

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN
KADAR LEPTIN PADA ANAK OBES**

**RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D DEFICIENCY AND
LEPTIN LEVEL IN OBESE CHILDREN**

**SRI HARDIYANTI PUTRI
C 110 216 105**



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

**HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN
KADAR LEPTIN PADA ANAK OBES**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

SRI HARDIYANTI PUTRI

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA DEFISIENSI VITAMIN D DENGAN KADAR LEPTIN PADA ANAK OBES

Disusun dan diajukan oleh :

SRI HARDIYANTI PUTRI

NIM: C110216105

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 1 Februari 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

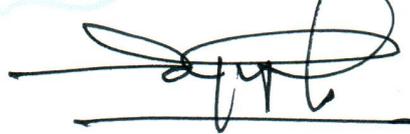
Pembimbing Utama,



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

NIP. 19700718 199803 2 001

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)

Nip. 19581005 198502 1 001

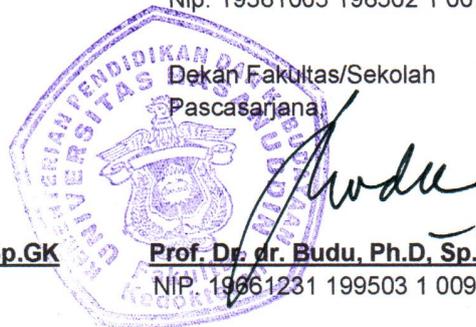
Ketua Program Studi,



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

NIP. 19700718 199803 2 001

Dekan Fakultas/Sekolah
Pascasarjana



Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed

NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sri Hardiyanti Putri

Nomor Mahasiswa : C110216105

Program Studi : Biomedik / Ilmu Kesehatan Anak

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

Makassar, Februari 2021

Yang menyatakan,



Sri Hardiyanti Putri

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. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)**, **dr. Ratna Dewi Artati, Sp.A(K)**, **MARS**, **Dr. dr. Ema Alasiry, Sp.A(K)**, dan **Dr. dr. Martira Maddeppungeng, Sp.A(K)**.

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 izin 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 **St. Hafsah** dan ayah **Achmad Badollahi**, serta ibu mertua **St.Haramia** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Suami saya tercinta **Lettu CKM dr. Hidayatullah Filman** yang senantiasa mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.

8. Saudara kandung saya **drg. Wiwik Elnangti Wijaya, Sp.KGA, Yuyun Setiyani, S.Kep, Ners**, dan, **Dewi Triana Kasih, Sp.d, M.Pd** 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. AdeNur Prihadi Sutopo, dr. Yusriwanti Kasri, dr. Fitrayani Hamzah, dr. A. Husni Esa Darussalam, dr. Nurhidayah, dr. Hasriani, dr. Gebi Noviyanti, dr. Rosalia, dr. Lingga Pradipta**, 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

Sri Hardiyanti Putri

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas yang mencerminkan kelebihan lemak tubuh merupakan salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D pada anak. Akibat kelebihan lemak ini akan mengganggu regulasi adipokin, salah satunya adalah leptin. Vitamin D turut mempengaruhi sintesis leptin melalui pengaruhnya terhadap adipogenesis, regulasi sitokin pro inflamasi, serta pengaruhnya terhadap mRNA leptin. Teori lain menyebutkan bahwa leptin juga mampu menurunkan sintesis vitamin D. Untuk itu diperlukan penelitian yang dapat membuktikan hubungan antara vitamin D dengan kadar leptin yang dapat ditemukan pada penderita obesitas

Tujuan: Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar leptin pada anak obes.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*, yang dilakukan pada Desember 2019 hingga Februari 2020 yang dipilih secara *multistage cluster random sampling* 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 dan kelompok anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan frekuensi kejadian hiperleptinemia pada anak obes dengan defisiensi vitamin D sebanyak 42 (82,4%), sedangkan pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D sebanyak 1 (2,2%). Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kejadian hiperleptinemia antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes tanpa defisiensi dengan nilai $p = 0,000$, dengan nilai OR sebesar 205,333. Terdapat perbedaan bermakna nilai rerata kadar leptin antara kedua kelompok dengan nilai $p = 0,000$, dengan nilai rerata kadar leptin pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D adalah 31,67 ng/mL, sedangkan pada kelompok tanpa defisiensi vitamin D nilai rerata leptin 5,13 ng/mL. Analisis korelasi *spearman* hubungan antara kadar vitamin D dan leptin menunjukkan arah korelasi negatif dengan nilai $p=0,000$ dengan kekuatan korelasi sangat kuat yaitu $r = -0,817$.

Kesimpulan. Frekuensi kejadian hiperleptinemia pada anak obes dengan defisiensi vitamin D sebanyak 82,4%, sedangkan pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D sebanyak 2,2%. Kadar leptin pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

Kata kunci : Defisiensi vitamin D, leptin, anak obes.

ABSTRACT

Introduction: Obesity which reflects the excess of body fat is one of the risk factors for vitamin D deficiency in children. As a result, it will interfere the adipokine regulation, such as leptin. Vitamin D also affects leptin synthesis through its influence on adipogenesis, regulation of pro-inflammatory cytokines, and its effect on mRNA leptin. Another theory explains the excess of leptin will reduce vitamin D synthesis. So this study will proof the relationship between vitamin D and leptin levels that can be found in obese children.

Objective: The aims of this study is to determine the relationship between vitamin D deficiency and leptin levels in obese children.

Methods: This is a cross sectional study that conducted from September 2019 to February 2020 by multistage cluster random sampling with the target of junior school and high school students in Makassar city aged 11 to 17 that conclude the criteria for obesity. The sample of study was divided into two groups, the obese children group with vitamin D deficiency and the obese children group without vitamin D deficiency.

Result: The results showed the frequency of hyperleptinemia in obese children with vitamin D deficiency was 42 (82.4%), while in obese children without vitamin D deficiency was 1 (2.2%). Statistical analysis showed that there was a significant difference in the incidence of hyperleptinemia between obese children with vitamin D deficiency and obese children without deficiency with a $p = 0.000$, and OR 205.333. There was a significant difference in the mean value of leptin levels between the two groups with a $p = 0.000$, the mean value of leptin levels in the obese group of children with vitamin D deficiency was 31.67 ng/mL, while in the group without vitamin D deficiency the mean value of leptin was 5.13. ng/mL. Spearman correlation analysis of the relationship between vitamin D and leptin levels showed a negative correlation with $p = 0.000$, and with a very strong correlation, $r = -0.817$.

Conclusion: The frequency of hyperleptinemia in obese children with vitamin D deficiency was 82.4%, while in obese children without vitamin D deficiency was 2.2%. Leptin levels in the obese group of children with vitamin D deficiency were higher than in obese children without vitamin D deficiency.

Keyword: Vitamin D deficiency, leptin, obese children

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xviii
 BAB I. PENDAHULUAN	
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Rumusan Masalah	6
I.3. Tujuan Penelitian.....	7
I.3.1. Tujuan Umum	7
I.3.2. Tujuan Khusus	7
I.4. Hipotesis.....	7
I.5. Manfaat Penelitian.....	8
 BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Obesitas	10

II.1.1. Definisi Obesitas	10
II.1.2. Epidemiologi Obesitas	11
II.1.3. Kriteria Obesitas.....	11
II.1.4. Penyebab Obesitas Anak.....	14
II.1.5. Patofisiologi Obesitas.....	18
II.2. Leptin	21
II.2.1. Struktur Leptin.....	21
II.2.2. Reseptor Leptin.....	23
II.2.3. Efek Leptin di Hipotalamus	27
II.2.4. Leptin dan Imunitas	30
II.2.5. Leptin dan Kalsifikasi Vaskular	33
II.3. Vitamin D.....	35
II.3.1. Sumber Vitamin D.....	35
II.3.2. Metabolisme Vitamin D	37
II.3.3 Reseptor Vitamin D.....	41
II.3.4. Vitamin D dan Homeostasis Jaringan Lemak	44
II.3.5. Vitamin D dan Adipogenesis.....	46
II.3.6. Defisiensi Vitamin D.....	50
II.3.7. Hubungan antara Vitamin D dan Obesitas.....	51
II.3.8. Hubungan antara Vitamin D dan Leptin pada Anak Obes	56
II.4. Kerangka Teori.....	61

BAB III. KERANGKA KONSEP	62
III.1. Kerangka Konsep 1	62
III.2. Kerangka Konsep 2.....	63
BAB IV. METODE PENELITIAN	
IV.1. Desain Penelitian	64
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	64
IV.3. Populasi Penelitian	64
IV.3.1. Populasi Target	64
IV.3.2. Populasi Terjangkau	64
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	65
IV.4.1. Pemilihan Sampel	65
IV.4.2. Perkiraan Besar Sampel	67
IV.4.3. Cara Pengambilan Sampel	68
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	75
IV.5.1. Kriteria Inklusi.....	75
IV.5.2. Kriteria Eksklusi.....	75
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	76
IV.7. Cara Kerja.....	76
IV.7.1. Alokasi Subjek.....	76
IV.7.2. Cara Penelitian	77
IV.7.3. Prosedur Pemeriksaan	77
IV.7.4. Skema Alur Penelitian	81

IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	82
IV.8.1. Identifikasi Variabel	82
IV.8.2. Klasifikasi Variabel.....	82
IV.8.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran	82
IV.8.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya	82
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	83
IV.9.1. Definisi Operasional	83
IV.9.2. Kriteria Obyektif	86
IV.10 Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur Berat Badan dan Tinggi Badan.....	87
IV.10.1 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Berat Badan.....	87
IV.10.2 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Berat Badan.....	88
IV.10.3 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Tinggi Badan.....	89
IV.10.4 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Tinggi Badan.....	90
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data	92
IV.11.1. Analisis Univariat	92
IV.11.2. Analisis Bivariat	92
IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	92

BAB V. HASIL PENELITIAN

V.1 Jumlah Sampel	94
V.2 Karakteristik Sampel	96
V.3 Analisis Hubungan Antara Defisiensi Vitamin D dengan Leptin pada Anak Obes.....	102

BAB VI. PEMBAHASAN 105**BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN**

VII.1 Kesimpulan	121
VII.2 Saran	121

DAFTAR PUSTAKA..... 123**LAMPIRAN 133**

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Patofisiologi obesitas.....	21
2. Struktur Leptin	22
3. Leptin dan jalur JAK-STAT	26
4. Pengaruh leptin terhadap gangguan metabolik	29
5. Leptin dan Sistem Imunitas	33
6. Pembentukan vitamin D3 dalam kulit	37
7. Metabolisme Vitamin D.....	39
8. Regulasi VDR yang memediasi transkripsi sitokin, produksi, dan sekresi sistem imun	42
9. Mekanisme molekuler 1,25(OH) ₂ D ₃ pada inflamasi dan homeostasis energi di jaringan lemak	46
10. Tahapan difrensiasi sel lemak.....	48
11. Peranan leptin dalam kontrol metabolik dan respon Inflamasi	56
12. Jalur umpan balik antara vitamin D, adiposit, dan leptin.....	59

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion	69
2. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	70
3. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII.....	70
4. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	71
5. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII.....	71
6. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX	72
7. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX.....	72
8. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I.....	73
9. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I.....	73
10. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II.....	73
11. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II.....	74
12. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III	74
13. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III.....	75
14. Uji reabilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur berat badan	87
15. Analisis validitas pengukuran berat badan <i>inter-examiner</i>	88
16. Uji korelasi Person verifikator dan peneliti.....	89
17. Uji reabilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur tinggi badan	90
18. Analisis validitas pengukuran tinggi badan inter-examiner	91
19. Uji korelasi Pearson verifikator dan peneliti.....	91
20. Karakteristik sampel penelitian.....	96

21. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	97
22. Analisis frekuensi defisiensi vitamin D berdasarkan status pubertas pada anak obes.....	98
23. Nilai rerata umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	99
24. Analisis frekuensi kejadian hiperleptinemia berdasarkan jenis kelamin pada anak obes	100
25. Analisis frekuensi kejadian hiperleptinemia berdasarkan status pubertas pada anak obes	100
26. Nilai rerata umur pada kelompok hiperleptinemia dan kelompok tidak hiperleptinemia pada anak obes	101
27. Analisis frekuensi kejadian hiperleptinemia pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	102
28. Nilai rerata kadar leptin pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D	103
29. Korelasi kadar vitamin D dengan kadar leptin pada anak obes....	104

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH)2D3	: 1,25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH) D3	: 25 Hidroksikolekasiferol
AGRP	: <i>Agouti Related Peptide</i>
AP2	: Adaptor Protein 2
BB	: Berat Badan
BMI	: <i>Body Mass Indeks</i>
BMPs	: <i>Bone Morphogenetic Proteins</i>
BMSCs	: <i>Bone Marrow Stromal Cell</i>
C/EBP	: <i>CCAAT-Enhancer-Binding Proteins Alpha</i>
CART	: <i>Cocaine and and Amphetamine Regulated Transcript</i>
CCK	: Kolesistokinin
CCL2	: CC-chemokine 2
CD 69	: Cluster of Differentiation 69
CD25	: Cluster of differentiation 25
CD4+	: Cluster of differentiation 4 plus
CD8+	: Cluster of differentiation 8 plus
CDC	: Center Of Disease Control
ConA	: <i>Concanavalin-A</i>
DBP	: Vitamin D Binding Protein
DC	: Dendritic Cell

Singkatan	Arti dan Keterangan
DKK	: <i>Dickkopf 1</i>
ERK:	: Extracellular Signal-Regulated Kinases
FABP	: Fatty Acid Binding Protein
FASN	: Fatty Acid Synthase
FGF 23	: Fibroblast Growth Factor 23
FGFs	: Fibroblast Growth Factors
GLUT4	: Glucose Transporter
HUMRC	: Hasanuddin University Medical Research Center
IDAI:	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN	: Interferon Alfa
IFN	: Interferon Gamma
IGF 1	: <i>Insulin Growth Factor 1</i>
IL-1	: Interleukin 1
IL-10	: Interleukin 10
IL-1RA	: Interleukin 1 Receptor Antagonist
IL-2	: Interleukin 2
IL-6	: Interleukin 6
IMT	: Indeks Masa Tubuh
IOTF	: Internasional Obesity Task Force
IR	: Insuline Resistance
JAK–STAT	: Janus kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription

Singkatan	Arti dan Keterangan
kDa	: Kilo Dalton
LPL	: Lipoprotein Lipase
LPS	: Lipopolysaccharide
LR	: Leptin receptor
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCH	: Melanin Concentrating Hormone
MCP1	: Monocyte Chemotractant Protein-1
mRNA	: Messenger Ribonucleid Acid
mTOR:	: Mammalian Target of Rapamycin
NF-Kb	: Nuclear Factor Kappa Beta
NAFLD	: Non alcoholic fatty liver disease
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrit Oxide
Ob-R	: Obesity Receptor
PHA	: Phytohemagglutinin
PKC	: Protein Kinase C
PMA	: Phorbol Myristate Acetate
POMC	: Proopiomelanocortin
PPAR-	: <i>Proliferator-activated receptor</i>
Pref 1:	: Preadyphocyte Factor 1
PSTAT-3	: Phosposignal Transducer And Activator Of Translation 3

Singkatan	Arti dan Keterangan
ROS	: Reactive Oxygen Species
RXR	: Retinoid X Receptor
Riskesda	: Riset Kesehatan Dasar
SD	: Sekolah Dasar
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengan Pertama
SFRP2	: Secreted frizzled-related protein 2
SOCS-3	: Suppressor Of Cytokine Signaling 3
SREBP1	: <i>Sterol Regulatory Binding Protein 1</i>
TB	: Tinggi Badan
Teff	: Sel T efektor
TGF	: <i>Transforming growth factor</i>
TLR	: Toll-like receptors
TNF	: Tumor Nekrosis Factor Alpha
Treg	: Sel T Regulator
UCP	: <i>Uncoupling Protein</i>
UVB	: Ultraviolet B
VD3	: Vitamin D3
VDR	: Vitamin D Receptor
WHO	: <i>World Health Organization</i>
WT	: <i>Wild Type</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Obesitas adalah konsekuensi dari akumulasi patologis lemak tubuh. Hal ini menyebabkan banyak gangguan dan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Obesitas didefinisikan sebagai penyakit kronis multifaktorial dihasilkan dari ketidakseimbangan asupan energi positif jangka panjang, serta keterlibatan faktor genetik dan lingkungan. Akibat kelebihan lemak visceral dapat menyebabkan hipertensi, aktivasi protrombotik dan proinflamasi, dan dislipidemia. (Sudoyo, 2009)

Jumlah penderita obes telah meningkat secara dramatis selama beberapa tahun terakhir. Di Indonesia, prevalensi obesitas terus mengalami peningkatan. Kelebihan berat badan pada anak naik dari 1,4% (2007) menjadi 7,3% (2013). Hasil Riskedas 2013 menunjukkan prevalensi overweight pada anak umur 5-12 tahun masih tinggi yaitu 18,8%, terdiri overweight 10,8% dan obesitas 8,8%. Prevalensi anak gemuk pada remaja umur 13-15 tahun di Indonesia sebesar 10,8%, terdiri dari 8,3% overweight dan 2,5% obesitas. (Riskedas, 2013)

Penderita obes memiliki morbiditas untuk kekurangan nutrisi meskipun asupan makanan meningkat. Selain itu, kegemukan sering dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Konsentrasi serum 25(OH)D3 yang dijelaskan dalam studi berkorelasi terbalik dengan parameter obesitas seperti IMT (indeks massa tubuh), massa lemak atau persentase lemak

tubuh, dan lingkaran pinggang. Penelitian klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa orang gemuk memiliki kadar vitamin D lebih rendah. (Ji L, et al, 2016)

Perkiraan prevalensi defisiensi vitamin D di seluruh dunia tahun 2008 pada anak-anak dan remaja antara 29% hingga 100%, dan survei menunjukkan sebagian terkait dengan tingkat adipositas, yang mana prevalensi defisiensi vitamin D terjadi pada berat badan sehat 21%, pada kelebihan berat badan 29%, pada obesitas 34%, dan pada sangat gemuk 49%. Dengan demikian, anak-anak obesitas adalah kelompok yang sangat rentan untuk terjadinya defisiensi vitamin D, yang pada gilirannya akan memperburuk efek obesitas terhadap kesehatan secara keseluruhan. (Peterson, 2015)

Beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa obesitas dapat menginduksi stres oksidatif dan menimbulkan gangguan pada produksi adipokin. Salah satu adipokin yang memiliki peran dalam menjaga homeostasis energi dalam tubuh adalah leptin. (Wellen dan Thompson, 2010; Sanchez et al., 2011) Leptin merupakan hormon yang disintesis oleh sel adiposa. Leptin berfungsi untuk menurunkan jumlah makanan yang masuk, meningkatkan energi yang dikeluarkan melalui sinyal spesifik pada hipotalamus, dan memelihara homeostasis berat badan. (Rod Riques, 2009)

Leptin berperan utama sebagai sitokin proinflamasi pada obesitas, sindrom metabolik, dan komplikasinya seperti aterosklerosis. Dengan

bekerjanya lengan panjang dari reseptor leptin (ob-R), yang diekspresikan oleh tipe sel imun yang berbeda, leptin memicu respon inflamasi. Secara konkomitan, stimulasi inflamasi dan infeksi tertentu seperti IL-1, *lipopolysaccharide* (LPS), and TNF dapat juga meningkatkan kadar leptin. Oleh karena itu, interaksi antara leptin dan inflamasi merupakan hubungan dua arah yakni sitokin pro inflamasi meningkatkan sintesis dan pengeluaran leptin, dan leptin bertindak sebagai sitokin pro inflamasi pada obesitas. (Gilberto, 2012)

Peningkatan resistensi leptin terkait dengan tingginya kadar asam lemak bebas dan sitokin inflamasi berkontribusi pada pengurangan oksidasi lipid dalam organ sensitif insulin, menyebabkan akumulasi lipid (*lipotoxicity*) dan resistensi insulin. Selain itu, leptin menginduksi penyerapan kolesterol oleh makrofag, angiogenesis, agregasi trombosit, merangsang stres oksidatif pada sel endotel, menghambat vasorelaksasi, dan meningkatkan risiko aterosklerosis. (Liaman dan Prijanti, 2013)

Leptin secara langsung merangsang sintesis FGF23, menunjukkan bahwa leptin mungkin merupakan regulator endokrin atau parakrin dari produksi FGF23 pada manusia. Tindakan utama FGF23 adalah mengurangi reabsorpsi tubulus ginjal. Leptin juga telah terbukti mempengaruhi biosintesis 1.25(OH)₂D₃ dengan menurunkan regulasi 25-hydroxy vitamin D 1 α -hidroksilase. Selain itu, leptin secara langsung dapat menekan ikatan 25-hidroksi vitamin D yang berada di sirkulasi dengan 1 α -hidroksilase (CYP27B1) dan 1,25-hidroksi vitamin D dengan

24-hidroksilase (CYP24) pada ginjal dan jaringan adiposa. (Matsunuma & Horiuchi 2007)

Pada sel pre adiposit tikus, 1,25(OH)D menghambat adipogenesis dengan bekerja pada beberapa target yang menekan ekspresi C/EBP dan PPAR, khususnya yang berlawanan dengan aksi PPAR. Lebih jauh lagi, telah diamati bahwa induksi PPAR efektif ditekan oleh 1,25(OH)D. (Lee et al., 2012) Vitamin 1,25(OH)D memelihara kadar ekspresi WNT 10B berhubungan erat dengan adipogenesis dan obesitas, menghasilkan kadar β -catenin yang berkesinambungan, suatu penghambat adipogenesis. Oleh karena itulah jalur WNT/ β -Catenin berperan penting sebagai anti adipogenik dan anti obesitas oleh vitamin D. (Lee et al., 2012)

Studi saat ini menunjukkan kecenderungan penurunan leptin bersama dengan peningkatan 25(OH)D₃ serta adanya korelasi negatif antara parameter ini, baik pada wanita maupun pria. Grethen et al (2012) menemukan korelasi negatif antara parameter ini pada wanita gemuk. Penelitian Sinta (2016) menunjukkan bahwa pemberian vitamin D oral menyebabkan kadar leptin dan mRNA MCP-1 lebih rendah serta kadar adiponektin lebih tinggi di jaringan adiposa viseral tikus wistar betina obes.

Status leptin tubuh terutama ditentukan oleh adipositas, vitamin D dapat berpartisipasi mengatur level leptin dalam sirkulasi. Penelitian Menandez (2001) mendapatkan bahwa sekresi invitro leptin oleh jaringan adiposa manusia dikontrol secara negatif oleh *retinoic acid* dan vitamin D.

Inkubasi kedua hormon, menstimulasikan apa yang terjadi pada obesitas, bahkan dengan menetralkan efek pada Cyp27b1/1 -hydroxylase, tidak mengubah sensitivitas vitamin D tetapi menurunkan SOCS-3 dan pSTAT-3. Dengan demikian, kelebihan vitamin D dan hiperleptinemia dapat menurunkan sensitivitas vitamin D dalam adiposit, berkontribusi terhadap peningkatan adipogenesis. (Nobre, 2018)

Obesitas yang ditandai oleh meningkatnya massa lemak tubuh menyebabkan peningkatan kadar leptin. Status vitamin D yang rendah juga dapat meningkatkan adipogenesis melalui pengaruhnya terhadap faktor transkripsi sel preadiposit yang pada akhirnya meningkatkan kadar leptin. (Lee et al, 2012) Telah dilaporkan juga pada penelitian Kaneko et al (2015), bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ juga menekan langsung mRNA leptin pada jaringan adiposa 3T3-L1. Selain itu, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dengan kuat menghambat aktivasi dari jalur NF- κ B dan signal MAPK, yang mana merupakan faktor transkripsi gen dari sejumlah faktor proinflamasi. (Ding et al, 2013) Namun penelitian lain menunjukkan bahwa leptin juga dapat menekan sintesis vitamin D. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian bagaimana hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar leptin pada anak obes yang merupakan kelompok yang berisiko.

Penelitian-penelitian yang ada, baik observasional maupun studi klinis telah menunjukkan bahwa status vitamin D dan massa lemak berkorelasi terbalik. Percobaan intervensi baru-baru ini menunjukkan bahwa dengan memperbaiki status vitamin D yang buruk terkait dengan

obesitas dapat mencegah berbagai penyakit metabolik, sehingga dapat menurunkan angka kejadian mortalitas dan morbiditas akibat kegagalan hemostasis jaringan lemak. Penelitian yang ada, masih memberikan hasil yang beragam terhadap hubungan antara defisiensi vitamin D dengan sitokin pro inflamasi, khususnya kadar leptin, sehingga penelitian yang berhubungan dengan hal tersebut di atas masih **perlu** dilakukan. Penelitian mengenai hubungan antara kadar vitamin D dan leptin dengan sampel anak obes juga belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan sehingga penulis merasa perlu melakukan penelitian tersebut.

I.2. RUMUSAN MASALAH

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

1. Berapa kadar leptin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D?
2. Berapa kadar leptin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D?
3. Berapa frekuensi hiperleptinemia pada anak obes dengan defisiensi vitamin D?
4. Berapa frekuensi hiperleptinemia pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D?
5. Sejauh mana hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar leptin dengan pada anak obes?

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Untuk menilai hubungan antara defisiensi vitamin D dengan kadar leptin pada anak obes.

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar leptin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
2. Mengukur kadar leptin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
3. Membandingkan kadar leptin antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
4. Menentukan frekuensi kejadian hiperleptinemia pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
5. Menentukan frekuensi kejadian hiperleptinemia pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
6. Membandingkan frekuensi kejadian hiperleptinemia antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan tanpa defisiensi vitamin D.
7. Mengkorelasikan kadar vitamin D dan kadar leptin pada anak obes.

I.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

1. Kadar leptin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
2. Frekuensi kejadian hiperleptinemia lebih tinggi pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dibandingkan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

3. Terdapat korelasi antara kadar vitamin D dengan kadar leptin pada anak obes, yaitu makin rendah kadar vitamin D maka kadar leptin akan semakin tinggi.

I.5. MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang gambaran kadar leptin pada anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D.
- b. Dapat dijadikan pertimbangan dalam memberikan informasi secara ilmiah mengenai peranan vitamin D terhadap metabolisme lemak pada anak obes.
- c. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D pada anak obes.

1.5.2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis

- a. Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mengurangi dan mencegah risiko penyakit yang bisa terjadi pada anak obes terutama yang berhubungan dengan hiperleptinemia dan defisiensi vitamin D.
- b. Dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan penyakit metabolik yang disebabkan oleh metabolisme lemak tubuh akibat defisiensi vitamin D pada anak obes.

- c. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan perlunya perbaikan gizi dan suplementasi vitamin D khususnya pada anak obes.

1.5.3. Data penelitian selanjutnya

1. Data penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya di bidang nutrisi dan, khususnya penelitian *control trial* untuk menilai penyakit metabolik pemberian suplemen vitamin D untuk menurunkan kadar leptin pada anak obes.
2. Dapat menjadi pertimbangan penelitian selanjutnya untuk menentukan kejadian yang mana terjadi lebih dulu pada anak obes apakah defisiensi vitamin D atau hiperleptinemia melalui penelitian *cohort study* maupun *animal control trial*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. 1. Obesitas

II.1.1. Definisi Obesitas

Obesitas adalah peningkatan lemak tubuh yang berlebihan, disebabkan ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi, sehingga terjadi kelebihan energi yang disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Obesitas merupakan penyakit multifaktorial yang diduga bahwa sebagian besar obesitas disebabkan oleh karena interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktivitas fisik, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi yaitu perilaku makan dan pemberian makanan padat terlalu dini pada bayi. (Nugraha, 2009)

Menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), obesitas merupakan keadaan indeks massa tubuh (IMT) anak yang berada di atas persentil ke-95 pada grafik tumbuh kembang anak sesuai jenis kelaminnya. Sementara Center for Disease Control (CDC) AS mengategorikan anak tersebut sebagai *overweight*. CDC berargumen bahwa seorang anak dikategorikan obesitas jika mengalami kelebihan berat badan di atas persentil ke-95 dengan proporsi lemak tubuh yang lebih besar dibanding komponen tubuh lainnya. (Andra, 2009) Seorang anak yang mempunyai kelebihan lemak tubuh atau mempunyai IMT lebih dari 30. Kelebihan ini disebabkan banyaknya makanan yang masuk dibandingkan energi yang dikeluarkan. (Clement dan Ferre, 2003)

II.1.2. Epidemiologi Obesitas

Obesitas menjadi masalah kesehatan serius di Indonesia, yang terjadi pada hampir semua kelompok umur, tak terkecuali remaja. Hal ini dibuktikan oleh hasil riset kesehatan dasar dari tahun 2007 – 2013 yang menunjukkan peningkatan prevalensi obesitas remaja usia 16 – 18 tahun, yakni dari 1,4% menjadi 7,3%. (Riskesdas, 2013)

Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas di kalangan anak-anak dan remaja berusia 5-19 telah meningkat secara dramatis dari hanya 4% pada tahun 1975 menjadi hanya lebih dari 18% pada tahun 2016. Kenaikan telah terjadi sama di antara anak laki-laki dan perempuan. Pada tahun 2016, 18% anak perempuan dan 19 % anak laki-laki kelebihan berat badan. Sementara hanya di bawah 1% anak-anak dan remaja berusia 5-19 tahun mengalami obesitas pada tahun 1975, lebih 124 juta anak-anak dan remaja (6% anak perempuan dan 8% anak laki-laki) mengalami obesitas pada tahun 2016. Lebih berat dan obesitas adalah terkait dengan lebih banyak kematian di seluruh dunia daripada berat badan kurang. Secara global ada lebih banyak orang yang mengalami obesitas daripada kekurangan berat badan ini terjadi di setiap wilayah kecuali bagian dari sub-Sahara Afrika dan Asia. (WHO, 2016)

II.1.3 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*. (Sjarif, 2014)

Lemak tubuh yang berlebihan pada obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan, khususnya faktor risiko kardiovaskular. Indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran berat badan terhadap tinggi badan merupakan metode yang berguna untuk menilai lemak tubuh dan diukur dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). Konsensus internasional untuk penentuan gizi lebih adalah berdasarkan grafik indeks massa tubuh (grafik IMT) berdasarkan usia dan jenis kelamin. Saat ini ada tiga klasifikasi yang digunakan untuk anak dan remaja yaitu CDC 2000 (Center for Disease Control and Prevention 2000), *International Obesity Task Force* dan WHO 2006 (World Health Organization 2006). Berdasarkan hal tersebut dan untuk kepentingan klinis praktis dalam menentukan klasifikasi mana yang dapat digunakan sebagai uji tapis obesitas, maka data Riskesdas 2010 tersebut dianalisis kembali dan selanjutnya diklasifikasi menggunakan grafik IMT berdasarkan CDC 2000, IOTF, dan WHO 2006.

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,2014)

2. *The world Health Organization* (WHO) pada tahun 1997, *The National Institutes of Health* (NIH) pada tahun 1998 dan *The Expert Committee on Clinical Guidelines for Overweight in Adolescent Services* telah merekomendasikan *body mass index* atau indeks massa tubuh (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja 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, 2009) Pada tahun 2006, WHO mengeluarkan kurva baru IMT menurut umur dan jenis kelamin usia 0-5 tahun berdasarkan hasil pengamatan jangka panjang anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang optimal di benua Asia, Afrika, Eropa, Amerika Latin dan Amerika Utara. Klasifikasi yang digunakan adalah berdasarkan Z score sebagai berikut : 0 – 5 tahun Z score + 1 berpotensi gizi lebih, +2 gizi lebih (*overweight*) dan +3 obesitas. Sedangkan untuk usia 5 – 19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007* yaitu Z score +1 diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight*) dan Z score +2 sebagai obesitas. (Sjarif D, 2014)

3. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biseps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit triseps di atas persentil ke- 85, merupakan indikator adanya obesitas. (Sjarif, 2014)
4. Lingkar pinggang, sebagai penanda obesitas viseral, telah ditambahkan untuk memperbaiki ukuran risiko obesitas terkait. Lingkar pinggang tampaknya lebih akurat untuk anak-anak karena target obesitas sentral, yang merupakan faktor risiko untuk diabetes tipe II dan penyakit jantung koroner. Meskipun mekanisme perkembangan obesitas tidak sepenuhnya dipahami, hal ini menegaskan bahwa obesitas terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi. (Dehghan, 2005)

II.1.4. Penyebab Obesitas Anak

Sudah diterima secara luas bahwa obesitas adalah hasil dari ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran, dengan peningkatan keseimbangan energi positif yang terkait erat dengan gaya hidup yang diadopsi dan preferensi asupan makanan. Namun, ada semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa latar belakang genetik seseorang penting dalam menentukan risiko obesitas. Penelitian telah memberikan kontribusi penting bagi pemahaman kita tentang faktor-faktor yang terkait dengan obesitas. Model ekologi, seperti yang dijelaskan oleh Davison et al., menunjukkan bahwa faktor risiko anak untuk obesitas termasuk asupan makanan, aktivitas fisik, dan perilaku menetap. Dampak

dari faktor-faktor risiko tersebut dimoderasi oleh faktor-faktor seperti usia, jenis kelamin. Karakteristik keluarga, gaya pengasuhan, gaya hidup orang tua juga berperan. Faktor lingkungan seperti kebijakan sekolah, demografi, dan tuntutan terkait pekerjaan orang tua semakin mempengaruhi perilaku makan dan aktivitas. (Sahoo, 2015)

a. Genetik

Genetik adalah salah satu faktor terbesar yang dianggap sebagai penyebab obesitas. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa BMI sekitar 25-40% diwariskan. (Anderson, 2006) Namun, kerentanan genetik sering perlu digabungkan dengan faktor lingkungan dan perilaku yang berkontribusi untuk mempengaruhi berat badan. (CDC, 2010) Faktor genetik menyumbang kurang dari 5% kasus obesitas pada anak-anak. Oleh karena itu, genetik dapat memainkan peran dalam perkembangan obesitas, tetapi bukan penyebab peningkatan dramatis obesitas pada anak. (Anderson, 2006)

b. Pubertas

Anak obesitas pada masa pertumbuhan 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)

c. Pola Makan

Tinjauan literatur menyelidiki faktor di balik pola makan yang buruk menggambarkan wawasan tentang bagaimana faktor orang tua dapat berdampak pada obesitas pada anak-anak. (Patrick, 2005) Anak-anak belajar dengan mencontoh asupan dan kemauan orang tua dan teman sebaya untuk mencoba makanan baru. Ketersediaan dan paparan berulang pada makanan sehat adalah kunci untuk mengatasi ketidaksukaan makanan. Selain itu, makan di luar atau menonton televisi sambil makan dikaitkan dengan asupan lemak yang lebih tinggi. Gaya pemberian makan orang tua juga berpengaruh signifikan (Sahoo, 2015).

Faktor makanan telah dipelajari secara ekstensif untuk kemungkinan kontribusinya terhadap tingkat obesitas yang meningkat. Faktor makanan yang telah diperiksa termasuk konsumsi makanan cepat saji, minuman bergula, makanan ringan, dan ukuran porsi (Sahoo, 2015).

d. Tingkat aktifitas

Salah satu faktor yang paling signifikan terkait dengan obesitas adalah gaya hidup yang tidak aktif. Setiap jam tambahan dari televisi per hari meningkatkan prevalensi obesitas sebesar 2%. (Anderson, 2006) Penonton televisi di kalangan anak-anak dan remaja telah meningkat secara dramatis dalam beberapa tahun terakhir. Peningkatan jumlah

waktu yang dihabiskan dalam perilaku menetap telah mengurangi jumlah waktu yang dihabiskan dalam aktivitas fisik. Penelitian yang menunjukkan jumlah jam yang dihabiskan anak-anak menonton televisi berkorelasi dengan konsumsi mereka dari barang-barang yang paling banyak diiklankan, termasuk sereal manis, manisan, minuman manis, dan makanan ringan asin (Story, 2002, Kapil, 2004). Meskipun kesulitan dalam menilai secara empiris dampak media, penelitian lain yang dibahas menekankan bahwa efek iklan tidak boleh diremehkan. (Sahoo, 2015)

e. Faktor nutrisi

Peranan faktor nutrisi dimulai sejak dalam kandungan dimana jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi dipengaruhi berat badan ibu. Kenaikan berat badan dan lemak anak dipengaruhi oleh: waktu pertama kali mendapat makanan padat, asupan tinggi kalori dari karbohidrat dan lemak serta kebiasaan mengkonsumsi makanan yang mengandung energi tinggi. Penelitian di Amerika dan Finlandia menunjukkan bahwa kelompok dengan asupan tinggi lemak mempunyai risiko peningkatan berat badan lebih besar dibanding kelompok dengan asupan rendah lemak dengan OR 1,7. Penelitian lain menunjukkan peningkatan konsumsi daging akan meningkatkan risiko obesitas sebesar 1,46 kali. Keadaan ini disebabkan karena makanan berlemak mempunyai *energy density* lebih besar dan lebih tidak mengenyangkan serta mempunyai efek termogenesis yang lebih kecil dibandingkan makanan yang banyak mengandung protein dan karbohidrat. (Hidayati, 2009)

f. Faktor sosial ekonomi

Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Suatu data menunjukkan bahwa beberapa tahun terakhir terlihat adanya perubahan gaya hidup yang menjurus pada penurunan aktifitas fisik, seperti ke sekolah dengan naik kendaraan dan kurangnya aktifitas bermain dengan teman serta lingkungan rumah yang tidak memungkinkan anak-anak bermain di luar rumah, sehingga anak lebih senang bermain komputer/*games*, menonton televisi atau video dibanding melakukan aktifitas fisik. Selain itu juga ketersediaan dan harga dari *junk food* yang mudah terjangkau akan berisiko menimbulkan obesitas. (Hidayati, 2009)

g. Faktor kesehatan

Beberapa penyakit bisa menyebabkan obesitas diantaranya: hipotiroid, sindrom *cushing*, sindrom *prade-willi*, dan beberapa kelainan saraf.

h. Obat-obatan

Obat-obat tertentu seperti steroid dan anti depresi bisa menyebabkan penambahan berat badan.

II.1.5. Patofisiologi Obesitas

Obesitas terjadi karena ketidak-seimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditures*), sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak.

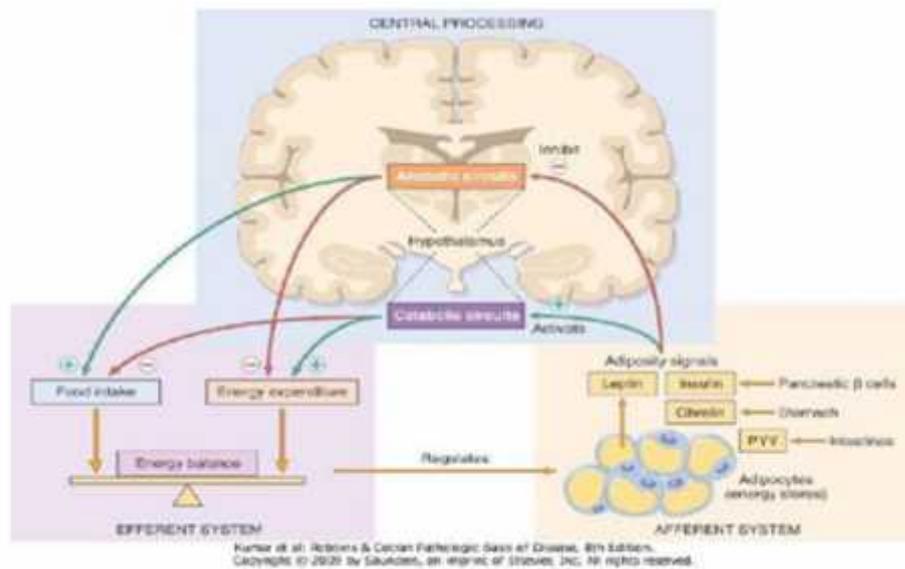
Kelebihan energi tersebut dapat disebabkan oleh asupan energi yang tinggi atau keluaran energi yang rendah. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan, sedangkan keluaran energi rendah disebabkan oleh rendahnya metabolisme tubuh, aktivitas fisik, dan efek termogenesis makanan yang ditentukan oleh komposisi makanan. Lemak memberikan efek termogenesis lebih rendah (3% dari total energi yang dihasilkan lemak) dibandingkan karbohidrat (6-7% dari total energi yang dihasilkan karbohidrat) dan protein (25% dari total energi yang dihasilkan protein). (Yussac, 2007) Sebagian besar gangguan homeostasis energi ini disebabkan oleh faktor idiopatik (obesitas primer atau nutrisi), sedangkan faktor endogen obesitas sekunder atau non-nutrisional, yang disebabkan oleh kelainan hormonal, sindrom, atau defek genetik hanya mencakup kurang dari 10% kasus. (Kral, 2001)

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan masukan dan keluaran kalori dari tubuh serta penurunan aktifitas fisik yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. (Rosen, 2008) Penelitian yang dilakukan menemukan bahwa pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neural dan humoral (*neurohumoral*) yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui 3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, mempengaruhi laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon. Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui

sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot). (Kral, 2001)

Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh *kolesistokinin* (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived* hormon leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. (Sherwood, 2012)

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Kemudian, leptin merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *neuro peptida Y* (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan. (Jeffrey, 2009)

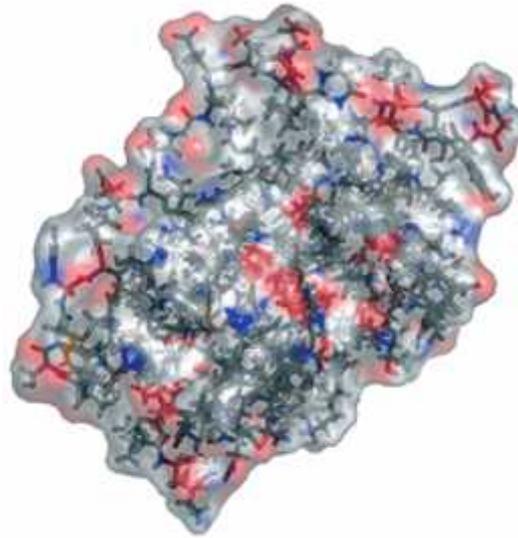


Gambar 1. Patofisiologi obesitas (Abbas dan Kumar et al, 2010)

II.2. Leptin

II.2.1. Struktur Leptin

Leptin merupakan protein 16 kDa yang terdiri dari 167 asam amino terutama disintesis oleh jaringan adiposa secara proporsional. Meskipun awalnya dianggap sebagai faktor yang membuat rasa kenyang, leptin adalah molekul *pleiotropik*. Selain memainkan peran dalam regulasi energi, hormon ini juga berfungsi dalam kekebalan tubuh, sementara struktur reseptornya menunjukkan bahwa leptin dapat digolongkan sebagai sitokin (Faggioni, 2011).



Gambar 2. Struktur Leptin (Efstratiadis G et al, 2007)

Dengan ditemukannya leptin telah merubah pandangan kepentingan fisiologi dari jaringan adiposa, sehingga jelas bahwa jaringan adiposa mensintesis dan mengeluarkan hormon yang memegang peranan penting terhadap signal ke otak untuk mengkontrol asupan makan dan pengeluaran energi. Selain itu jaringan lemak tidak hanya mensintesis berbagai faktor metabolik, seperti resistin dan adiponektin, tetapi juga sejumlah sitokin dan faktor imunitas seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF-), interleukin-1 (IL-1), interleukin-1 *alpha* (IL-1), IL-1 , IL-1 *receptor antagonist* (IL-1RA), dan IL-6 (Gilberto et al, 2012).

Kadar leptin yang bersirkulasi terkait dengan massa lemak tubuh, kadar hormon seks, paparan lipopolisakarida bakteri, diet lemak dan usia. Peningkatan BMI, jenis kelamin wanita, peradangan, makanan berlemak dan usia lanjut adalah terkait dengan tingkat leptin yang tinggi. (Efstratiadis, 2007) Kadar leptin dipengaruhi oleh jumlah massa lemak

tubuh. Nilai indeks massa tubuh dapat mencerminkan kadar leptin, sehingga terdapat perbedaan kadar leptin antara anak dengan berat badan normal dan anak obes. Suatu penelitian epidemiologis menunjukkan nilai rata-rata kadar leptin pada anak kurus 1,3 ng/ml, anak berat badan normal 3 ng/ml, anak obes >3 ng/ml. (Hoda 2012, Ambroszkiewicz J et al, 2017) Adapun anak obes dikatakan hiperleptinemia bila kadar leptin >20 ng/ml. (Gutin et al, 1999)

II.2.2. Reseptor Leptin

Ada beberapa bentuk reseptor leptin, yang semuanya diproduksi oleh gen *Lepr*. Gen *Lepr* mengandung 17 *exone* umum dan beberapa *exone-3* yang disambung. Pada tikus, enam isoform LR berbeda telah diidentifikasi, yakni LRa-LRf. Di semua spesies, isoform LR dapat dibagi menjadi tiga kelas yakni *secreted*, *short*, and *long*. Bentuk-bentuk *secreted* merupakan salah satu produk alternatif yang berasal dari spesies mRNA (misalnya murine LRe, yang hanya berisi 14 *exone* pertama dari *Lepr* atau produk pembelahan proteolitik yang melingkupi membran bentuk LR. Bentuk *secreted* ini hanya berisi domain ekstraseluler yang mengikatkan leptin yang bersirkulasi dan mengatur konsentrasi leptin bebas (Myers, 2008).

Short-form LR (LRa, LRc, LRd, dan LRf pada tikus) dan *long-form* LR (LRb pada tikus) mengandung ekson 1–17 dari *Lepr* dan karenanya memiliki domain ekstraseluler dan transmembran yang identik

serta 29 asam amino intraseluler pertama yang sama tetapi berbeda secara urutan setelah sambungan alternatif dari ekson 3. LRs *short-form* mengandung ekson 1–17 dan diakhiri asam amino 3–11 setelah sambungan sambatan untuk domain intraseluler dengan total panjang 32–40 asam amino. Urutan *LRc-*, *LRd-*, dan *LRf-specific* tidak diekspresikan pada semua spesies. Namun, LRa (isoform yang paling banyak diekspresikan) yang memiliki domain intraseluler sekitar 300 residu. (Myers, 2008)

Ob-R diekspresikan dari neutrofil, monosit, makrofag, subpopulasi dari sel T dan sel B, sel mas, dan sel dendritik (DC), dan sel *natural killer* (NK). Sedikitnya ada enam bentuk reseptor leptin yang berbeda yakni Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, dan Ob-Rf, yang mana reseptor tersebut dibentuk dari gen Ob-R. Dari keenam reseptor tersebut, Ob-Rb satu-satunya bentuk panjang, yang mengandung regio sitoplasmik prominen dimana mengandung beberapa motif yang diperlukan untuk transduksi signal dan memungkinkan aktivasi jalur JAK–STAT (Gilberto et al, 2012).

Ob-Ra berperan sebagai trasporter leptin melintasi sawar darah otak dan mendegrasi leptin, dan bentuk Ob-Re yang berperan pada domain intraseluler dan transmembran, dan bertugas sebagai protein *plasmatic leptin-binding*. Bentuk isoform tersebut juga berperan dalam kerja leptin dalam otak dan organ perifer. Semua bentuk, dengan pengecualian Ob-Rb, memiliki struktur identik pada ekstraseluler dan

domain *ligand-binding*, namun berbeda pada bagian terminal C. Hanya Ob-Rb memiliki regio sitoplasmik yang megandung beberapa bagian untuk transduksi signal, sedangkan bentuk lainnya memiliki domain transmembran, dan tidak memiliki bagan ini. (Gilberto et al, 2012)

Struktur reseptor leptin mirip pada reseptor sitokin heliks (kelas I). Reseptor leptin bentuk homodimers yang mampu mengaktivasi janus kinase (JAK), lalu janus kinase mampu memulai sebagai aktivator terjadinya transkripsi (*STAT–signal transducer and activator of transcription*). Sinyal leptin melalui sistem aktivator transkripsi janus kinase berhubungan dengan bentuk ObRb (*isoform* bentuk panjang) yang akan mengubah ekspresi neuropeptida hipotalamus. (Myers, 2008)

Transduser sinyal janus kinase dan aktivator jalur pensinyalan transkripsi (JAK/STAT) merupakan pusat penting bagi tindakan pengaturan sitokin dan faktor pertumbuhan. Studi menunjukkan bahwa banyak aktivator STAT memainkan peran penting dalam memfasilitasi ekspresi gen adiposit dan menunjukkan ekspresi diferensial dalam kondisi obesitas dan/atau resistensi insulin. Protein STAT tertentu memainkan peran khusus dalam memediasi pensinyalan oleh subkelompok reseptor sitokin. Sel dan jaringan tikus yang kekurangan STAT1 menampilkan keadaan umum yang tidak responsif terhadap IFN α atau IFN β ketika diuji di bawah kondisi *in vitro* yang terkontrol dengan baik atau di bawah kondisi fisiologis *in vivo* pada tikus utuh. Jalur STAT3 sangat penting untuk memediasi tindakan leptin pada berat badan, nafsu makan dan

metabolisme glukosa. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa jalur STAT3 sangat dipengaruhi oleh aksi leptin dalam proliferasi, migrasi, dan anti-apoptosis sel-sel ganas. (Mullen et al, 2016)

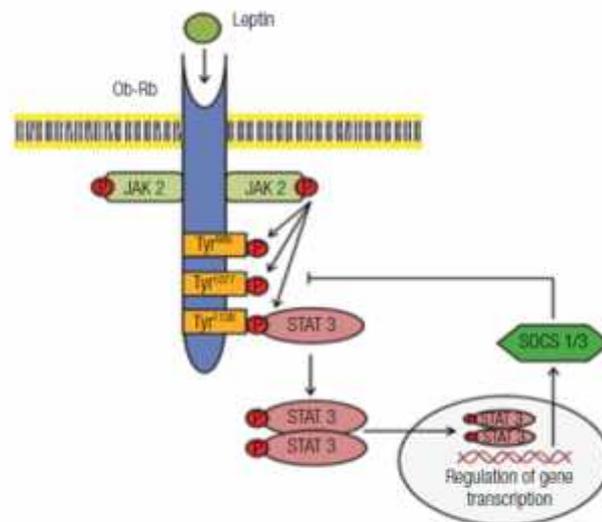


Figure 1. Leptin and the JAK-STAT pathway.

Gambar 3. Leptin dan jalur JAK-STAT (Gilberto, et al, 2012)

Penjelasan mengenai leptin yang diinduksi oleh dua jalur didasarkan oleh dua hal fundamental yakni struktur leptin yang tridimensial dan resistensi leptin sebagai hormon anti-obesitas pada individu obesitas/kelebihan berat badan. Pertama, meskipun kloning gen Ob tidak menunjukkan urutan yang signifikan homologi dengan protein lain yang dikenal. Studi penelitian berbasis komputasi meramalkan bahwa leptin ditampilkan karakteristik tiga dimensi dari empat-heliks paket sitokin, seperti yang mengaktifkan jalur JAK-STAT. Apalagi kloning gen Ob-R yang dilaporkan menjelang akhir 1995 mengungkapkan bahwa reseptor leptin berbagi homologi urutan dengan gp130, unit transduksi sinyal dari

reseptor IL-6 yang memberi sinyal melalui jalur JAK-STAT. Kesamaan struktural leptin yang dihasilkan gen Ob-R dengan IL-6 membuktikan bahwa leptin mengaktifkan jalur JAK-STAT secara invitro. Studi in vivo dilakukan pada tikus telah menunjukkan bahwa pemberian leptin perifer mengaktifkan jalur hipotalamus STAT-3 pada tikus ob /ob dan WT, tetapi tidak dalam db/db mencit, menunjukkan kehadiran gen Ob-R fungsional diperlukan untuk aktivasi STAT-3 yang diinduksi leptin di dalam otak. (Gilberto, 2012)

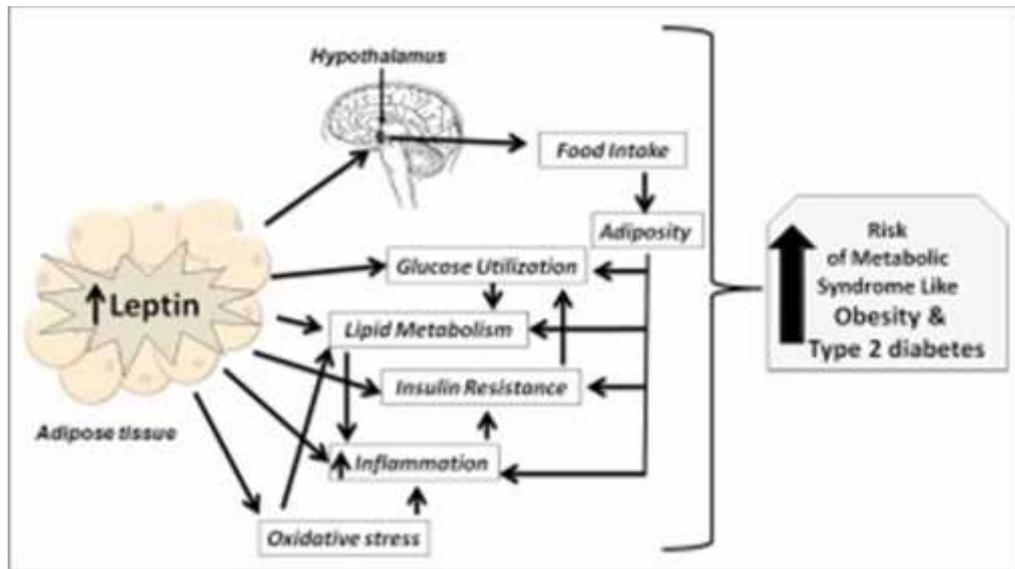
II.2.3. Efek Leptin di Hipotalamus

Leptin yang berasal dari jaringan adiposa akan masuk ke sirkulasi, melewati sawar darah –otak dan akan berikatan dengan reseptornya yang terdapat pada hipotalamus, yaitu neuron-neuron yang berada pada nukleus arkuatus yang terletak pada bagian dasar hipotalamus yang mengelilingi ventrikel ketiga. (Cotrel dan Mercer, 2012).

Peningkatan kadar leptin menggambarkan kondisi makan dan simpanan energi yang adekuat yang menyebabkan peningkatan ekspresi POMC (*proopiomelanocortin*) dan CART (*Cocaine and Amphetamine Regulated Transcript*) oleh neuron-neuron. Keduanya merupakan peptide anoreksigenik sehingga menekan nafsu makan. Sebaliknya penurunan kadar leptin menyebabkan peningkatan sekresi peptide oreksigenik seperti neuropeptida Y dan AGRP (*Agouti Related Peptide*). Kedua peptide ini mempengaruhi sekresi MCH (*Melanin Concentrating Hormone*)

dan *orexin* di area lateral hypothalamus sehingga meningkatkan nafsu makan. (Sherwood, 2012; Cotrell & Mercer, 2012)

Banyak efek dari leptin pada sistem saraf pusat, khususnya di hipotalamus, seperti yang diekspresikan oleh mRNA LRb. Di hipotalamus, leptin bekerja pada neuron yang mengatur secara langsung atau tidak langsung kadar hormon yang bersirkulasi (misalnya hormon tiroid, hormon steroid seks dan hormon pertumbuhan). Efek leptin pada neuron hipotalamus ini juga mengatur aktivitas sistem saraf otonom, meskipun efek langsung leptin pada neuron yang mengandung LRb di batang otak dan di tempat lain mungkin juga memiliki peran penting. Efek leptin pada sistem imunitas dan pembuluh darah merupakan hasil dari kerja leptin pada sistem hematogen yang mengandung LRb. Leptin juga dapat mengatur homeostasis glukosa secara independen melalui pengaruhnya terhadap adipositas, selain pengaruhnya terhadap glikemia melalui pengaturan sistem saraf pusat, juga bekerja langsung pada sel beta pankreas dan jaringan yang sensitif insulin. (Myers, 2008)



Gambar4. Pengaruh leptin terhadap gangguan metabolik (Ghadge dan Khaire, 2019)

Sekresi leptin tergantung pada jenis kelamin. Wanita menunjukkan kadar leptin lebih tinggi daripada pria, yang kemungkinan disebabkan oleh aksi androgen dan hormon adrenokortikotropik. Kadar leptin meningkat pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas yang mengembangkan resistensi leptin, suatu kondisi yang ditandai dengan ketidakmampuan leptin untuk mengendalikan nafsu makan atau keseimbangan energi. Leptin diekspresikan pada jaringan plasenta, yang merupakan faktor proliferasi untuk pertumbuhan embrio. Selain itu, sekresi leptin yang rendah telah terdeteksi dalam jaringan non-adiposa (yaitu, lambung, otot rangka, otak, plasenta, dan endometrium pada saat implantasi embrio. (Mullen et al, 2016).

II.2.4. Leptin dan Imunitas

a. Leptin dan *Innate Immunity*

Leptin berikatan dengan reseptornya di makrofag dan monosit, meningkatkan fagositosis dengan menekan stress oksidatif. Leptin juga menginduksi sintesis *eicosanoid* dan nitrit oksida, yang bertindak sebagai *chemoattractt*, meningkatkan sekresi sitokin, seperti IL-1RA, IL-1, IL-6, TNF-a, dan ligan CC-kemokin, dan mencegah apoptosis. Leptin juga meningkatkan proliferasi sel yang beredar dan menstimulasi ekspresi marker seperti CD69 dan CD25. Aktivasi monosit oleh *Phorbol Myristate Acetate* (PMA) atau LPS disinergikan secara sinergis oleh leptin. Leptin juga mengaktifkan makrofag dengan mengaktifkan jalur *Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) kinase*, dimana respon ini bergantung pada nutrisi intraseluler yang mengintegrasikan faktor pertumbuhan dan nutrisi yang diturunkan sinyal ke tingkat pertumbuhan seluler. Leptin merangsang fagositosis dengan merangsang fosfolipase dan meningkatkan produksi *leukotrien B4*, *eikosanoid*, NO, kolesterol *acyltransferases-1*, dan *cyclooxygenase*. Leptin juga meningkatkan produksi hormon pertumbuhan oleh sarana jalur protein kinase C dan *NO-dependent*. (Gilberto, 2012)

Leptin bekerja pada beberapa sel imun lain. Pada eosinofil, leptin menginduksi ekspresi molekul adhesi dan CD18, meningkatkan chemokinesis, dan menstimulasi pelepasan sitokin inflamasi IL-1, IL-6, IL-8, *onkogen-*, dan *chemoattractant* monosit yang terkait pertumbuhan protein-1 (MCP1), yang dikenal sebagai *chemoattractant* untuk infiltrasi

monosit/makrofag. Pada DC, leptin meningkatkan ekspresi sitokin, seperti IL-6 dan TNF- α ; molekul permukaan, seperti CD1a dan CD80, serta mengurangi tingkat apoptosis. Leptin juga menginduksi perubahan morfologis dan fungsional dalam DC, mengarahkan mereka menuju Th1. Sel mast juga mengekspresikan Ob-R, sehingga leptin bertindak pada mereka berdua di parakrin dan/atau autokrin. Pada sel polimorfonuklear, leptin menginduksi *chemoattraction* dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) melalui mekanisme yang mungkin melibatkan interaksi dengan monosit. Akhirnya, leptin berkontribusi terhadap pengembangan sel NK, diferensiasi, aktivasi, proliferasi, dan sitotoksitas. (Gilberto, 2012)

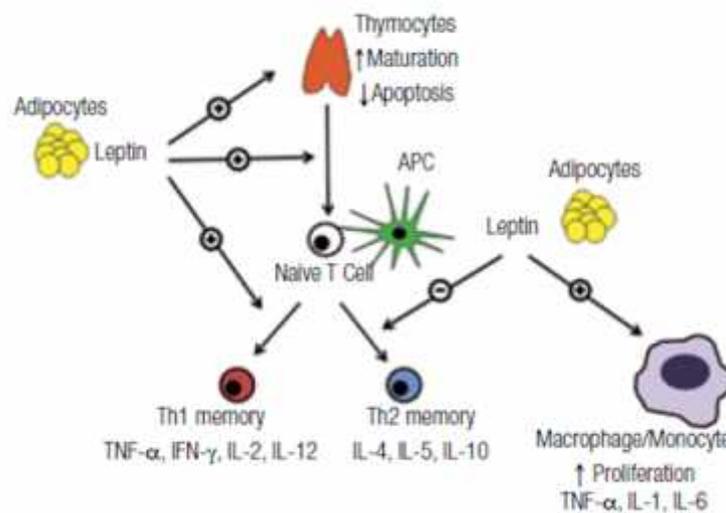
b. Leptin dan *Adaptive Immunity*

Leptin mempertahankan parenkim thymus melalui langsung efek anti-apoptosis pada sel T dengan merangsang meduler ekspresi sel epitel timus dari IL-7, faktor pertumbuhan *thymocyte*. Leptin mempengaruhi aktivasi limfosit T. Hipoleptinemia disebabkan oleh kelaparan menyebabkan atrofi timus dan frekuensi infeksi yang lebih tinggi, dan rekombinan leptin eksogen mencegah penurunan kortikal double-positif CD4+, CD8+, subpopulasi *thymocyte*. Namun, leptin hanya dapat menginduksi proliferasi dan aktivasi limfosit darah perifer manusia dewasa jika dicetuskan dengan imuno stimulan umum lainnya, seperti *concanavalin-A* (ConA) atau *phytohemagglutinin* (PHA). Efek leptin pada proliferasi limfosit spesifik untuk subpopulasi yang berbeda. (Gilberto, 2012)

Leptin menghambat proliferasi sel-sel T memori CD4+, tetapi merangsang proliferasi sel T naif. Hal ini menunjukkan bahwa leptin mempolarisasi produksi sitokin Th0 menjadi sitokin pro-inflamasi (Th1, TNF- α , IFN- γ , IL2, IL12, dan leptin itu sendiri), bukan fenotip anti-inflamasi (Th2, IL-4, IL-10). Tampaknya leptin bertindak langsung pada limfosit T yang beredar ketika mereka dirangsang bersama, karena efek ini diamati bahkan dalam kurangnya monosit. Pada subpopulasi sel Th1, leptin mempromosikan IgG2a beralih dalam sel B dan menginduksi TNF- α dan produksi IFN- γ , serta menghambat sel Th2 dan pengalihan IgG. Selain itu, leptin juga penting untuk pengembangan sel Th2. (Gilberto, 2012)

Lebih lanjut, leptin mampu mengurangi CD4+, CD25⁺, sel Treg, yang merupakan bagian kecil dari sel T CD4+ yang mengontrol toleransi kekebalan perifer, dan mencegah tanggapan kekebalan yang tidak pantas, seperti alergi dan autoimunitas. Biasanya, sel Treg mempengaruhi aktivitas sistem sel-sel imun bawaan dan memodulasi respons sel T efektor. Pada hewan model yang kekurangan leptin dan Ob-R kronis, persentase jumlah absolut dan aktivitas sel-sel Treg meningkat, menghasilkan resistensi terhadap penyakit autoimun. Ketika kadar leptin berubah, jumlah sel Treg kembali ke level yang sama yang ditemukan pada tikus WT. Pada manusia, leptin memiliki efek yang sama pada sel Treg. Menariknya, sel Treg yang baru diisolasi dapat menghasilkan jumlah leptin signifikan, dan mengekspresikan densitas tinggi dari Ob-R, yang membatasi proliferasi. (Gilberto, 2012)

Selain efek pada sel T CD4+, administrasi leptin dapat merangsang proliferasi limfosit B, Sel NK dan CD8+ , dan meningkatkan respon sitokin. Interaksi antara leptin dan sitokin dua arah, dan keduanya saling menstimulasi. (Gilberto, 2012)



Gambar 5. Leptin dan Sistem Imunitas (Gilberto, 2012)

II.2.5. Leptin dan Kalsifikasi Vaskular

Peningkatan kadar leptin di sirkulasi telah berkorelasi dengan obesitas, infeksi, lemak makanan, penuaan dan hormon seks. Semua faktor faktor ini juga telah berkorelasi dengan peningkatan kalsifikasi vaskular, yang merupakan faktor yang muncul dalam proses penyakit pembuluh darah aterosklerotik. Di samping itu, diferensiasi sel osteoprogenitor diatur oleh leptin dan sehingga dihipotesiskan bahwa leptin bisa mengatur kalsifikasi sel-sel vaskular. Parhami dkk, menunjukkan ekspresi leptin dan reseptornya di sel-sel dinding arteri dan

efek langsung dari leptin pada diferensiasi osteogenik dari subpopulasi sel-sel vaskular, disebut *calcifying vascular cells*. (Efstratiadis, 2007)

Keberadaan reseptor leptin dapat dilihat pada CVC dan di dinding arteri tikus, terlokalisasi di sel subpopulasi medial dan adventitial. Dengan *immunostaining*, reseptor leptin ditemukan di sepanjang diameter luar dinding pembuluh darah, terutama khusus untuk sel-sel subpopulasi medial dan adventitial dekat lamina elastis eksternal. Reseptor leptin ditemukan di endotelium pembuluh adventitial tetapi tidak di endotel aorta. Reseptor Leptin diidentifikasi dalam arteri koroner aterosklerotik, terutama di sel-sel endotel intimal *neovessels*, makrofag *foam cell* dan sel-sel otot polos vaskular. Parhami dkk melaporkan tidak adanya reseptor leptin di endotel aorta menunjukkan kekhususan untuk endotelium mikrovaskuler dan merupakan perbedaan penting antara endotelium pembuluh besar dan kecil. (Efstratiadis, 2007)

Ekspresi leptin oleh lesi sel-sel dinding arteri dan aterosklerotik pada tikus juga telah diteliti. Seperti ditunjukkan, bahwa leptin terdapat pada lesi aterosklerotik pada tikus, tetapi secara signifikan jumlahnya lebih sedikit atau tidak ditemukan pada aorta normal. Meskipun kadar leptin tidak terbukti pada pemeriksaan imunohistokimia aorta tikus normal, penulis berhipotesis bahwa sel endotel mengeluarkan protein ke dalam sirkulasi sehingga leptin terperangkap dalam matriks abnormal lesi aterosklerotik dan juga dapat diproduksi oleh monosit dan makrofag dalam lesi. Adapun dari segi distensitas dari dinding pembuluh,

konsentrasi leptin yang lebih tinggi dikaitkan dengan gangguan distensibilitas arteri, seperti yang ditunjukkan pada penelitian Singhal et al pada remaja yang sehat dengan berbagai indeks massa tubuh. (Efstratiadis, 2007)

II.3 Vitamin D

II.3.1 Sumber Vitamin D

Vitamin D merupakan prohormon yang secara normal diproduksi oleh kulit melalui proses fotolitik dengan bantuan ultraviolet-B dari derivat kolesterol yaitu 7-dehidrokolesterol menjadi previtamin D. Iradiasi, 7-*dehydrocholesterol* menghasilkan pre-vitamin D₃ yang mengalami penataan ulang suhu sensitif tiga ikatan rangkap untuk membentuk vitamin D₃. Sintesis vitamin D di kulit adalah sumber vitamin D yang paling penting dan tergantung pada intensitas iradiasi ultraviolet yang tergantung pada musim dan garis lintang. (Christakos, 2016)

Vitamin D juga bisa dikonsumsi dalam makanan. Namun, vitamin D hadir hanya dalam beberapa makanan (yang termasuk produk susu olahan dan minyak ikan). Vitamin D₃ itu sendiri tidak aktif secara biologis. Vitamin D diangkut dalam darah dengan protein pengikat vitamin D (DBP; yang mengikat vitamin D dan metabolitnya dalam serum) ke hati. Di hati, vitamin D dihidroksilasi pada C-25 untuk menghasilkan 25-*hydroxyvitamin* D₃. Bentuk 25(OH)D₃ adalah bentuk vitamin D yang utama yang bersirkulasi. Konsentrasinya dalam serum telah berfungsi

sebagai salah satu biomarker yang paling dapat diandalkan status vitamin D. (Christakos, 2016)

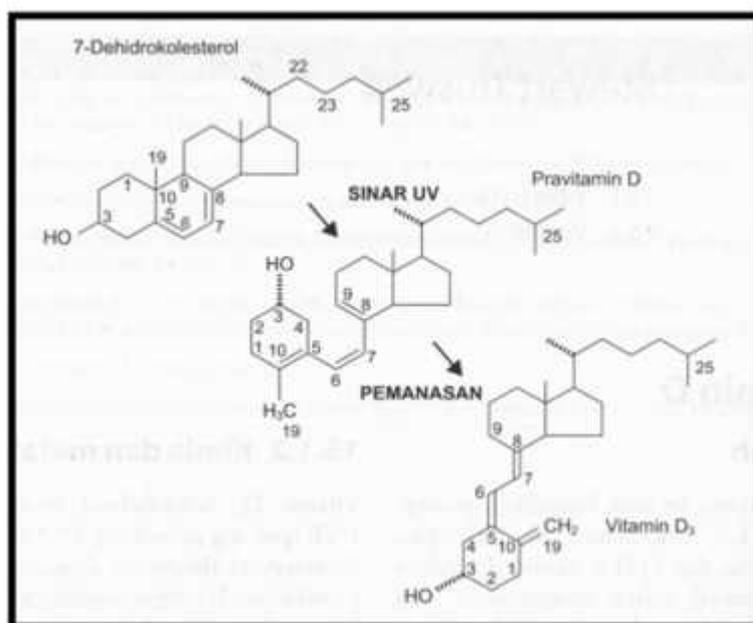
Sumber utama vitamin D adalah paparan sinar matahari, asupan bahan makanan sumber, suplementasi, asupan makanan fortifikasi. Diet dengan tinggi minyak ikan dapat mencegah defisiensi vitamin D. Paparan sinar matahari berupa radiasi UVB dengan panjang gelombang 290-315 (sumber lain menyebutkan 280-320 nm) dapat menjadi sumber yang sangat baik terutama di daerah tropis. Sinar matahari tersebut akan menembus kulit dan mengkonversi *7-dehydrocholesterol* menjadi previtamin D3 setelah paparan 30 menit, dan secara cepat akan dikonversi menjadi vitamin D3. Banyaknya previtamin D3 atau vitamin D3 akan dipecah oleh sinar matahari, kelebihan paparan sinar matahari tidak menyebabkan intoksikasi vitamin D3. (Holick, 2007)

Bahan makanan sumber vitamin D yang berasal dari hewani diperkirakan mempunyai bioavailabilitas 60% dibandingkan suplemen vitamin. Bahan makanan sumber susu mempunyai bioavailabilitas 3-10 kali lebih baik dibandingkan bahan makanan sumber yang larut dengan minyak. Bioavailabilitas dalam susu tersebut dipengaruhi oleh faktor yang bersifat stimulator yaitu fraksi laktalbumin susu. Secara alami sangat sedikit makanan yang mengandung atau difortifikasi vitamin D, termasuk vitamin D2 dan D3. Vitamin D2 diproduksi melalui irradiasi sinar ultra violet ergosterol dari jamur, dan vitamin D3 melalui irradiasi 7-

dehidroksikolesterol dari lanolin. Kedua bahan tersebut digunakan untuk membuat suplemen vitamin D (Holick, 2007).

II.3.2. Metabolisme Vitamin D

Vitamin D₃, kolekalsiferol, berasal dari efek iradiasi UVB (panjang gelombang 290-315 nm) pada 7-dehidrokolesterol (kolesterol dengan ikatan rangkap pada atom karbon 7) yang merupakan pendamping tambahan kolesterol di dalam kulit. Ada susunan ulang molekul dengan terbukanya cincin B inti steroid. Kolekalsiferol merupakan bentuk vitamin D yang terdapat secara alami pada manusia dan hewan, seperti dalam minyak hati ikan kod, ikan yang berlemak, mentega, dan hati hewan. Vitamin D₂ berasal dari ergosterol (sterol fungus) melalui iradiasi senyawa tersebut dengan cahaya UV melalui rangkaian perubahan kimia yang sama dan disebut ergokalsiferol. (Truswell, 2014)



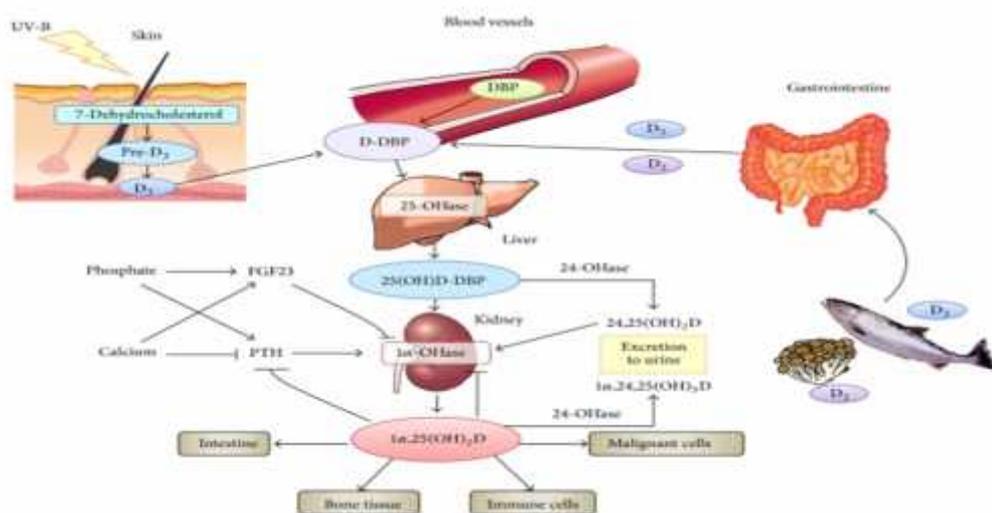
Gambar 6. Pembentukan vitamin D₃ dalam kulit

Vitamin D3 (*cholecalciferol*), bentuk alami vitamin D, diproduksi di kulit dari *7-dehydrocholesterol*. Iradiasi, *7-dehydrocholesterol* menghasilkan pra-vitamin D3 yang mengalami penataan ulang suhu-sensitif tiga ikatan rangkap untuk membentuk vitamin D3. Sintesis vitamin D di kulit adalah sumber vitamin D yang paling penting dan tergantung pada intensitas iradiasi ultraviolet yang tergantung pada musim dan garis lintang. (Truswell, 2014)

Vitamin D juga bisa dikonsumsi dalam makanan. Namun, vitamin D hadir hanya dalam beberapa makanan, termasuk produk susu olahan dan minyak ikan. Vitamin D3 itu sendiri tidak aktif secara biologis. Vitamin D diangkut dalam darah dengan protein pengikat vitamin D (DBP; yang mengikat vitamin D dan metabolitnya dalam serum) ke hati. Dalam hati, vitamin D dihidroksilasi pada C-25 untuk menghasilkan *25-hydroxyvitamin D3*. Bentuk 25 (OH) D3 adalah bentuk vitamin D yang utama yang bersirkulasi. Konsentrasinya dalam serum telah berfungsi sebagai salah satu biomarker yang paling dapat diandalkan status vitamin D. (Christakos et al, 2016)

Vitamin D yang dibentuk di kulit yaitu vitamin D3 (*7-dehidrokolesterol*) akan mengalami dua kali hidroksilasi sebelum menjadi vitamin D yang biologis aktif yaitu *1,25 dihidroksivitamin D* atau kalsitriol, yang lebih tepat disebut sebagai suatu hormon daripada vitamin. Hidroksilasi vitamin D didalam tubuh terjadi sebagai berikut:

1. Hidroksilasi pertama terjadi di hati oleh enzim 25-hidroksilase menjadi 25-hidroksikolekalsiferol yang kemudian dilepas ke darah dan berikatan dengan suatu protein (vitamin D binding protein) selanjutnya diangkut ke ginjal.
2. Hidroksilasi kedua terjadi di ginjal yaitu oleh enzim 1 -hidroksilase sehingga 25-hidroksi kolekalsiferol menjadi 1,25 hidroksi kolekalsiferol atau kalsitriol yang merupakan suatu hormon yang berperan penting dalam metabolisme kalsium.



Gambar 7. Metabolisme Vitamin D

Peranan hormone paratiroid dalam kaitan dengan perubahan metabolisme vitamin D adalah dalam perubahan dari 25-hidroksivitamin D atau kalsitriol di ginjal. Pada keadaan dimana terjadi hipokalsemi, maka kelenjar paratiroid akan melepaskan hormone paratiroid lebih banyak dan hormone ini akan merangsang ginjal menghasilkan lebih banyak 1,25 dihidroksivitamin D atau kalsitriol. Fungsi dari kalsitriol adalah

meningkatkan kadar kalsium dan fosfat dalam plasma, dengan demikian mempertahankan keadaan agar mineralisasi tulang tetap terjaga . (Truswell, 2014)

Produksi vitamin D₃ (D₃) di kulit bukanlah proses enzimatik. *Cholecalciferol* diproduksi dari *7-dehydrocholesterol* (7-DHC) melalui dua langkah proses di mana cincin B rusak oleh radiasi sinar UV (spektrum 280-320 UVB) dari matahari, membentuk pre-D₃ yang terisomerisasi menjadi D₃ dalam proses termo-sensitif tetapi *noncatalytic*. Baik intensitas UVB dan tingkat pigmentasi kulit berkontribusi pada laju pembentukan D₃. (Holick ,2007) Melanin di kulit menghalangi UVB dari mencapai 7-DHC, sehingga membatasi produksi D₃, seperti halnya pakaian dan tabir surya. Intensitas UVB dari sinar matahari bervariasi menurut musim dan garis lintang, jadi semakin jauh satu kehidupan dari garis katulistiwa, semakin sedikit waktu tahun seseorang dapat mengandalkan paparan matahari untuk menghasilkan D₃. (Webb et al, 2005)

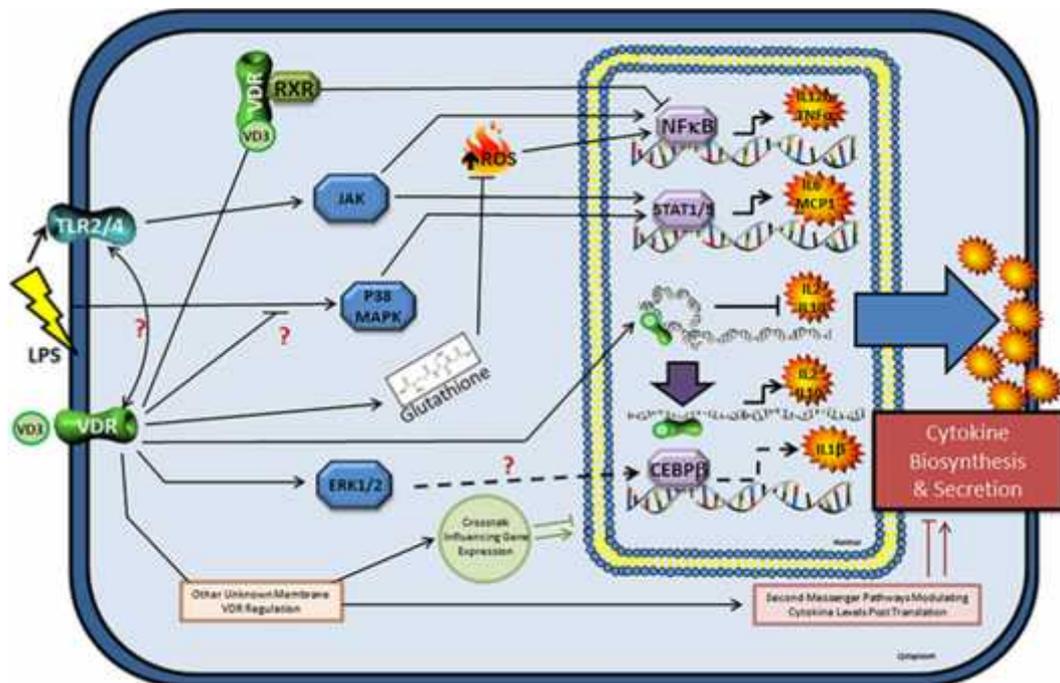
Banyak enzim sitokrom P-450 (CYP) termasuk CYP2R1, CYP27A1, dan CYP2D25 telah dianggap sebagai kandidat untuk enzim yang bertanggung jawab untuk konversi vitamin D menjadi 25(OH)D. Disarankan bahwa CYP2R1, yang pertama diidentifikasi sebagai vitamin D 25-mikrosal hidroksilase adalah kunci vitamin D25-hidroksilase, karena pasien dengan mutasi CYP2R1 memiliki defisiensi 25(OH)D₃ dan gejala rakhitis yang bergantung pada vitamin D. Kristal struktur CYP2R1 dalam kompleks dengan vitamin D₃ telah dilaporkan bahwa di situs aktif 17-

alifatik rantai samping vitamin D terletak di atas lempeng heme sesuai untuk 25-hidroksilasi. Lebih lanjut memperkuat bukti peran fisiologis CYP2R1 adalah penelitian terbaru menggunakan Cyp2r1 null mutan tikus yang menunjukkan bahwa CYP2R1 adalah enzim utama yang bertanggung jawab pada pembentukan 25-hidroksilasi vitamin D. Dalam tikus *null* Cyp2r1, meskipun tingkat 25 (OH) D₃ berkurang secara dramatis, sintesis 25 (OH) D₃ tetap berlangsung, sehingga terdapat keberadaan vitamin D 25-hidroksilase lain yang belum diidentifikasi (Jones, 2014).

II.3.3 Reseptor Vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat 1,25(OH)₂D₃ dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. (Hollick, 2006) VDR mengikat 1,25(OH)₂D₃ dengan afinitas dan spesifitas yang tinggi, yang kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X. Setelah heterodimer yang mengikat dengan elemen respon vitamin D dalam gen target, menghasilkan respon genomik. (Hollick, 2006)

VDR manusia terdiri dari 427 asam amino dan memiliki tiga domain. Domain pertama yakni domain pengikatan DNA terminal-N (DBD) memiliki dua cincin sengkang yang mengikat lekukan DNA di tempat-tempat terpisah, elemen respon vitamin D (VDREs). Domain kedua, domain pengikatan ligan terminal-C (LBD) dan domain ketiga adalah daerah engsel yang fleksibel yang mengikat domain DBD dan LBD bersama-sama. (Bikle, 2014)



Gambar 8. Regulasi VDR yang memediasi transkripsi sitokin, produksi, dan sekresi sistem imun. (Calton et, al. 2015)

Interaksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dan VDR mengarah ke efek anti-inflamasi melalui regulasi negatif NFκB dan pensinyalan STAT1. Hal ini menyebabkan terganggunya faktor transkripsi TNF- , IL-6, MCP1 dan IL-12 . Aktivasi VDR mempromosikan peningkatan kadar *glutathione* intraseluler yang akan menurunkan produksi ROS yang berlebihan (ROS dapat mengaktifkan pensinyalan NFκB pro-inflamasi). VDR teraktivasi mengatur transkripsi IL-2 dan IL-10 melalui perubahan epigenetik dan konformasi pada daerah promotor gen-gen ini. Hubungan VDR dengan daerah promotor terjadi secara siklik, yang mengarah pada penekanan gen awal, diikuti oleh *upregulasi* ekspresi IL-2 dan IL-10 setelah 48 jam. (Calton et al, 2015)

Efek proinflamasi dari VD3 dikaitkan dengan peningkatan produksi IL-1 yang mungkin terkait dengan peningkatan fosforilasi ERK1/2 dan faktor transkripsi CEBP . VDR diyakini memodulasi ekspresi TLR pro-inflamasi baik secara positif maupun negatif, tetapi mekanismenya tidak diketahui. Membran plasma terkait VDR dapat menyebabkan efek cepat melalui jalur non-genomik seperti modulasi kadar kalsium intraseluler, peningkatan hormon paratiroid G-protein atau melibatkan sistem *messenger* keduanya. Jalur non-genomik dapat bekerja sama dengan jalur genom untuk memengaruhi ekspresi gen *CCAAT/enhancer binding protein beta* (CEBP), *extracellular signal-regulated kinase1/2* (ERK1/2), *janus kinase* (JAK), *monocyte chemotactic protein1* (MCP-1), *nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells* (NFkB), *mitogen activated protein kinase* (p38 MAPK), *retinoid X receptor* (RXR), *reactive oxygen species* (ROS), *signal transducer and activator of transcription1/5* (STAT1/5), *toll-like receptor-2/4* (TLR2/4), *tumour necrosis factor alpha* (TNF-), vitamin D3 (VD3), reseptor vitamin D (VDR). (Calton et al, 2015)

Selain itu, ada juga VDR pada membran plasma yang memediasi kerja dari 1,25 (OH)₂D₃ VDR dan telah diidentifikasi terdapat di sebagian besar jaringan manusia, termasuk jaringan yang berkaitan dengan homeostasis kalsium dan metabolisme tulang, termasuk osteoblas, keratinosit kulit, limfosit, sel dendritik, otot skeletal, jaringan adiposit, makrofag, otot polos, sel pankreas dan sel epitel dan juga berbagai sel-

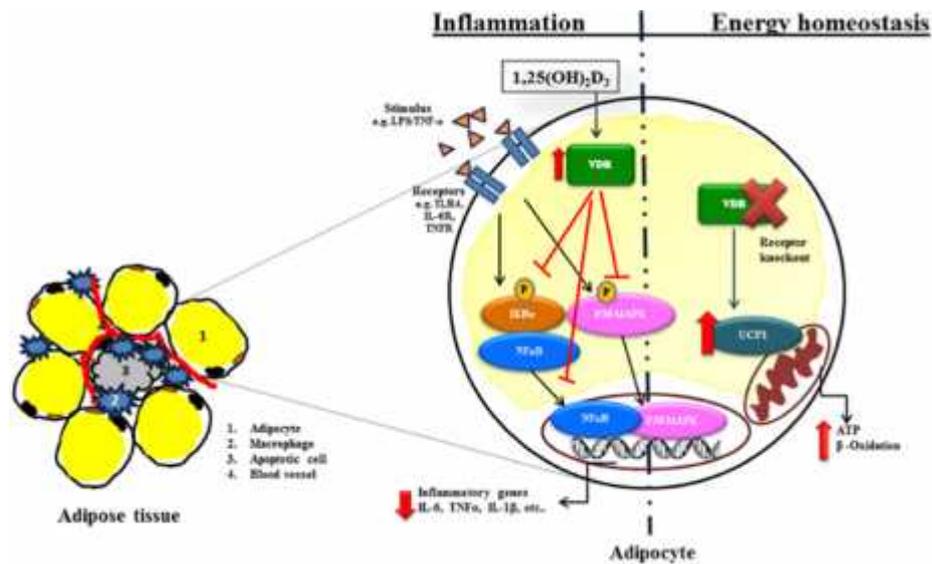
sel sistem kekebalan tubuh. Varian genetik dari gen yang mengkode VDR juga telah dikaitkan dengan risiko besar menderita kanker dan gangguan imunitas, termasuk diabetes mellitus tipe satu. Berbagai tempat ekspresi VDR mungkin mendasari efek beragam vitamin D dan memberikan dasar mekanistik hubungan antara kekurangan vitamin D dan sejumlah gangguan, termasuk jenis kanker tertentu, penyakit radang usus, penyakit kardiovaskuler, diabetes (tipe 1 dan tipe 2), resistensi insulin dan sindrom metabolik. (Hollick, 2006, Roth C et al, 2011)

II.3.4. Vitamin D dan Homeostasis Jaringan Lemak

Penemuan ekspresi VDR pada jaringan lemak telah menjadi suatu pusat penelitian dari efek vitamin D dalam metabolisme lemak (Stumpf, 1995; Ding et al, 2012). Penemuan terbaru pada model gen tikus menunjukkan bagaimana vitamin D dan reseptornya yakni VDR dalam homeostasis energi jaringan lemak. Pada tikus yang tidak memiliki VDR (VDR^{-/-}) menunjukkan penurunan berat badan dan menurunkan kadar leptin serum, yang mana sebagai kompensasi akan meningkatkan nafsu makan. Pada tikus dengan VDR^{-/-} akan resisten terhadap diet lemak sehingga akan meningkatkan berat badan (Narvaez et al, 2009). Hal ini ditandai oleh tikus dengan karakteristik dengan umur yang lebih pendek, alopesia, osteoporosis, kalsifikasi ektopik, kehilangan pendengaran dan keseimbangan yang progresif. (Keisala, 2009; Tuohimaa, 2009) Tikus yang kehilangan CYP27B1 (enzim *1-hidroxyase* 25(OH)D),

memperlihatkan hal yang sama dengan VDR^{-/-} yakni dengan turunnya berat badan, hipoleptinemia, dan hiperfagia.

Di sisi lain dengan turunnya berat badan, pada tikus VDR^{-/-} memiliki sedikit lemak tubuh dan level trigleserida dan kolesterol plasma yang rendah dibandingkan jenis *wild type* walaupun telah diberikan diet yang tinggi lemak (Wong et al, 2009; Weber dan Erben, 2013). Hilangnya jaringan lemak pada tikus VDR^{-/-} sejalan dengan usia dan menghasilkan atrofi jaringan lemak, meningkatkan pengeluaran energi dan respirasi (Welsh et al., 2011). Efek pada lipid plasma dan asupan makan pada tikus telah dikonfirmasi dengan meningkatnya β -oksidasi pada jaringan lemak yang terisolasi yang dimediasi oleh *carnitine palmitoyltransferase II* (CPTII). Tikus VDR^{-/-} memiliki basal metabolisme yang meningkat, hal ini ditandai oleh meningkatnya pengeluaran energi, konsumsi oksigen, dan produksi CO₂ jika dibandingkan dengan tikus *wild type*. Di sisi lain, UCP1, UCP2, dan UCP3 meregulasi mRNAs lemak coklat pada tikus VDR^{-/-} lebih tinggi yang mengkonsumsi diet tinggi lemak. Berbeda halnya pada tikus dengan VDR^{-/-}, ablasi reseptor vitamin D pada model hewan lain, jaringan lemak tertentu mengekspresikan secara berlebihan VDR melalui asam lemak yang terikat protein (aP2) menghasilkan penurunan pengeluaran energi dan konsumsi oksigen sehingga meningkatkan berat badan dan massa lemak (Wong, et al., 2011).



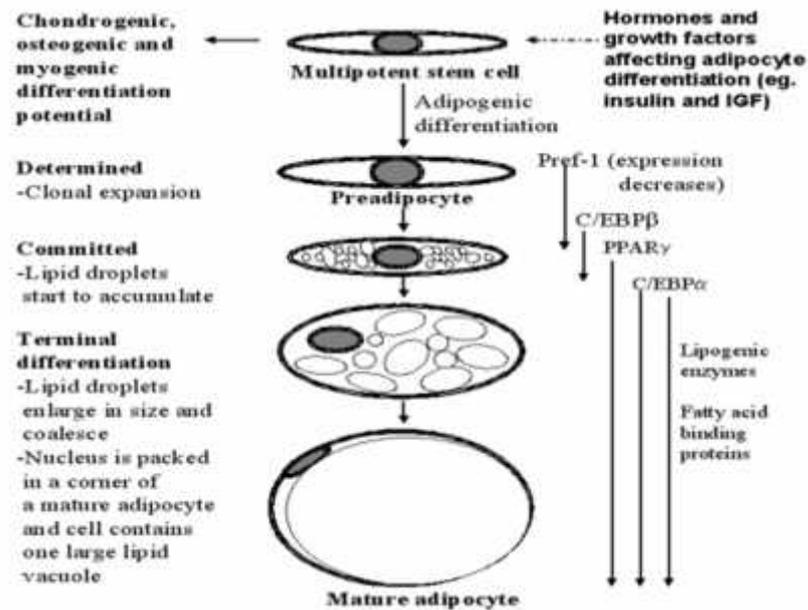
Gambar 9. Mekanisme molekuler 1,25(OH)₂D₃ pada inflamasi dan homeostasis energi di jaringan lemak (Wong et al, 2011).

II.3.5. Vitamin D dan Adipogenesis

Jaringan lemak yang luas ditandai oleh pembesaran ukuran lemak yang dikenal dengan hipertrofi dan meningkatnya jumlah lemak yang dikenal sebagai hiperplasia, yang berhubungan erat terhadap derajat obesitas. Kedua proses ini mengawali tahapan diferensiasi menjadi jaringan lemak matur yang dikenal sebagai adipogenesis. Sel mesodermal dipengaruhi oleh berbagai hal seperti *bone morphogenetic proteins* (BMPs), *fibroblast growth factors* (FGFs), *transforming growth factor* (TGF), dan *insulin growth factor* (IGF 1) menjadi jaringan preadiposit. Selanjutnya jaringan preadiposit ini berkembang menjadi jaringan lemak matur membutuhkan beberapa molekul signal intraseluler termasuk *janus kinase-signal transducer and activator of transcription 3* (JAK-STAT 3), glutation, protein SMAD, dan *ribosomal protein S6 kinase 1* (S6K1) sehingga dikenal sebagai faktor transkripsi adipogen. (Lowe et al, 2011)

Diferensiasi preadiposit membutuhkan beberapa faktor yang harus dikeluarkan seperti *wingless (WNT) family* (Ross et al., 2000), *protein of the retinoblastoma (Rb) family* (Scime et al., 2005), *preadipocyte factor 1 (Pref1)* (Smas and Sul, 1993) and *necdin*, anggota *the melanoma-associated antigen family of proteins* sehingga terjadilah diferensiasi. (Fujiwara et al., 2012) Saat akhir diferensiasi menjadi adiposit matur dikeluarkan sejumlah faktor-faktor transkripsi termasuk kunci regulator awal seperti protein pengikat CAAT (C/EBP yang diikuti C/EBP , C/EBP), regulator PPAR and *sterol regulatory binding protein 1 (SREBP1)* (Payne et al., 2009; Whiteand Stephens, 2010).

Proliferator-activated receptor (PPAR-) telah berperan dalam pengaktifkan gen *adipocyte-specific* dan terlibat dalam penangkapan pertumbuhan yang diperlukan untuk diferensiasi adiposit. Protein-protein ini tampaknya bertindak dalam diferensiasi adiposit dengan mengaktifkan ekspresi satu sama lain dan mengatur ekspresi gen spesifik adiposity lainnya. PPAR- merupakan protein paling spesifik untuk diferensiasi adipogenik dan diinduksi sebelum aktivasi transkripsi mayoritas gen adiposit. Aktivasi PPAR- menginduksi siklus sel dan memicu ekspresi gen spesifik adipocyte yang menghasilkan peningkatan pengiriman energi ke sel. Faktor-faktor transkripsi yang termasuk keluarga C/EBP dari protein pengikat DNA juga berperan penting dalam diferensiasi adiposit. (Niemala et al, 2008)



Gambar 10. Tahapan difrensiasi sel lemak (Niemala, et al. 2008)

Dengan dikeluarkannya faktor transkripsi ini juga mengekspresi gen tertentu yang ada berkaitan dengan lipogenesis, lipolisis, dan sensitifitas insulin seperti *fatty acid binding protein (FABP4)*, *lipoprotein lipase (LPL)*, *glucose transporter (GLUT4)* and *fatty acid synthase (FASN)*. (Lefterova et al., 2008; Nielsen et al., 2008; Madsen et al, 2014)

VDR diekspresikan pada tahap awal diferensiasi adiposit. *Knock-down* dari VDR menggunakan siRNA dalam sel 3T3-L1 menghambat adipogenesis. Diferensiasi fibroblas embrionik VDR +/+ dan VDR -/- tikus diteliti yang menunjukkan 1- α -25-dihidroksi vitamin D memblokir adipogenesis dalam sel VDR +/+ tetapi gagal melakukannya dalam sel VDR -/-. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ligan nVDR terlibat dalam penghambatan adipogenesis. (Kong, 2011)

Hasil penelitian mengenai efek 1- α ,25-dihidroksi vitamin D terhadap adipogenesis sangat beragam pada beberapa penelitian yang berbeda. 1- α ,25-dihidroksi vitamin D bekerja pada preadiposit tikus 3T3-L1. (Blumberg, 2006) 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ mempromosikan adipogenesis pada preadiposit tikus dan sel preadiposit manusia primer. (Nimitphong, 2012) Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya ekspresi penanda adipogenik dan akumulasi lipid. Di sisi lain, 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ menekan diferensiasi adiposit coklat. (Ricciardi et al, 2015)

Perbedaan hasil penelitian yang berbeda tentang efek 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ pada adipogenesis dapat dikaitkan dengan perbedaan metodologis di samping perbedaan dalam fungsi fisiologis jaringan adiposa pada spesies yang berbeda. Juga, telah disarankan bahwa efek 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ pada diferensiasi adiposit adalah sensitif terhadap waktu. VDR diekspresikan awal dalam adipogenesis dan kadar VDR menurun seiring dengan kemajuan diferensiasi. Hal ini menunjukkan bahwa 1 α ,25(OH) $_2$ -D $_3$ hanya menghambat kejadian awal dari program adipogenik dalam sel 3T3-L1. (Blumberg 2006, Kong 2006)

Penelitian molekuler mengenai 1,25(OH) $_2$ D $_3$ pada adipogenesis telah dilakukan secara *invitro*. Pada jaringan preadiposit tikus 3T3-L1, 1,25(OH) $_2$ D $_3$ menghambat adipogenesis dengan bekerja pada berbagai target gen yang mengekspresikan C/EBP dan PPAR, dan menghambat reseptor nuklear *retinoic X receptor* (RXR), anggota dari *nuclear receptor superfamily* dan menurunkan regulasi ekspresi mRNA

C/EBP dan protein nuklear C/EBP . (Kong and Li, 2006) 1,25 (OH)₂ D₃ menstimulasi ekspresi dari *corepressor eight twenty-one* (ETO), yang mana ETO ini menghambat kerja dari faktor transkripsi C/EBP yang dibutuhkan untuk adipogenesis. (Bumberg, et al. 2006)

Walaupun penelitian sebelumnya telah mengemukakan efek inhibisi dari 1,25 (OH)₂ D₃ pada transkripsi sel preadiposit 3T3-L1, saat ini dinyatakan lebih spesifik yakni 1,25 (OH)₂ D₃ pada signal WNT yang muncul. WNT/ *-catenin* menjaga sel preadiposit untuk tidak berdefrensiasi sehingga mencegah adipogenesis. Efek anti adipogoneik dari 125 (OH)₂ D₃ dimediasi oleh penjagaan WNT10B dan *nuclear -catenin* pada preadiposit 3T3-L1, sehingga menekan ekspresi dari PPAR . Di sisi lain, 1,25 (OH)₂ D₃ pada tikus juga menghambat difrensiasi *bone marrow stromal cell* (BMSCs) menjadi adiposit dengan menekan *dickkopf1* (DKK1) dan mengeluarkan *frizzled-related protein 2* (SFRP2) melalui VDR yang memediasi signal WNT. (Lee et al, 2012)

II.3.6. Defisiensi Vitamin D

Status klinis vitamin D biasanya dinilai dengan pengukuran kadar serum 25 (OH) D₃, bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari (Ding C, 2012). Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D₃ berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D _{12,5} nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar kadar 25(OH)D < 37,5 nmol/L (15

ng/mL), dan insufisiensi bila kadar 25(OH)D 37,5-50 nmol/L (15–20) ng/mL. (Sjarif D, 2014)

Kadar 25-hydroxy vitamin D 20 ng/mL terkait dengan tidak adanya rakhitis dan osteomalacia pada 98% dari populasi di semua kelompok umur. Mengingat bahwa kadar optimal 25-hydroxyvitamin D untuk menentukan kekurangan vitamin D mungkin berbeda untuk hasil non skeletal. Bogacka dkk memperkirakan prevalensi kekurangan vitamin D pada kadar < 30 ng/mL dan defisiensi berat pada kadar < 12 ng/mL. (Bogacka, 2011)

II.3.7. Hubungan antara Vitamin D dan Obesitas

Penderita obese memiliki morbiditas untuk kekurangan nutrisi meskipun asupan makanan meningkat. Selain itu, kegemukan sering dikaitkan dengan defisiensi vitamin D. Serum 25(OH)D3 konsentrasi yang dijelaskan dalam studi berkorelasi terbalik dengan parameter obesitas seperti BMI (indeks massa tubuh), massa lemak atau persentase lemak tubuh, dan lingkar pinggang. Penelitian Klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa orang gemuk memiliki kadar vitamin D lebih rendah. Bioavailabilitas terbatas karena sekuestrasi vitamin ini dalam jaringan adiposa. Beberapa penelitian *double blind* dengan kontrol plasebo menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dan Ca selama 16 minggu mengurangi lemak visceral pada penderita obese dewasa. Jaringan adiposa melepaskan asam lemak bebas, hormon dan sitokin seperti leptin,

adiponektin, resistin, TNF- α , dan faktor lain yang merubah kerja insulin. (Savastano et al, 2017)

Paparan sinar matahari merupakan sumber vitamin D utama pada manusia yakni sebesar 90%. Secara khusus, ultraviolet surya (UV) - B radiasi (UVB; panjang gelombang 290 hingga 315 nm) merangsang sintesis vitamin D₃ dari *7-dehydrocholesterol*, prekursor vitamin D, di epidermis kulit. Individu yang obesitas memiliki area permukaan tubuh yang lebih besar yang tersedia untuk sintesis vitamin D endogen. Namun demikian, orang gemuk sering melakukan gaya hidup yang tidak aktif, dengan aktivitas di luar ruangan lebih sedikit, dan dibandingkan dengan rekan-rekan mereka yang ramping atau berat badan normal, dengan demikian membatasi produksi endogen *cholecalciferol* dalam kulit. Sedangkan kandungan di kulit 7-dehidrokolesterol tidak berbeda secara signifikan antara subjek obesitas dan non-obesitas, telah dihitung bahwa peningkatan konsentrasi serum vitamin D₃ sekitar satu setengah dalam obesitas dibandingkan pada subjek non-obesitas 24 jam setelah paparan, meskipun area permukaan tubuh lebih besar. (Savastano et al, 2017)

Studi Wortsman et al (2010) menyimpulkan bahwa defisiensi vitamin D akibat obesitas disebabkan oleh penurunan bioavailabilitas vitamin D₃ dari kulit dan makanan karena menumpuk di lemak tubuh. Orang yang mengalami obesitas akan kurang mampu untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktif. Indeks masa tubuh (IMT) memiliki korelasi berbanding terbalik dengan konsentrasi serum vitamin D₃

setelah iradiasi dan dengan konsentrasi puncak serum vitamin D₂ setelah asupan vitamin D₂. (Wortsman et al, 2000)

Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa vitamin D yang rendah pada obesitas terjadi akibat konsekuensi dari pengenceran volumetrik vitamin D₃ yang disintesis dalam kulit pada pasien obes dengan massa lemak besar. Drincic et al (2012) melaporkan bahwa pengenceran volumetrik pada dasarnya menyebabkan penurunan semua variabilitas dalam konsentrasi serum 25 (OH) D₃ yang disebabkan oleh kegemukan.

Status vitamin D yang rendah diketahui menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder yang menyebabkan melimpahnya kalsium ke dalam adiposit, dengan demikian meningkatkan lipogenesis. Peningkatan kalsium intraseluler dalam adiposit meningkatkan ekspresi sintesis asam lemak, enzim pengatur utama dalam pengendapan lipid, dan mengurangi lipolisis. Rendahnya jumlah 1,25(OH)₂D dapat menurunkan kalsium dan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder, sehingga menstimulasi lipogenesis dan penyimpanan lemak. Hal tersebut meningkatkan jumlah leptin yang dihasilkan oleh jaringan lemak, yang mana akan menstimulasi pembentukan *fibroblast growth factor 23* oleh osteoblast. Faktor tersebut akan menghambat kerja dari 1 α -hidroksilase di ginjal yang mana akan menurunkan pembentukan 1,25(OH)₂D₃ dan menyebabkan defisiensi vitamin D. (Cashman, 2003)

Steatosis hati pada subjek obesitas dapat menghasilkan sintesis yang rendah 25(OH)D₃ oleh hati. *Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) umumnya ditemukan di antara individu gemuk, terutama terkait

dengan kerusakan yang disebabkan oleh infiltrasi lemak, stres oksidatif dan gangguan regenerasi sel terkait dengan resistensi insulin (IR) dan obesitas. Dalam hal ini, NAFLD telah didefinisikan sebagai manifestasi hati dari sindrom metabolik. Di sisi lain, hubungan antara kadar vitamin D dan NAFLD telah semakin dikenal, dengan kebalikannya hubungan dengan keparahan histologis NAFLD. Suatu metaanalisis baru-baru ini melaporkan bahwa status vitamin D rendah yakni sebesar 26% pada pasien NAFLD daripada pada orang sehat. Meskipun beberapa penelitian mengindikasikan adanya hubungan independen antara kadar vitamin D yang rendah dan NAFLD, sebagai konsekuensi dari faktor risiko, seperti gaya hidup yang menetap atau pola makan yang tidak sehat, dan hilangnya kapasitas hidroksilasi vitamin D oleh hati tidak ditunjukkan sebagai penyebab hipovitaminosis D pada pasien NAFLD. (Hourigan, 2015).

Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa jaringan adiposa mengekspresikan VDR dan enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme vitamin D₃, termasuk 1 α -hidroksilase, secara lokal mengubah 25(OH)D₃ menjadi 1 α , 25(OH)₂D₃. Dengan demikian, adiposit dapat terlibat pada sintesis lokal serta degradasi secara biologis aktif vitamin D₃ dan kemudian jaringan adiposa mungkin langsung menjadi target vitamin D. Modulasi vitamin D₃ dari adiposit bisa melibatkan genomik dan nongenomik. Meskipun hasil yang diperoleh bertentangan mengenai efek vitamin D₃ pada adipogenesis, banyak penelitian yang mendukung keterlibatan vitamin D/VDR sistem dalam memodulasi

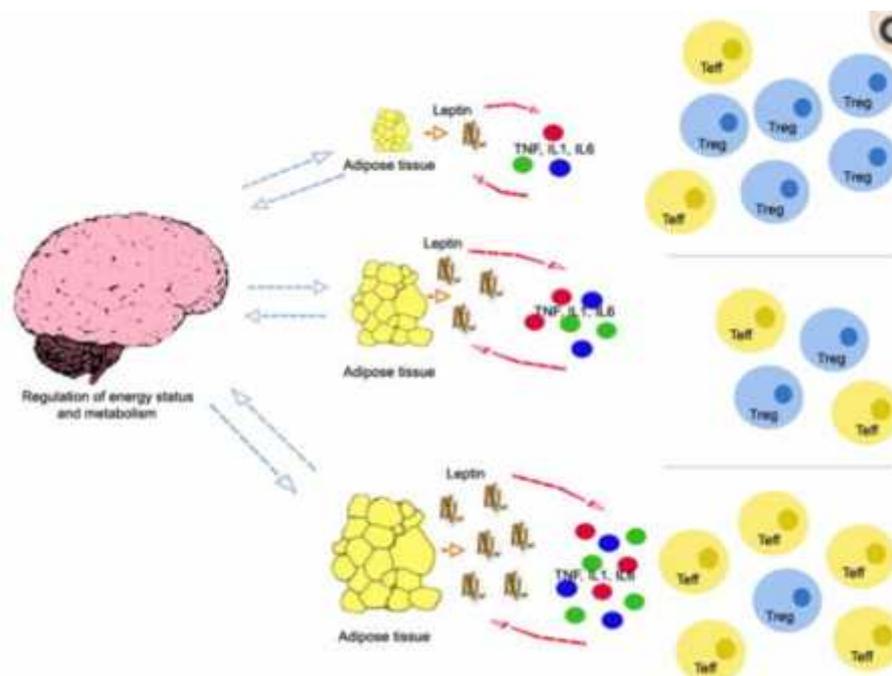
metabolisme lipid adiposit. Khususnya, vitamin D3 tampaknya memainkan peran sentral dalam metabolisme adiposit melalui penghambatan adipogenesis oleh hormon paratiroid.

II.3.8. Hubungan antara Vitamin D dan Leptin pada Anak Obes

Leptin adalah adipokine yang dikeluarkan secara eksklusif oleh adiposit matur dan di tingkat plasma berkorelasi positif dengan massa lemak tubuh. (El Akoum S, 2014) Leptin paling banyak diproduksi oleh adiposit, bersama dengan sitokin seperti *tumor necrosis factor* (TNF) - , IL-6, IL-1, ligan *CC-chemokine 2* (CC2) dan mediator lainnya . Leptin memiliki sifat proinflamasi dan beberapa aksi yang mirip dengan reaktan fase akut, dan meningkatkan sekresi sitokin inflamasi seperti TNF- , IL-6, dan IL-12. Sebaliknya, TNF- dan IL-1 meningkatkan ekspresi mRNA leptin dalam jaringan adiposa, menciptakan hubungan yang komponennya saling mempengaruhi dalam mempromosikan peradangan. (Iikuni et al, 2008)

Hormon leptin, yang dikeluarkan oleh adiposit, berkorelasi positif dengan massa lemak tubuh. Peningkatan kadar leptin serum memberi sinyal penyimpanan energi tinggi ke otak untuk menekan nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi. (Schwartz, 2000) Leptin memberikan efek lipolitik autokrin-parakrin pada adiposit untuk mengontrol metabolisme lipid melalui penghambatan lipogenesis dan stimulasi lipolisis. (Fruhbeck, 1998)

Produksi leptin oleh jaringan adiposa memfasilitasi sekresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 dan IL-6, yang pada gilirannya mempromosikan pelepasan leptin dari adiposit. Produksi leptin akan lebih ketika massa lemak tubuh besar, seperti pada obesitas. Kelebihan leptin meningkatkan status peradangan dan perluasan sel T efektor (Teff) tetapi menghambat proliferasi sel T regulator (Treg), sedangkan kadar leptin yang berkurang memfasilitasi aktivitas Treg dan menurunkan jumlah Teff. (likuni et al, 2008)



Gambar 11. Peranan leptin dalam kontrol metabolik dan respon Inflamasi. (likuni et al, 2008)

Pada obesitas, jaringan adiposa mengalami pembesaran hipertrofik, yang menghasilkan aliran darah yang tidak seimbang yang menyebabkan hipoksia, peradangan dan infiltrasi makrofag. (Goossens, 2008; Trayhurn, 2013) Hipertrofi adiposit ditandai dengan ciri khas oleh

berkurangnya sekresi adiponektin dan peningkatan sekresi beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-6, IL-8, TNF- α , resistin dan MCP1. (Wellenand Hotamisligil, 2003; Mauryand Brichard, 2010; Mutt., 2010)

Beberapa studi *in vitro* pada tikus 3T3-L1 dan jaringan adiposa manusia menunjukkan bahwa 1,25 (OH) $_2$ D3 menghambat peradangan kronis dalam jaringan adiposa. Bukti terbaru fokus pada keterlibatan 1,25 (OH) $_2$ D3 pada regulasi peradangan jaringan adiposa dengan mengurangi sitokin proinflamasi yang dikeluarkan dari jaringan lemak.

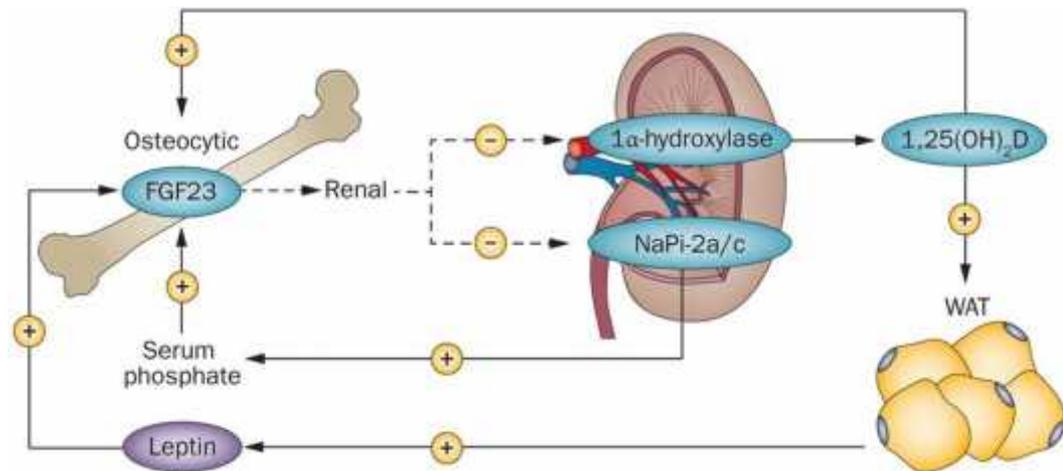
Dalam jaringan adiposa manusia yang berbeda, 25(OH) $_2$ D3 melemahkan TNF- α yang diinduksi oleh sekresi MCP-1, sementara itu menghambat sekresi adiponektin tanpa mempengaruhi tingkat mRNA-nya. (Lorente-Cebrianetal., 2012) Dalam fragmen jaringan adiposa subkutan manusia, 1,25(OH) $_2$ D3 mengurangi ekspresi gen inflamasi yang diinduksi I-1 MCP-1, IL-6 dan IL-8. Namun, hasil dari kultur sel eksperimen belum konsisten dengan temuan *in vivo*. Pada tikus dengan diet tinggi lemak, pemberian suplemen 1,25 (OH) $_2$ D3 menurunkan IL-6 pada jaringan lemak epidermal sedangkan pada tikus 3T3-L1 melalui stimulasi LPS. (Lira et al, 2011)

Transduksi signal jalur inflamasi pada jaringan lemak mengaktifkan NF-kB dan translokasi dari p65 menuju nukleus yang dimediasi oleh degradasi I B menunjukkan bahwa 1,25(OH) $_2$ D3 menekan stimulasi LPS yang distimulasi sekresi IL-6 pada jaringan lemak

matur dan difrensiasi lemak MSC. (Tourniaire et al, 2013, Mutt et al, 2012) Hal ini telah dikonfirmasi oleh penelitian Marcotrichino et al. (2012), yang mendemonstrasikan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ menghambat marker inflamasi pada tikus maupun jaringan lemak manusia dengan keterlibatan p38 MAP kinase dan jalur inflamasi klasik NF κ B yang kemudian dikonfirmasi oleh penelitian Gao et al (2013) dan Ding et al (2013).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat hubungan terbalik antara kadar leptin dan $25(\text{OH})\text{D}$ yang diamati pada studi observasional. Status leptin tubuh terutama ditentukan oleh adipositas, vitamin D dapat berpartisipasi mengatur level leptin dalam sirkulasi. Penelitian Menandez (2001) mendapatkan bahwa sekresi invitro leptin oleh jaringan adiposa manusia dikontrol secara negatif oleh *retinoic acid* dan vitamin D.

Penelitian lain menunjukkan bahwa 1,25-Dihidroksivitamin D3 menstimulasi sintesis leptin yang diamati pada tikus. (Kong, 2013) Sebaliknya, leptin dapat meningkatkan sekresi osteosit FGF 23, yang dikenal sebagai regulator negatif dari *1-hydroxylase*. (Builon et al, 2013) Walaupun efek inhibisi dari 1,25-dihidroksivitamin D3 pada sekresi leptin juga telah diamati pada jaringan adiposit secara *invitro*. (Menandez, 2001)



Gambar 12. Jalur umpan balik antara vitamin D, adiposit, dan leptin. (Buillon, et al. 2013)

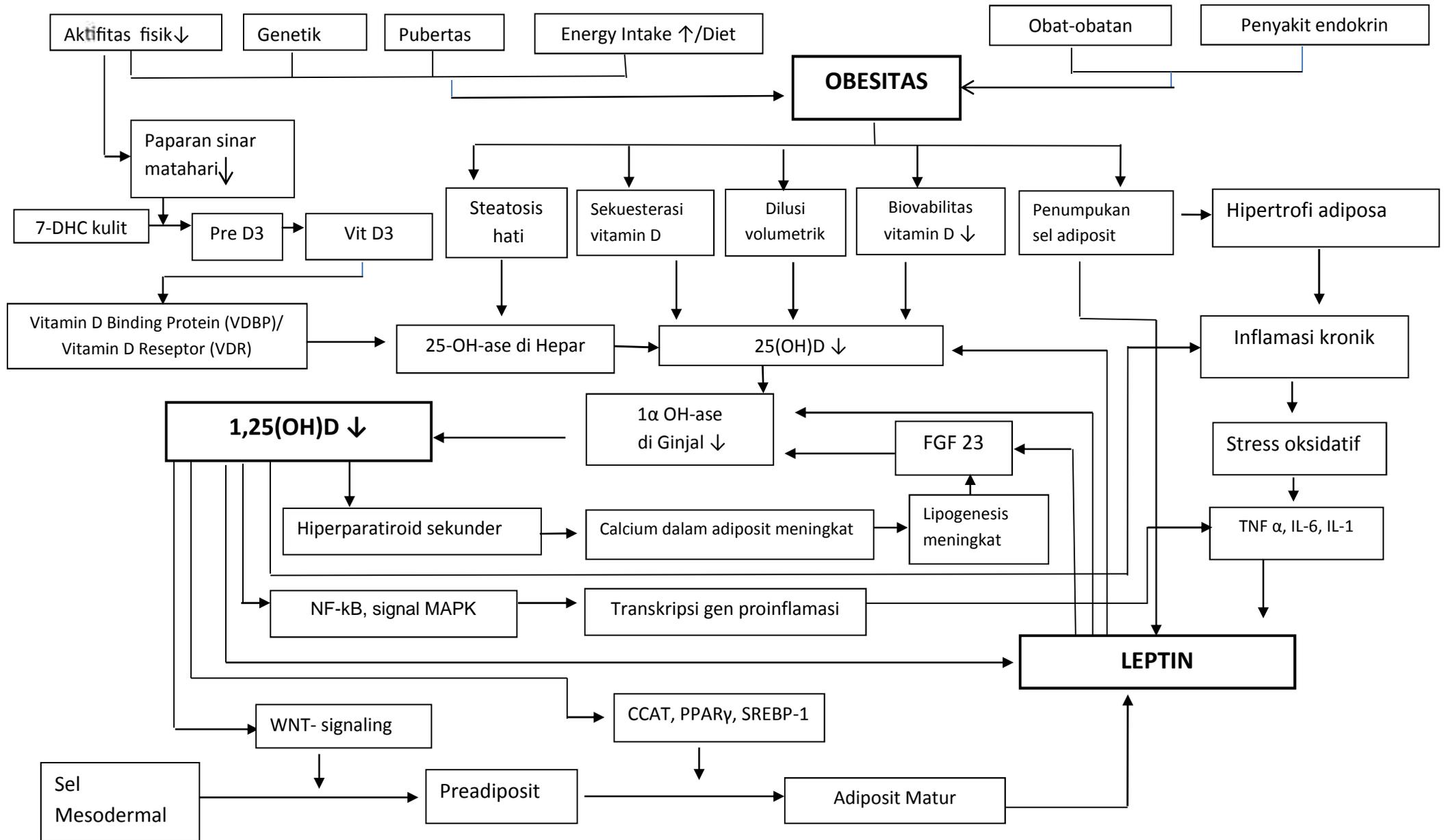
Defisiensi vitamin D pada obesitas meningkatkan sitokin proinflamasi. Keberadaan 1,25(OH)₂D₃ menghambat sekresi kemokin dan sitokin pada jaringan adiposa. 1,25(OH)₂D₃ dengan kuat menghambat aktivasi dari jalur NF-κB dan signal MAPK, yang mana merupakan gen transkripsi dari sejumlah faktor proinflamasi.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

Diamati bahwa tikus *knockout* Cyp27b1, tikus yang tidak memiliki enzim 1-hidroksilase yang mensintesis 1,25(OH)₂-D₃, adalah hipoleptinemik dan mengonsumsi lebih banyak makanan secara signifikan. (Narvaez, 2009) Selain itu, tikus VDRKO memiliki fenotip, hipoleptinemia, dan hiperfagia karena kadar serum leptin yang rendah (Narvaez, 2009). Karena kadar serum leptin ditentukan oleh massa jaringan adiposa, tidak jelas apakah hipoleptinemia ini disebabkan oleh

rendahnya kadar lemak tubuh tikus VDRKO atau karena efek langsung sistem vitamin D/VDR pada ekspresi leptin. Baru-baru ini, telah ditemukan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ secara langsung merangsang ekspresi mRNA dan sekresi leptin dalam kultur jaringan adiposa tikus *wild type* tetapi tidak dari tikus VDR-null. Lebih lanjut, peningkatan regulasi leptin yang diinduksi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ lebih banyak dalam jaringan adiposa yang diperoleh dari tikus transgenik VDR yang mengekspresikan VDR dalam adiposit secara berlebihan dibandingkan dengan tikus *wild type*. (Kong, 2013)

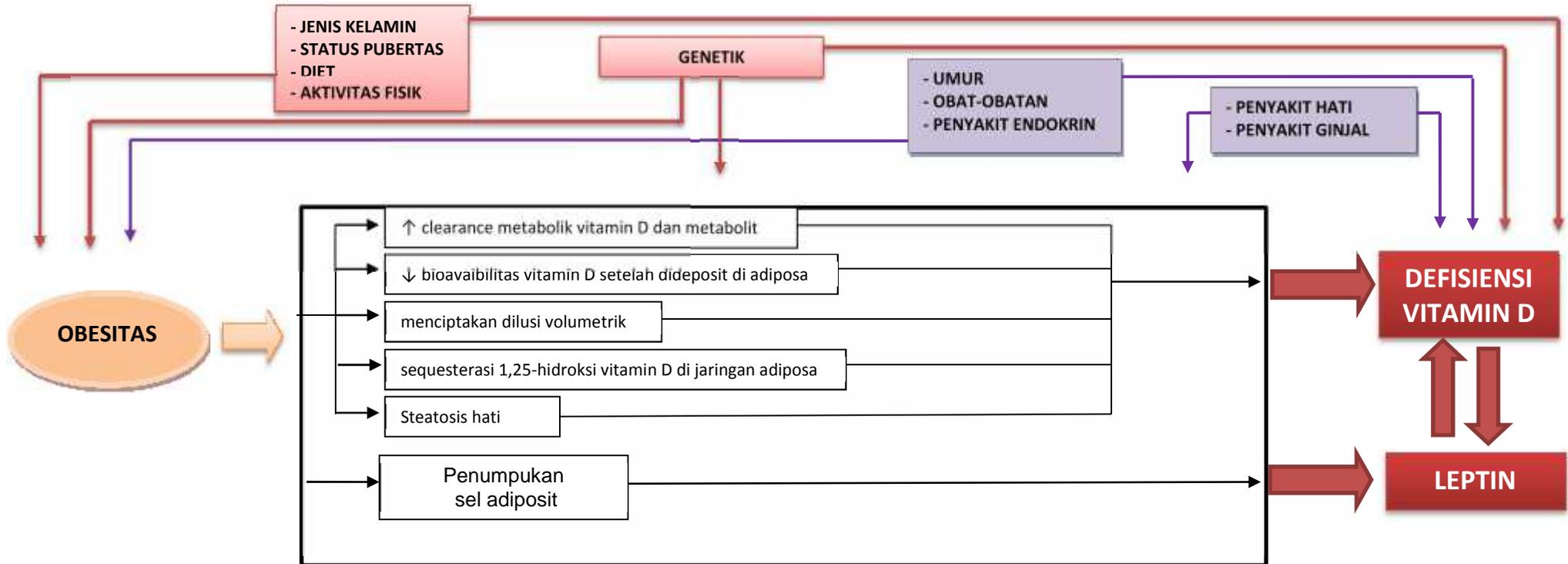
Berlawanan dengan hasil penelitian di atas, telah dilaporkan bahwa $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ menekan level mRNA leptin oleh paling sedikit 84% pada adiposit tikus 3T3-L1. (Kaneko, et al 2015). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ menginduksi leptin secara langsung di jaringan. Kesimpulannya, vitamin D mempengaruhi homeostasis energi dengan secara langsung mengatur ekspresi leptin. Namun, efek in vivo yang tepat dari $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ pada ekspresi leptin pada manusia masih membutuhkan penyelidikan lebih lanjut. (Abbas, 2016)

II. 4. Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Konsep I

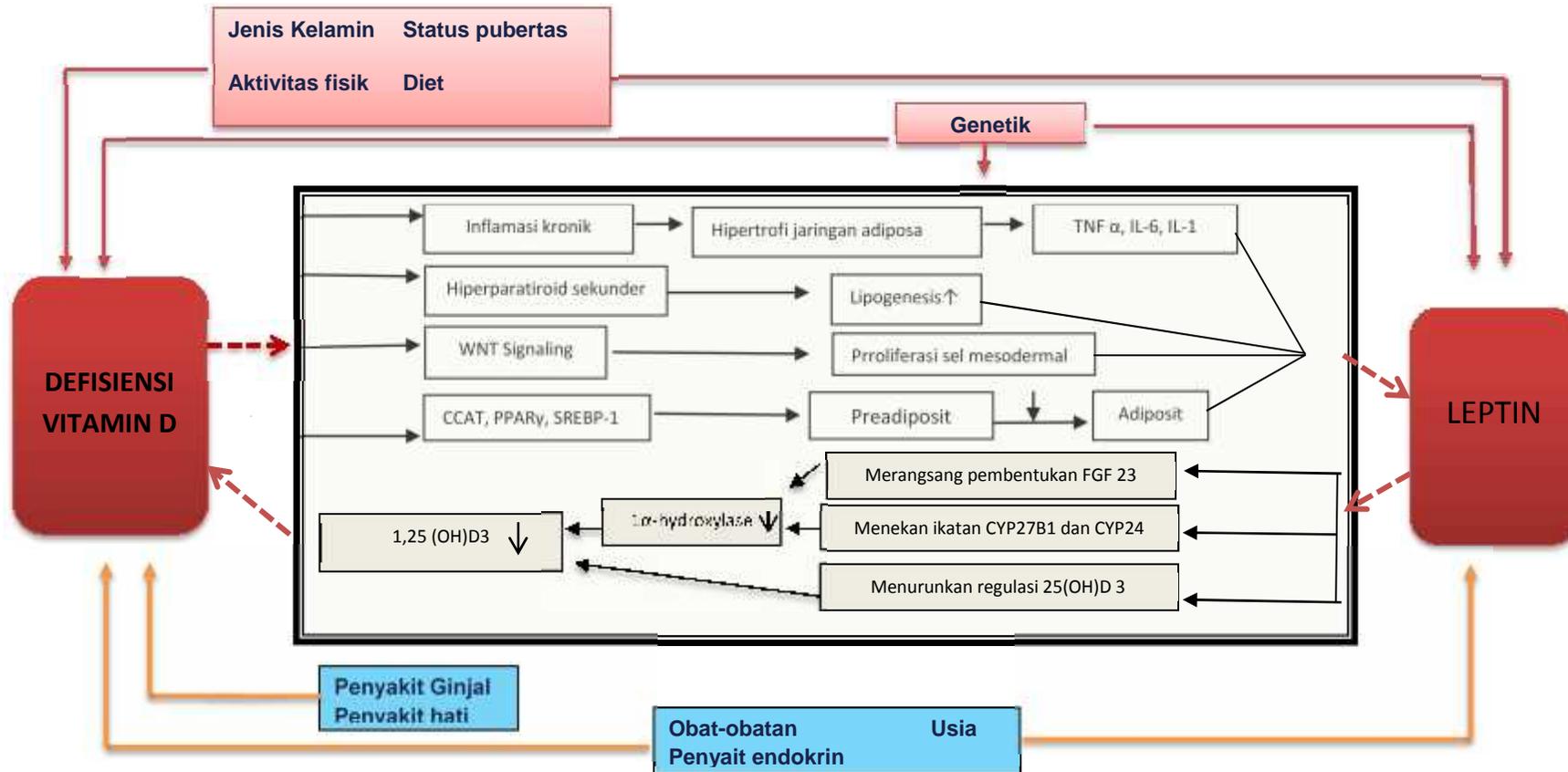


Bagan di atas menunjukkan hubungan variabel-variabel antara obesitas, defisiensi vitamin D dan leptin:

Keterangan bagan:

- : Variabel bebas
- : Variabel tergantung
- : Variabel kendali
- : Variabel antara
- : Hubungan variabel bebas
- : Hubungan variabel tergantung
- : Hubungan variabel kendali
- : Hubungan variabel moderator
- : Hubungan variabel antara

3.2 Kerangka Konsep II



Keterangan: Bagan di atas menunjukkan hubungan variabel-variabel antara defisiensi vitamin D dan kadar leptin:

- Variabel tergantung
- Variabel kendali
- Variabel antara
- Variabel moderator
- Hubungan variabel tergantung
- Hubungan variabel kendali
- Hubungan variabel antara
- Hubungan variabel moderator