparatiroidisme sekunder. Penelitian Lee et al, menunjukkan bahwa hormon paratiroid memiliki efek proinflamasi, merangsang pelepasan sitokin oleh sel otot polos pembuluh darah dan meningkatkan resistensi vaskuler. (Kienreich 2013) Hiperparatiroidisme dapat mempengaruhi tekanan darah dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler, meningkatkan kekakuan vaskular dan kalsifikasi pembuluh darah. Pfeifer et al. menemukan terapi dengan cholecalciferol dan kalsium bersama-sama menurunkan tekanan darah, hormon paratiroid dan peningkatan kadar 25-OHD lebih efektif daripada kalsium saja. (Rostand, 2014) Kalsium terlibat dalam regulasi resistensi pembuluh darah perifer dengan memodulasi kontraktilitas sel otot

polos pembuluh darah. Apalagi kalsium ekstraseluler terionisasi menghambat sekresi renin dalam sel juxtaglomerular. (Keinreich 2013).

Kekurangan vitamin D telah dikaitkan dengan disfungsi endotel dalam berbagai studi cross sectional. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan stres oksidatif, inflamasi, aktivasi endotel yang lebih tinggi dan disfungsi endotel yang dihasilkan secara klinis. Data dari the Framingham Offspring Study mengungkapkan bahwa penyakit kardiovaskular berkorelasi dengan kadar serum yang rendah secara metabolik bentuk aktif, $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$. Kadar serum $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$ yang rendah dikaitkan dengan genotipe VDR yang menghasilkan defisiensi pada konversi 25 (OH) D menjadi $1\alpha, 25$ (OH) $2D_3$. Hal ini dilaporkan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit arteri koroner dan hipertrofi ventrikel kiri. (Dalan R et al 2014)

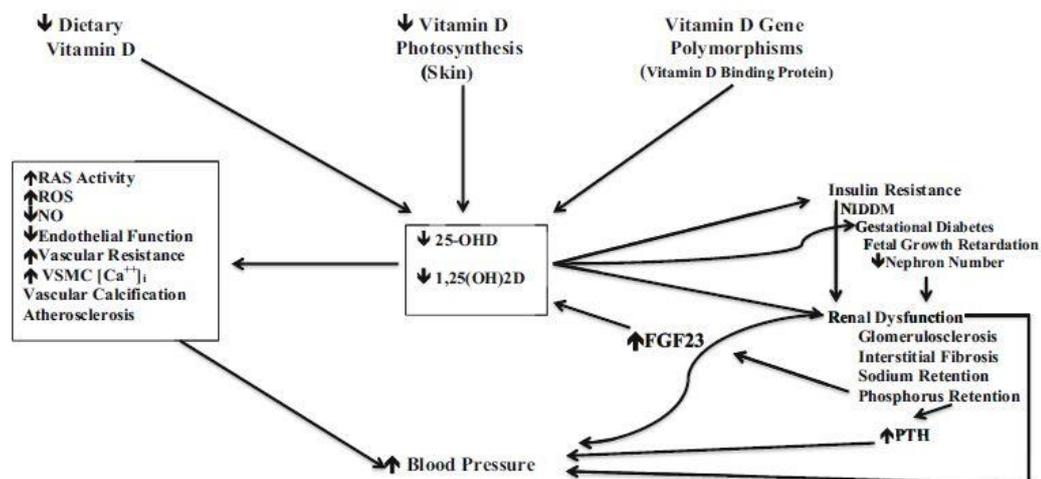
Dalam studi eksperimental, Aktivasi VDR telah terbukti mempunyai beragam efek anti-aterosklerotik. Vitamin D terlibat dalam berbagai proses antara lain menginduksi penurunan adhesi molekul endotel, peningkatan produksi nitrat oksida (NO) dan penghambatan makrofag ke formasi *sel busa*. (Kienreich 2013) Pengurangan bentuk enzim nukleinamid adenin dinukleotida fosfat (NADPH) oksidase (NOX) kompleks yang memediasi proses fisiologis dan patologis termasuk pensinyalan sel, inflamasi, dan mitogenesis, yang merupakan hasil dari spesies oksigen reaktif (ROS). Husain et al. melaporkan pengobatan dengan vitamin D melindungi tikus dari stres oksidatif jantung dengan menghambat aktivitas NOX (sebesar

50%), sehingga menurunkan produksi superoksida dalam jantung. Secara keseluruhan, temuan dan hasil ini menunjukkan bahwa vitamin D mungkin berperan dalam obesitas melalui penekanan ekspresi NADPH. (Luong, 2013)

Vitamin D memodulasi stres oksidatif pada obesitas. Asupan lemak menginduksi produksi ROS, peningkatan produksi radikal superoksida, penurunan produksi NO, disfungsi endotel. Nitric oxide synthase (NOS) adalah enzim yang terlibat dalam sintesis nitrat oksida (NO), yang mengatur berbagai respons fisiologis penting, termasuk migrasi sel, respon imun, dan apoptosis. Degradasi NO akan menyebabkan disfungsi vasomotor, aktivasi endotel, proliferasi otot polos, ekspresi gen inflamasi yang dapat mengganggu vasorelaksasi yang tergantung endotel. (Luong, 2013)

Aktivasi VDR mengurangi trombosis dan mempertahankan stabilitas plak pada lesi aterosklerotik. Sementara kerentanan plak terkait erat dengan inflamasi. Stimulasi VDR melalui modulasi respon imun dapat melemahkan aktivasi makrofag. Calcitriol, bentuk aktif vitamin D bersifat vasoprotektif, melalui perubahan yang menguntungkan ekspresi dan aktivitas beberapa protein utama yang terlibat dalam pensinyalan redoks. Pengobatan kalsitriol menekan produksi ROS berlebihan, ekspresi angiotensin berlebihan, subunit NADPH oksidase [NOX-2, NOX-4, dan p67phox] dan ekspresi superoksida dismutase-1 (SOD) di arteri ginjal. (Dong, 2014)

Angiotensin II terbukti meningkatkan tonus arteriolar renal dengan merangsang masuknya kalsium dan penyimpanannya pada sel otot endotel dan otot polos pembuluh darah. Efek defisiensi vitamin D pada RAS mungkin menginduksi Angiotensin II yang memediasi respon inflamasi dan pertumbuhan vaskular. Angiotensin II meningkatkan regulasi protein matriks seluler dan menstimulasi fibrosis VSMC oleh TGF β 1, proliferasi dan hipertrofi pembuluh darah oleh vascular endothelial growth factor (VEGF), sehingga mengubah VSMC ke myofibroblast dan menghasilkan kekakuan pembuluh darah. 1,25 (OH) 2D3 telah terbukti menekan efek ini dengan menurunkan regulasi renin mRNA, menahan aktivasi transkripsi faktor proinflamasi seperti NF- κ B. 1,25 (OH) 2D3 telah terbukti memediasi vasodilatasi endotelium-dependen dengan meningkatkan nitrat oksida sintase endotel. 1,25 (OH) 2D3 juga menghasilkan vasodilatasi VSMC dengan stimulasi produksi prostasiklin dan menurunkan kontraksi VSMC dengan mengurangi masuknya kalsium ke dalam sel endotel (Gambar 5). (Rostand, 2014)



Gambar 5 Hubungan vitamin D dan hipertensi (Rostand S 2014)

Mekanisme biologis oleh vitamin D pada peradangan kardiovaskular melalui aktivasi VDR di jantung dan dinding pembuluh darah, serta pada sel imun. 1,25 (OH) 2D3 dapat mengurangi inflamasi dengan mengurangi ekspresi gen nuklir faktor- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$), yang mengaktifkan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10, dan menghambat proinflamasi sitokin IL-6, IL-12, IFN- γ , dan TNF- α . 1,25 (OH) 2D3 juga mengatur ekspresi proteinase pendegradasi kolagen, yang berkontribusi terhadap ruptur plak dan trombosis. Di antaranya adalah matriks metalloproteinase yang diproduksi oleh makrofag, yang bertanggung jawab untuk remodeling dinding pembuluh darah dan miokardium. 1,25 (OH) 2D3 mengurangi agregasi trombosit dan trombogenesis, kemungkinan melalui aktivasi VDR. 1,25 (OH) 2D3 juga memodulasi ekspresi plasminogen-aktivator-inhibitor (PAI) di sel. (Artaza 2011) Matrix metalloproteinase (MMP) diproduksi oleh banyak jenis sel, termasuk limfosit, granulosit, dan makrofag teraktivasi. Ada semakin banyak bukti bahwa MMP memainkan peran penting dalam patogenesis obesitas. Bouloumié et al. memberikan bukti pertama bahwa jaringan adiposa melepaskan MMP-2. Telah dilaporkan kadar MMP-9 signifikan lebih tinggi pada anak-anak dengan obesitas. MMP berlebih mendegradasi protein struktural dinding vaskuler. MMP berperan dalam remodelling jaringan, hipertrofi dan disfungsi kontraktilitas vaskuler. Polimorfisme VDR TaqI dikaitkan dengan penurunan produksi TIMP-1, penghambat MMP-9 alami. Penelitian menunjukkan bahwa calcitriol mungkin memainkan peran penting dalam proses patologis obesitas

dengan menurunkan tingkat MMP dan mengatur tingkat TIMPs. Disregulasi dari keseimbangan antara MMP dan TIMP merupakan karakteristik dari penyakit kardiovaskuler. (Khanh vinh, 2013)

Kalsifikasi vaskular adalah manifestasi umum dari penyakit vaskular penurunan proliferasi seluler endotel. Kalsifikasi vaskular merupakan faktor risiko utama untuk perkembangan Cardiovascular Disease (CVD) dan Chronic Kidney Disease (CKD). Tingkat serum 1,25D dilaporkan oleh Watson dan rekannya berkorelasi terbalik dengan kalsifikasi vaskular. Tiga tahun tindak lanjut pasien tanpa kalsifikasi arteri koroner dasar dari Multi-Etnis Studi Atherosclerosis mengungkapkan bahwa kadar 1,25D yang rendah berhubungan secara independen peningkatan risiko kalsifikasi arteri koroner. (Artaza 2011)

Hipertensi telah dikaitkan dengan diabetes mellitus non independen insulin (NIIDM), penyakit yang diketahui menyebabkan gangguan mikrovaskular. Chiu et al. menemukan konsentrasi serum 25-OHD berbanding terbalik dengan sensitivitas insulin pada pasien dengan diabetes mellitus. Analisis the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) mengungkapkan kadar 25-OHD berbanding terbalik dengan resistensi insulin. Disfungsi endotel juga telah ditemukan pasien dengan defisiensi vitamin D dan diabetes mellitus. (Rostand, 2014)

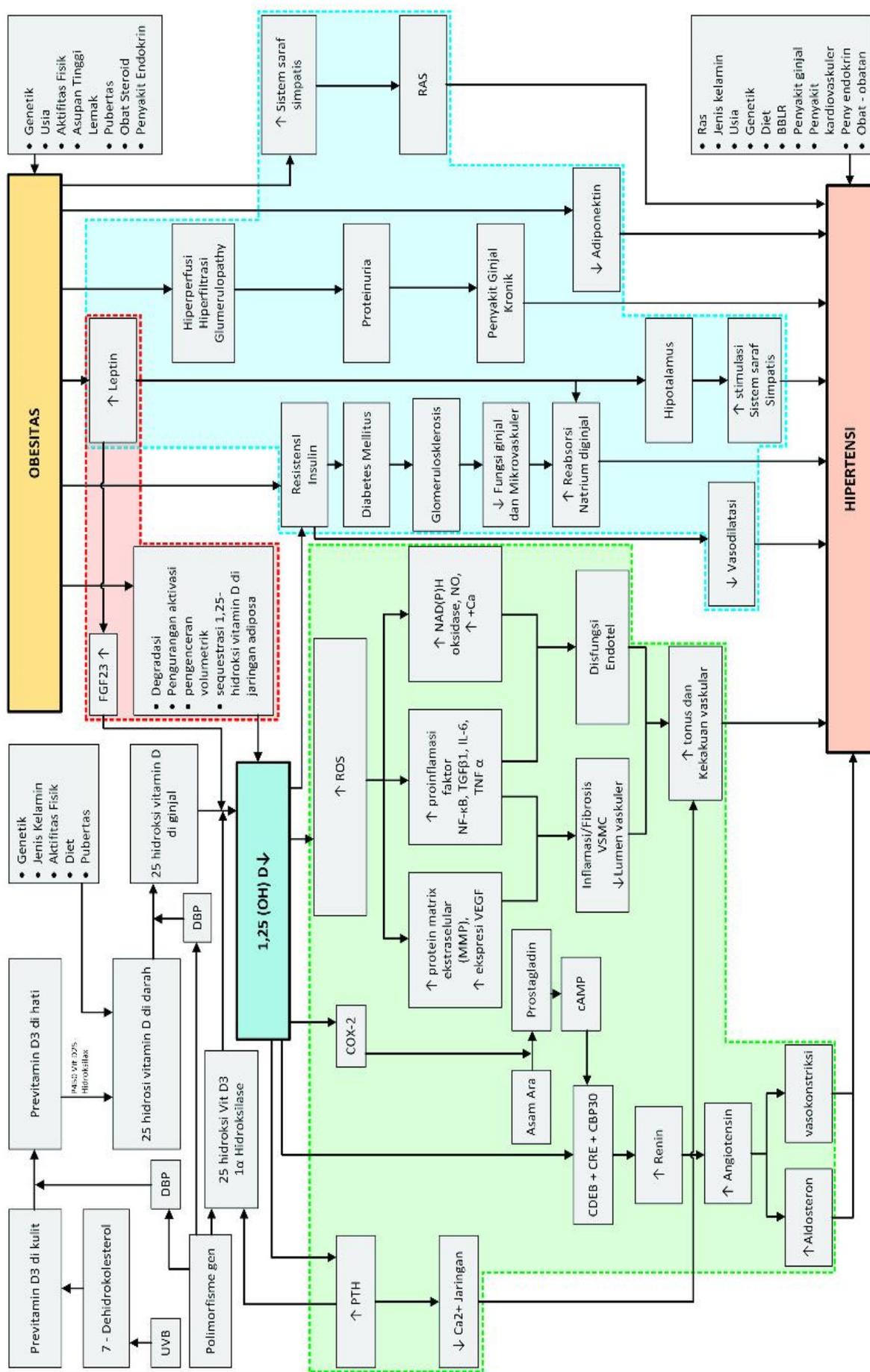
Kerusakan otot polos pembuluh darah dan fungsi endotel, perubahan dalam sistem RAS, aterosklerosis, dan gangguan metabolisme

karbohidrat merupakan faktor risiko disfungsi ginjal. Disfungsi ginjal telah lama dikaitkan dengan hipertensi serta defisiensi vitamin D.

Penelitian pada tikus yang kehilangan VDR cenderung mengalami proteinuria yang signifikan terkait dengan cedera podosit. Berkurangnya kadar 25-OHD dan 1,25 (OH) 2D berbanding terbalik dengan marker penanda inflamasi ginjal. Terapi dengan analog vitamin D telah terbukti mengurangi proteinuria, glomerulosklerosis, dan fibrosis interstitial. (Rostand 2014)

Data eksperimental mengungkapkan aktivasi VDR sebagai anti-proteinuri yang mempunyai efek perlindungan terhadap kerusakan podosit dan induksi ekspresi megalin, yang diperlukan untuk reabsorpsi albumin serta VDB (vitamin D binding protein) di tubulus. (Keinreich 2013)

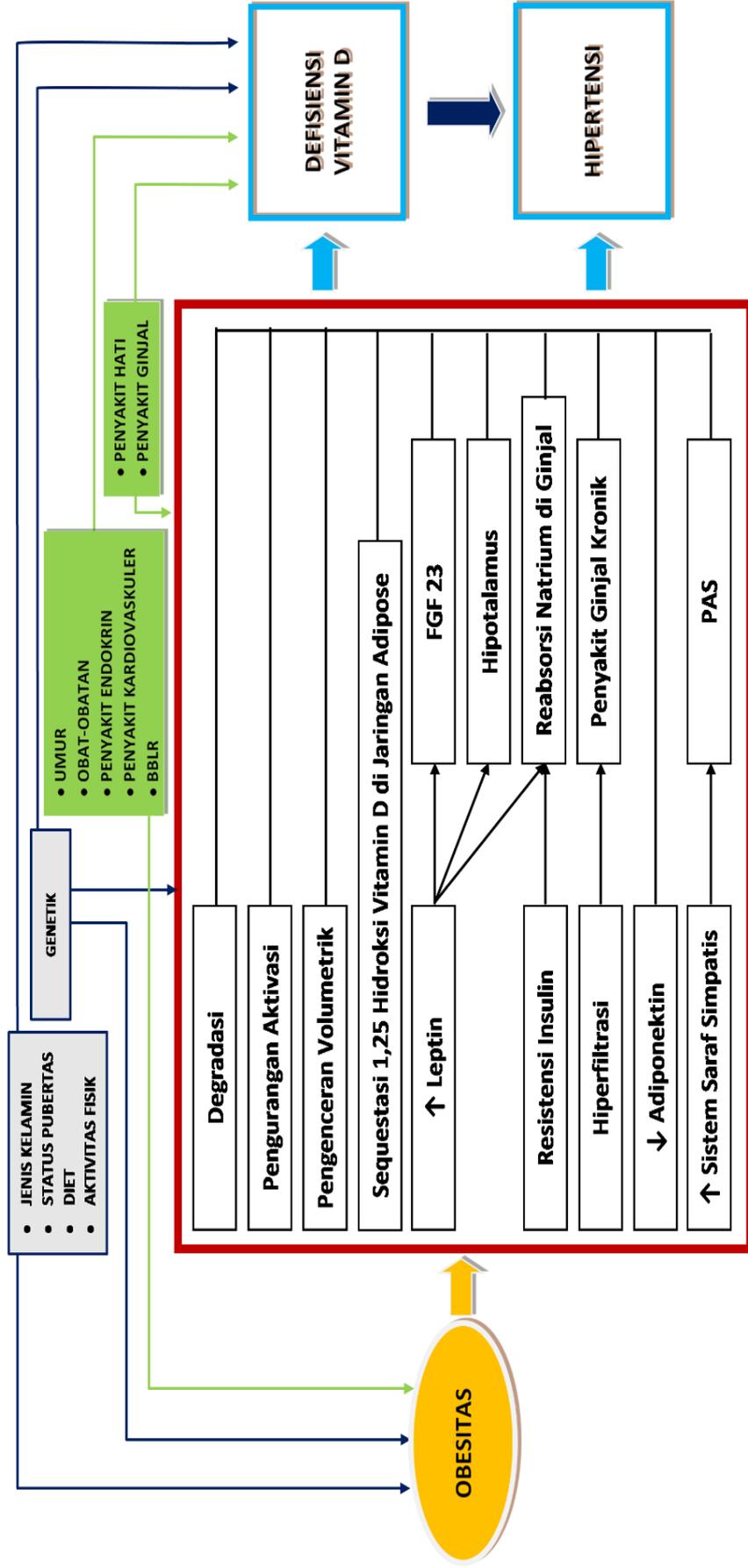
II.6 Kerangka Teori



BAB III

KERANGKA KONSEP

Kerangka Konsep 1



Bagan di atas menunjukkan hubungan variabel-variabel antara obesitas, vitamin D dan hipertensi :

Keterangan bagan:

○ : Variabel bebas

□ : Variabel tergantung

■ : Variabel kendali

□ : Variabel antara

→ : Variabel moderator

→ : Hubungan variabel bebas

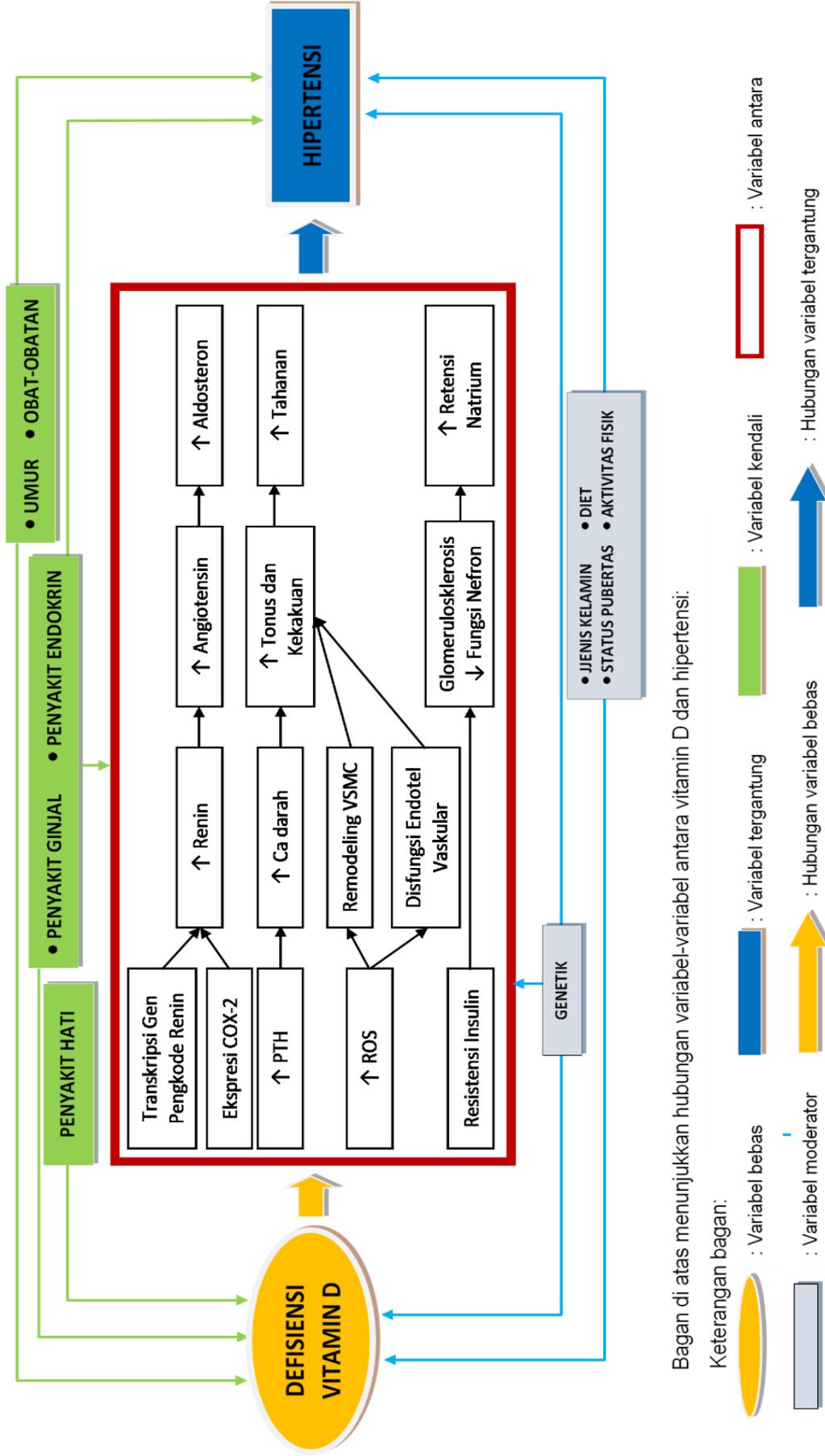
→ : Hubungan variabel tergantung

→ : Hubungan antar variabel tergantung

→ : Hubungan variabel kendali

→ : Hubungan variabel moderator

Kerangka konsep 2



Bagan di atas menunjukkan hubungan variabel-variabel antara vitamin D dan hipertensi:

Keterangan bagan:

○ : Variabel bebas

□ : Variabel moderator

→ : Hubungan variabel kendali

□ : Variabel terganggu

□ : Variabel kendali

→ : Hubungan variabel bebas

→ : Hubungan variabel tergantung

→ : Hubungan variabel kendali