

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1  
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES**

**RELATIONSHIP BETWEEN VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1  
AND VITAMIN D LEVEL IN OBESE CHILDREN**

**RUGAYYAH**

**C105171007**



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

**HUBUNGAN KADAR VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1  
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**RUGAYYAH**

Kepada

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

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR VASCULAR CELL ADHESION MOLECULE-1  
DENGAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES**

Disusun dan diajukan oleh:

**RUGAYYAH**  
NIM: C105171007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 27 Desember 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

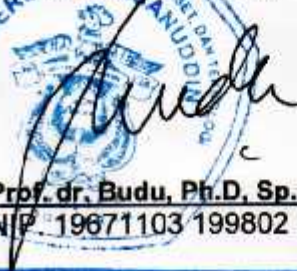
  
Dr. dr. Aidah Juliaty A. Baso, Sp.A(K), Sp.GK  
NIP. 19700718 199803 2 001

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

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,

  
Dr. dr. St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740521 200812 2 002

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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Rugayyah

Nomor Mahasiswa : C105171007

Program Studi : 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, 27 Desember 2021

Yang menyatakan,

A 10,000 Indonesian Rupiah banknote is shown with a signature written over it. The signature is in black ink and appears to be 'Rugayyah'. The banknote features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '10000', 'METRA TEMPE', and the serial number 'E7B96AJX443043513'.

Rugayyah

## 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. Shalawat dan salam penulis haturkan kepada nabi Muhammad Shallallahu Alaihi Wasallam yang menjadi suri tauladan sepanjang zaman.

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

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

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

beliau selalu memotivasi kami untuk selalu belajar metodologi sehingga penulis dapat menyelesaikan karya akhir ini.

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

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Suami tercinta saya **dr. Faisal Fachsan, M.Kes, MM, Sp.OT, FICS** dan anak kesayangan saya **Fatimah Azzahra Atsil dan Nabila Az-Zahia Atsil** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup saya selama menjalani proses pendidikan.
2. Orang tua saya ibunda **dra. Syarifah Fathimah, M.Hum** serta ayahanda **H. Muhammad Arifin**, dan ibunda **Nurhayati, Amd.Ked** serta ayahanda **H. Fachsan Mahmud** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
3. Saudara kandung saya **Fadhilah Arifin, Amd.Gz** dan **Abdul Fattah Arifin, SH** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
4. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Juli 2017 (**TOP TEN**) :

**dr. Johan Gautama, Sp.A, dr. Maya Susanti Sp.A, dr. Try Kartika Eka Putri K, dr. Nadya A.R Bubakar, dr. Rini Wulandari, dr. Nur Ramdhani, dr. Zukmianty Suaib, dr. Desi Nandiyarizky dan dr. Andi Arwinny Asmasary** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.

5. 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.
6. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. 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.
8. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
9. 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.

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, 27 Desember 2021

**Rugayyah**



## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Obesitas yang mencerminkan kelebihan lemak tubuh merupakan faktor risiko defisiensi vitamin D pada anak. Obesitas berhubungan dengan peningkatan Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) akibat disfungsi endotel. VCAM-1 adalah indikator yang sangat baik untuk risiko aterosklerosis, penyakit metabolik dan kardiovaskular. Penelitian ini diperlukan untuk membuktikan hubungan antara vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obesitas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obesitas.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang yang dilakukan pada bulan November 2021 sampai Desember 2021 secara multistage cluster random sampling dengan target siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 17 tahun yang masuk dalam kriteria obesitas. Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok anak obesitas dengan defisiensi vitamin D dan kelompok anak obesitas tanpa defisiensi vitamin D.

**Hasil:** Hasil penelitian menunjukkan bahwa median kadar VCAM-1 pada kelompok anak obesitas dengan defisiensi vitamin D adalah 108,75 lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anak obesitas tanpa defisiensi vitamin D, yaitu 43,65. Analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna median kadar VCAM-1 antara kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes tanpa defisiensi vitamin D dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p < 0,05$ ). Dari hasil analisis korelasi Spearman, hubungan kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 menunjukkan arah korelasi negatif dengan nilai  $p = 0,000$  yang berarti secara statistik sangat signifikan dengan korelasi kuat yaitu  $r = 0,782$ .

**Kesimpulan:** Median kadar VCAM-1 pada kelompok anak obesitas dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anak obesitas tanpa defisiensi vitamin D. Ada korelasi negatif antara kadar vitamin D dan kadar VCAM-1 pada anak obesitas. Titik potong kadar VCAM-1 antara kelompok anak obesitas dengan defisiensi vitamin D dan kelompok anak obesitas tanpa defisiensi vitamin D adalah) 56,68 dengan sensitivitas 82,35%, spesifisitas 82,22%, NPP 85%, NPN 96%, AUC 0,859 dan OR 21,58 dengan 95% CI 7,55 – 61,67 ( $p < 0,000$ ).

**Kata kunci:** Kekurangan vitamin D, VCAM-1, anak obesitas

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity which reflects excess body fat is a risk factor for vitamin D deficiency in children. Obesity related with increasement of Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) as a result of endothelial dysfunction. VCAM-1 is an excellent indicator for the risk of atherosclerosis, metabolic and cardiovascular disease. This research is needed to prove the correlation between vitamin D and the level of VCAM-1 in obese children. The aims of this study is to determine the correlation between vitamin D and VCAM-1 level in obese children.

**Methods:**This is a cross sectional study that was conducted from November 2021 to December 2021 by multistage cluster random sampling with the target of junior school and high school students in Makassar city aged 11 to 17 that concludes 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.

**Results:**The results showed that the median level of VCAM-1 in the group of obese children with vitamin D deficiency was 108.75 higher than the group of obese children without vitamin D deficiency, which was 43.65. Statistical analysis showed that there was a significant difference in the median VCAM-1 level between the group of obese children with vitamin D deficiency and obese children without vitamin D deficiency with p value = 0.000 ( $p < 0.05$ ). From the results of the Spearman correlation analysis, the relationship between vitamin D levels and the VCAM-1 level showed a negative correlation direction with a value of  $p = 0.000$ , which means that it is statistically very significant with a strong correlation, namely  $r = 0.782$ .

**Conclusion:**The median of VCAM-1 level in the group of obese children with vitamin D deficiency was higher than the group of obese children without vitamin D deficiency. There was a negative correlation between vitamin D levels and the VCAM-1 level in obese children. The cut-off point of the VCAM-1 level between the group of obese children with vitamin D deficiency and the group of obese children without vitamin D deficiency was) 56.68 with a sensitivity of 82.35%, specificity 82.22 % , NPP 85%, NPN 96%, AUC 0.859 and OR 21.58 with 95% CI 7.55 – 61.67 ( $p < 0.000$ ).

**Keywords:** Vitamin D deficiency, VCAM-1, obese children

## DAFTAR ISI

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

II.1.1. Definisi .....	8
II.1.2. Epidemiologi .....	9
II.1.3. Etiologi.....	9
II.1.4. Komorbiditas terkait obesitas.....	17
II.1.5 Patofisiologi .....	19
II.1.6. Manifestasi Klinis obesitas.....	23
II.1.7. Kriteria Obesitas .....	26
II.2. Vitamin D .....	28
II.2.1. Sumber Vitamin D.....	28
II.2.2. Produksi dan Metabolisme Vitamin D .....	29
II.2.3. Kebutuhan Vitamin D harian.....	31
II.2.4. Reseptor Vitamin D .....	33
II.2.5. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D .....	35
II.2.6. Hubungan Vitamin D dengan obesitas .....	37
II.3. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) .....	42
II.4. Hubungan Vitamin D, Obesitas dan VCAM-1 .....	48
II.5. Kerangka Teori .....	53
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>54</b>
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>55</b>
IV.1. Desain Penelitian .....	55
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	55
IV.3. Populasi Penelitian .....	55
IV.4. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel.....	56

IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	66
IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	67
IV.7. Cara Kerja .....	67
IV.7.1. Alokasi Subyek .....	67
IV.7.2. Cara Penelitian .....	68
IV.7.3 Alur Penelitian .....	72
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....	73
IV.8.1. Identifikasi Variabel .....	73
IV.8.2. Klasifikasi Variabel .....	73
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	74
IV.9.1. Definisi Operasional .....	74
IV.9.2. Kriteria Obyektif .....	78
IV.10. Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur BeratBadan dan Tinggi Badan.....	78
IV.10.1 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Berat Badan .....	78
IV.10.2 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Berat Badan .....	80
IV.10.3 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Tinggi Badan .....	81
IV.10.4 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Tinggi Badan .....	83
IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....	84

IV.11.1. Analisis Univariat .....	84
IV.11.2. Analisis Bivariat .....	84
IV.12. Penilaian Hasil Uji Hipotesis .....	86
<b>BAB V HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>87</b>
V.1. Jumlah Sampel .....	87
V.2. Karakteristik Sampel .....	88
V.3. Evaluasi Hasil Pemeriksaan Vitamin D .....	92
V.3.1. Hubungan Antara Defisiensi Vitamin D Dengan kadar VCAM-1 .....	92
V. 4 Penentuan nilai titik potong ( <i>Cut-off point</i> ) kadar VCAM-1 pada Anak Obes .....	94
<b>BAB VI PEMBAHASAN .....</b>	<b>101</b>
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>114</b>
VII.1 Kesimpulan .....	114
VII.2. Saran .....	114
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>116</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>124</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion.....	60
Tabel 2.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	60
Tabel 3.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII .....	61
Tabel 4.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII.....	61
Tabel 5.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII .....	62
Tabel 6.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX	62
Tabel 7.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX .....	63
Tabel 8.	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I.....	63
Tabel 9.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I .....	64
Tabel 10.	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II.....	64
Tabel 11.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II .....	65
Tabel 12.	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III.....	65
Tabel 13.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III .....	65
Tabel 14.	Uji realibilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur berat badan .....	79
Tabel 15.	Analisis validitas pengukuran berat badan <i>inter-examiner</i> .....	80
Tabel 16.	Uji korelasi <i>Pearson</i> verifikator dan peneliti .....	82
Tabel 17.	Uji realibilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur tinggi badan .....	82
Tabel 18.	Analisis validitas pengukuran tinggi badan <i>inter-examiner</i> .....	83
Tabel 19.	Uji korelasi <i>Pearson</i> verifikator dan peneliti .....	83
Tabel 20.	Karakteristik sampel penelitian .....	89

Tabel 21. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes .....	90
Tabel 22. Nilai median umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes .....	90
Tabel 23. Analisis frekuensi defisiensi vitamin D berdasarkan status pubertas pada anak obes .....	91
Tabel 24. Analisis nilai median kadar VCAM-1 pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes .....	92
Tabel 25. Korelasi kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes .....	93
Tabel 26. Nilai titik potong ( <i>cut-off point</i> ) sensitivitas dan spesifisitas .....	94
Tabel 27. Analisis perbandingan sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN, dan Area Under Curve pada setiap nilai titik potong ( <i>cut-off point</i> ) Kadar VCAM-1 .....	99



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Skema Jalur Pengaturan Keseimbangan Energi .....	20
Gambar 2.	Regulasi Keseimbangan Energi (Aksis Otak-Jaringan Adiposa Gastrointestinal).....	22
Gambar 3.	Struktur vitamin D <sub>2</sub> dan vitamin D <sub>3</sub> .....	30
Gambar 4.	Jalur Metabolisme Vitamin D .....	31
Gambar 5.	Efek Vitamin D pada berbagai organ target .....	35
Gambar 6.	Transduksi signal VCAM-1 .....	45
Gambar 7.	(a) struktur pembuluh darah, (b) fungsi normal pembuluh darah.....	46
Gambar 8.	Gambaran mekanisme hubungan antara disfungsi endotel, aterosklerosis dan obesitas.....	47
Gambar 9.	Mekanisme adhesi Leukosit yang di mediasi VCAM-1 dan migrasi transendotelial melintasi sel endotel.....	49
Gambar 10.	Skema penelitian .....	88
Gambar 11.	Grafik korelasi kadar VCAM-1 dengan kadar vitamin D	93
Gambar 12.	Kurva titik potong ( <i>cut-off point</i> ) Kadar VCAM-1 pada anak obes .....	98

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian.....	124
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Orang Tua dan Anak Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan .....	127
Lampiran 3. Prosedur Pengambilan Sampel .....	131
Lampiran 4. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	134
Lampiran 5. Data dasar Penelitian.....	135

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25 (OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
25 (OH) D <sub>3</sub>	: 25- hidroksikolekalsiferol
25OHD	: 25 <i>hydroxyvitamin D</i>
alpha-MSH	: <i>Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
ASI	: Air Susu Ibu
ATMs	: <i>Adipose Tissue Macrophages</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BB/TB	: Berat Badan sesuai Tinggi Badan
BPS	: Badan Pusat Statistik
CDC	: Central of Disease Control
CI	: <i>Convident Interval</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
D <sub>2</sub>	: Ergokalsiferol
D <sub>3</sub>	: <i>Cholecalciferol</i>
DVD	: Digital Versatile Disc
EDTA	: <i>Etylenediaminetetraacetic</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
eNOS	: endothelial NO Synthetase
GLP-1	: Glukagon
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HUMRC	: <i>Hasanuddin University Medical Research Centre</i>

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IKK	: Inhibitor of $\kappa$ Kinase
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate-1</i>
LDL	: Low-Density Lipoprotein
MC4R	: <i>Melanocortin Receptor-4</i>
MCP-1	: Monocytes Chemoattractant Protein-1
MLC	: Myosin Light Chain
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAFLD	: <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NF-B	: <i>Nuclear Factor-B</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NO	: Nitrit Oksida
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAK	: p21 Activated Protein Kinase
PCI	: <i>Prohormone Convertase-1</i>
PKC	: Protein Kinase C
PKC	: Protein Kinase C

<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
PYY	: Peptida YY
RE	: Retikulum Endoplasma
RIP	: Receptor Interacting Protein
Riskedas	: Riset Kesehatan Dasar
ROC	: <i>Receiver Operator Curve</i>
ROS	: Reactive Oxygen Species
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SOCS	: <i>Suppressor Of Cytokine Signalling</i>
TAK1	: Transforming Growth Factor- $\beta$ -Activated Kinase 1
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TLR4	: <i>Toll Like Receptor-4</i>
TNF-\alpha	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UVB	: Ultraviolet B
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VDR	: Vitamin D Receptor
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 Latar Belakang

Obesitas pada anak telah mencapai level epidemik baik di negara maju maupun di negara berkembang termasuk Indonesia. (Krushnapriya, 2015). Prevalensi obesitas memperlihatkan kecenderungan yang meningkat tidak saja pada kelompok usia dewasa, tetapi juga anak-anak. (Ratu Ayu DS, 2015) Pada tahun 2016, anak dibawah 5 tahun dengan kelebihan berat badan atau *overweight* di seluruh dunia mencapai lebih dari 41 juta dan sekitar 92 juta anak dengan resiko mengalami *overweight*. Bila keadaan ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2020 terdapat sekitar 60 juta anak mengalami obesitas dan *overweight*. Hampir setengah dari jumlah tersebut berada di benua Asia, dan seperempat berada di benua Afrika. (World Health Organisation, 2016) Berdasarkan Riskesdas Kementerian Kesehatan tahun 2018, anak balita yang mengalami obesitas dan *overweight* di Indonesia mencapai 8 % dari seluruh balita. Secara khusus di provinsi Sulawesi Selatan prevalensi anak balita dengan obesitas dan *overweight* mencapai 7 % dari seluruh balita. (Kementerian kesehatan RI, 2018)

Obesitas dapat diartikan sebagai suatu kelebihan lemak pada tubuh. Obesitas timbul dari adanya ketidak seimbangan energi (kalori) yang masuk dengan energi (kalori) yang keluar. (Krushnapriya, 2015) Obesitas didiagnosis berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang.

Cara menghitung IMT adalah berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). Setelah nilai IMT didapatkan, maka plotkan atau tentukan titiknya pada grafik IMT CDC 2000 (khusus untuk anak usia 2-20 tahun) sesuai usia dan jenis kelamin. Jika usia dibawah 2 tahun, maka grafik yang dipakai adalah IMT WHO. (Siti Rayhani Fadhila, 2014)

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang didistribusikan ke dalam serum, jaringan otot, hati dan jaringan lemak. Vitamin D diperoleh dari sumber makanan atau disintesis di kulit ketika terekspos sinar matahari. (Asma M.Alsharairi, 2018) Vitamin D mempengaruhi berbagai organ dan proses metabolik. Banyak penelitian yang menggambarkan hubungan antara defisiensi vitamin D dengan risiko kardiovaskuler, diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia. Belakangan ini telah ditemukan adanya hubungan antara defisiensi vitamin D dengan obesitas. (Aneta Koszowka, 2014) Obesitas merupakan faktor risiko untuk terjadinya defisiensi vitamin D. Penelitian terhadap anak obes menunjukkan bahwa massa lemak tubuh berhubungan secara terbalik dengan level vitamin D. (Catherine, 2014) Penelitian klinis dan epidemiologis menunjukkan bahwa anak dengan obesitas memiliki status vitamin D yang lebih rendah. (Aneta,2014) Selain itu, pada obesitas vitamin D tersimpan pada kompartemen lemak tubuh, yang menyebabkan sulit diubah menjadi bentuk aktifnya. (Catherine, 2014)

*Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)* merupakan kelompok imunoglobulin molekul adhesi yang merupakan reseptor protein yang secara normal didapatkan dengan kadar rendah pada sirkulasi tubuh dan dapat diperiksa melalui cairan sendi, darah, atau cairan serebrospinal. Pada aterosclerosis VCAM-1 berperan dalam proses migrasi monosit sehingga terjadilah penempelan monosit yang bersirkulasi ke dinding pembuluh darah. Hampir selalu dapat dipastikan VCAM-1 dapat ditemukan pada daerah yang terdapat plak aterosclerosis (Anggayasti, 2013).

Obesitas secara umum merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit jantung koroner sebab obesitas berhubungan dengan disfungsi endotel (Barbara, 2005). Disfungsi endotel merupakan awal perubahan patologis yang dikenali dengan adanya berkurangnya kemampuan vasodilatasi pada sistem vaskuler. Selain itu disfungsi endotel berkontribusi terhadap pembentukan dan progresifitas plak yang memainkan peran utama dalam patogenesis aterosclerosis (Fadwa, 2017). Bogalusa Heart Study memperlihatkan bahwa proses aterosclerosis telah dimulai pada masa anak-anak dan berkembang cepat pada masa usia remaja dan dewasa. Studi ini menunjukkan bahwa lebih dari 30% remaja (16-20 tahun) mengalami plak fibrous pada arteri koronernya dan prevalensi ini meningkat hingga mencapai 70 % sebelum usia 26-39 tahun (Anggayasti, 2013). Terdapat hubungan antara Kadar VCAM-1 dan indeks massa tubuh, yang artinya semakin tinggi massa



tubuh seseorang, semakin tinggi pula kadar VCAM-1 di dalam tubuh (Ksenija, 2011). Berdasarkan uraian diatas obesitas dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi Vitamin D yang menyebabkan terjadinya peningkatan kadar VCAM-1, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui hubungna antara kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes.

Vitamin D memiliki efek protektif terhadap ekspresi aktivitas proaterogenik. Vitamin D memiliki potensi anti inflamasi dan antisklerosis dengan cara secara langsung melemahkan aktifitas platelet setelah kontak platelet-endotel dan dengan cara melemahkan reseptor sel endotel proaterogenik yaitu VCAM-1 (Ksenija, 2011) . VCAM-1 hampir selalu dapat dipastikan ditemukan pada daerah yang terdapat plak aterosklerosis, hal ini berarti VCAM-1 merupakan penanda terjadinya penyakit kardiovaskuler pada anak obes (Anggayasti 2013). Berdasarkan hal tersebut diatas, peneliti menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan antara kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes.

Penelitian yang membahas hubungan antara kadar vitamin D dan kadar VCAM-1 masih sangat terbatas (Barbara, 2005). Sepengetahuan penulis, belum pernah ada publikasi penelitian di Indonesia yang mengeksplorasi bagaimana hubungan kadar Vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes. Selain itu, penelitian yang menentukan cut-off point antara kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 **belum pernah**

dilakukan di Indonesia. Atas dasar inilah, maka penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes.

## **I.2 Rumusan Masalah**

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

Apakah ada hubungan antara VCAM-1 dengan defisiensi vitamin D pada anak obes?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

### **I.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar VCAM-1 dengan defisiensi vitamin D pada anak obes.

### **I.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar vitamin D pada anak obes.
2. Mengukur kadar VCAM-1 antar anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
3. Membandingkan kadar VCAM-1 antar anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
4. Menentukan korelasi antara kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes.
5. Menentukan titik potong kadar VCAM-1 dengan kadar vitamin D pada anak obese.

6. Menentukan sensitifitas, spesivitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negative, *area under curve* (AUC) kadar VCAM-1 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

#### **I.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

Kadar VCAM-1 pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan dengan kadar VCAM-1 pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

#### **I.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberi manfaat sebagai berikut :

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.
  - a. Meningkatkan pengetahuan kita tentang hubungan antara kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1.
  - b. Memberikan informasi baru tentang kadar vitamin D dengan kadar VCAM-1 pada anak obes.
  - c. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang patomekanisme dan patologik tentang kadar VCAM-1 dengan kadar vitamin D pada anak obes.
2. Manfaat untuk pengembangan/ pemecahan masalah medis.
  - a. Mengurangi/ menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan obes pada anak.

- b. Memberikan informasi dasar tentang keadaan kadar vitamin D dan kadar VCAM-1 pada anak obes yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan di masa depan sekaligus mampu mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh masalah tersebut.
3. Data penelitian selanjutnya.

Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang nutrisi dan metabolik khususnya yang berhubungan dengan obesitas pada anak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Obesitas**

##### **II.1.1. Definisi**

Obesitas adalah suatu keadaan dimana terjadi penumpukan lemak tubuh yang berlebih, sehingga berat badan menjadi jauh diatas normal dan dapat membahayakan kesehatan. (Mirna,2015). Lemak yang berlebih ini kemudian disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan energi dimana asupan energi yang masuk lebih besar dibanding energi yang keluar (Klara, 2017). Asupan energi yang tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan, sedangkan keluaran energi rendah disebabkan oleh rendahnya metabolisme tubuh, aktifitas fisik, dan efek termogenesis makanan yang ditentukan oleh komposisi makanan (IDAI 2014).

Lemak tubuh yang berkebihan pada obesitas berhubungan dengan risiko komorbiditas terutama risiko kardiovaskuler. 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 tinggi badan dalam satuan meter (IDAI, 2014)

### **II.1.2. Epidemiologi**

Obesitas merupakan masalah kesehatan dunia yang semakin sering ditemukan diberbagai negara maju maupun negara berkembang. Prevalensi overweight dan obesitas pada anak di dunia meningkat dari 4,2% di tahun 1990 menjadi 6,7 % di tahun 2010 dan diperkirakan akan mencapai 9,1 % di tahun 2020 (Monika 2010). Berdasarkan data *world health organization* (WHO) pada tahun 2016, anak di bawah 5 tahun dengan dengan *overweight* di seluruh dunia mencapai lebih dari 41 juta dan sekitar 92 juta anak dengan risiko mengalami *overweight*. Bila tren ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2020 terdapat sekitar 60 juta anak mengalami obesitas dan *overweight*. (WHO,2016) Prevalensi ini lebih rendah di Asia dibanding di Afrika, tetapi jumlah anak yang mengalaminya lebih tinggi di Asia (Monika, 2010).

Berdasarkan Riskesdas Kementrian Kesehatan tahun 2018, anak balita yang mengalami obesitas dan overweight di Indonesia mencapai 8 % dari jumlah seluruh balita. Jumlah ini menurun dibanding tahun 2013 yang mencapai 11,9 % dari seluruh balita. Adapun di provinsi Sulawesi Selatan prevalensi anak balita dengan obesitas dan *overweight* mencapai 7 % dari jumlah seluruh balita (Kemenkes RI, 2018).

### **II.1.3.Etiologi**

Obesitas pada anak merupakan konsekuensi dari interaksi beberapa faktor yang berhubungan dengan lingkungan, genetik dan ekologi seperti keluarga, komunitas dan sekolah (Seema, 2015).

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dan keluaran energi (*energy expenditures*), sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan, sedangkan keluaran energi rendah disebabkan oleh rendahnya metabolisme tubuh, aktivitas fisis, dan efek termogenesis makanan yang ditentukan oleh komposisi makanan. Lemak memberikan efek termogenesis lebih rendah yaitu 3% dari total energi yang dihasilkan lemak dibandingkan karbohidrat yaitu 6-7% dari total energi yang dihasilkan karbohidrat dan protein yaitu 25% dari total energi yang dihasilkan protein (IDAI, 2017).

Sebagian besar gangguan homeostasis energi ini disebabkan oleh faktor idiopatik (obesitas primer atau nutrisi), sedangkan faktor endogen (obesitas sekunder atau non-nutrisi, yang disebabkan oleh kelainan hormonal, sindrom, atau defek genetik) hanya mencakup kurang dari 10% kasus (IDAI, 2017).

Secara garis besar, penyebab obesitas antara lain :

#### 1. Faktor genetik

Kegemukan dalam keluarga dan orang tua merupakan faktor risiko terjadinya kegemukan pada anak. Faktor genetik memiliki kontribusi terhadap kegemukan anak sebesar 40-70%, namun faktor lingkungan tetap menjadi sorotan sebagai penyebab kegemukan. Meskipun seseorang memiliki faktor genetik, namun jika tidak ada pencetus dari faktor lingkungan maka tidak sampai mengalami

kelebihan berat badan. Bila kedua orang tuanya kegemukan, sekitar 80% anaknya menjadi kegemukan. Bila salah satu orang tua kegemukan maka risiko kegemukan anak menjadi 40% dan bila kedua orang tuanya tidak kegemukan maka risiko kegemukan anak menjadi 14% (Ratu Ayu, 2011)

Ada tujuh gen diketahui menyebabkan obesitas pada manusia yaitu gen *leptin receptor*, *melanocortin receptor-4* (MC4R), *alpha-melanocyte stimulating hormone* (alpha-MSH), *prohormone convertase-1* (PC1), *Leptin*, *Bardet-Biedl*, dan *Dunnigan partial lipodystrophy* (Skelton, Rudolph, 2007). Faktor genetik yang secara langsung menyebabkan obesitas adalah pada penyakit seperti *Prader-Willi syndrome*, *Bardet-Biedl syndrome* dan *Cohen syndrome*. (AAP, 2003).

## 2. Faktor Endokrin

Faktor endokrin sebagai penyebab ditemukan hanya sekitar kurang dari 1% obesitas anak dan remaja (Reineht, 2007). Kebanyakan anak obes akibat kelainan endokrin memiliki pertumbuhan linier yang buruk, *short stature* dan atau hipogonadisme. Beberapa di antaranya adalah hipotiroid, kelebihan kortisol (penggunaan kortikosteroid, Sindrom Cushing), Selain itu, meningkatnya angka kejadian diabetes melitus pada kehamilan dapat mengakibatkan meningkatnya kejadian obesitas anak. (Nurul, 2009).



### 3. Faktor Nutrisional

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

Peningkatan konsumsi camilan pada anak seperti karbohidrat olahan (gula, tepung putih, dan lemak jenuh) meningkatkan terjadinya obesitas dan penyakit kronik lainnya. Konsumsi makanan manis seperti kue, coklat, dan permen memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya obesitas dan obesitas abdominal. Anak yang jarang mengonsumsi *junk food* atau makanan cepat saji seperti *hotdogs, hamburgers, cheeseburgers, fried chicken, and pizza* memiliki risiko obesitas general dua puluh lima persen lebih rendah dan sembilan belas persen lebih rendah dari pada anak yang mengonsumsi makanan cepat saji setiap hari. Anak yang jarang mengonsumsi minuman manis seperti soda dan minuman ringan memiliki risiko obesitas general 15% lebih rendah dari pada anak yang mengonsumsi minuman manis setiap hari (Payab et al., 2015).

Peranan faktor nutrisi terhadap obesitas sangat besar, terutama asupan tinggi kalori yang berasal dari karbohidrat dan lemak. Faktor nutrisi mulai berperan sejak dalam kandungan (Harrison

dkk.,2005). Penelitian di Amerika dan Finlandia menunjukkan bahwa kelompok dengan asupan lemak yang tinggi mempunyai risiko peningkatan berat badan lebih besar dibandingkan kelompok asupan lemak yang rendah. Keadaan ini disebabkan karena makanan berlemak mempunyai *energy density* lebih besar dan tidak mengenyangkan, serta mempunyai efek termogenesis yang lebih kecil dibandingkan makanan yang banyak mengandung protein dan karbohidrat. Makanan berlemak mempunyai rasa yang lezat sehingga akan meningkatkan selera makan yang akhirnya menyebabkan makan berlebihan (Hidayati, Irawan, Hidayat, 2004; Harrison dkk.,2005).

#### 4. Aktivitas Fisik

Rendahnya aktivitas fisik dan tingginya perilaku menetap berhubungan dengan tingginya persentil indeks masa tubuh. Temuan ini secara umum disepakati dengan ulasan penelitian obesitas pada anak yang menyimpulkan rendahnya aktivitas fisik dan perilaku menetap merupakan faktor risiko terjadinya obesitas pada anak (Carlson et al., 2012). Aktivitas fisik secara independen berhubungan dengan indeks adipositas. Anak yang kurang aktif dalam melakukan aktifitas fisik lebih cenderung mengalami obesitas (Chaput et al., 2012).

Anak yang mengalami kelebihan berat badan dan obesitas cenderung memiliki level aktivitas fisik yang rendah dan diikuti dengan peningkatan level perilaku menetap. Aktivitas fisik memiliki hubungan negatif yang kuat terhadap dan obesitas pada anak laki dan

perempuan. Aktivitas fisik berbanding terbalik dengan komposisi tubuh anak laki-laki, tetapi tidak untuk anak perempuan. Pada anak laki-laki waktu di depan layar dan aktivitas fisik berbanding lurus dengan risiko kelebihan berat badan, tetapi pada anak perempuan aktivitas fisik memiliki hubungan yang lebih kuat dengan kelebihan berat badan (Prentice-Dunn, 2012).

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

Perilaku menetap meningkatkan risiko terjadinya obesitas. Perilaku menetap seperti waktu di depan layar seperti menonton televisi, menonton DVD, *video games*, dan bermain *gadget* kurang dari dua jam sehari merupakan tindakan untuk mencegah terjadinya

obesitas. Banyak penelitian telah menemukan bahwa peningkatan waktu di depan layar yaitu lebih dari dua jam sehari berkorelasi dengan peningkatan massa tubuh. Beberapa studi telah menemukan perilaku menetap merupakan faktor risiko independen terhadap obesitas (Prentice-Dunn dan Prentice-Dunn, 2012). Perilaku menetap lebih dari empat jam per hari memiliki hubungan positif dengan kelebihan berat badan atau obesitas. Anak yang menghabiskan waktunya lebih dari empat jam untuk kegiatan menetap setiap hari dua kali lebih besar kemungkinan kelebihan berat badan atau obesitas dibandingkan anak-anak yang menghabiskan lebih sedikit waktu pada kegiatan menetap (Bhuiyan, 2013). Menonton televisi selama berjam-jam juga cenderung mendorong anak untuk ngemil makanan yang berkalori tinggi. Iklan yang ditampilkan di televisi seperti iklan minuman ringan yang tidak sehat dan makanan padat energi juga akan mendorong anak untuk ngemil makanan yang berkalori tinggi (Mistry, 2015; Payab et al., 2015).

#### 5. Faktor Psikologis

Gangguan psikologis merupakan salah satu penyebab penting pada obesitas anak dan remaja. Ada sebagian anak yang makan terlalu banyak sebagai pelampiasan dan kompensasi terhadap masalahnya terutama masalah emosi, stres atau kebosanan.(Pudjadi, 2000). Studi yang terbaru saat ini umumnya menyimpulkan terdapat hubungan antara gangguan makan dan depresi. Namun hubungan ini

belum searah dan belum mencapai kesimpulan. Depresi dapat menjadi penyebab dan akibat dari obesitas. Prevalensi remaja obesitas dengan kecemasan lebih tinggi bila dibandingkan kelompok remaja non obesitas. Meskipun demikian terdapat beberapa studi yang menunjukkan hubungan signifikan antara peningkatan indeks massa tubuh dengan gejala kecemasan yang terjadi (Sahoo,2015)

## 6. Faktor Lingkungan

### 1) Keluarga

Pengaruh keluarga juga berkaitan dengan meningkatnya kejadian obesitas. Ketersediaan jenis makanan yang disajikan di rumah dan makanan kesukaan anggota keluarga dapat mempengaruhi konsumsi makanan. (Kumar, 2016)

### 2) Sosial budaya

Faktor sosial budaya juga diketahui berpengaruh terhadap obesitas pada anak. Masyarakat kita cenderung menggunakan makanan sebagai suatu hadiah sebagai suatu bagian dari bentuk sosialisasi di lingkungan masyarakat. Hal ini memicu terjadinya pola hidup yang tidak sehat berkaitan dengan makanan sehingga menjadi faktor risiko terjadinya obesitas. (Kumar, 2016)

### 3) Sosial Ekonomi

Studi yang dilakukan di Asia Selatan empat diantaranya menemukan hubungan positif antara status sosial ekonomi dan terjadinya kelebihan berat badan dan obesitas pada anak. Status sosial ekonomi di

tentukan melalui tempat tinggal (perkotaan/pedesaan), biaya pendidikan per bulan, riwayat pendidikan orang tua, pekerjaan orang tua, kekayaan menggunakan status sosial demografi, stratifikasi sosial ekonomi, dan pengeluaran keluarga per bulan. Satu studi menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja dengan sosial ekonomi yang lebih tinggi dan tinggal di perkotaan delapan belas kali lebih mungkin untuk menjadi kelebihan berat badan atau obesitas dibandingkan dengan sosial ekonomi rendah dan tinggal di pedesaan. Status sosial ekonomi yang lebih tinggi di negara berkembang merupakan faktor penyapihan dini pemberian ASI dan memberikan pengganti ASI. Pemberian ASI yang panjang berkaitan dengan penurunan adipositas pada masa kanak-kanak kemudian (Mistry dan Puthussery, 2015).

#### **II.1.4. Komorbiditas terkait obesitas**

- Sindrom metabolik

Penyebab primer sindrom yang muncul yaitu obesitas yang menyebabkan produksi insulin berlebihan, yang dihubungkan dengan peningkatan tekanan darah dan dislipidemia. Akibat dari peningkatan resistensi insulin termasuk peningkatan sintesis *very low density lipoprotein* (VLDL), resistensi kerja insulin terhadap lipoprotein lipase di jaringan perifer, peningkatan sintesis kolesterol, peningkatan degradasi *high density lipoprotein* (HDL), peningkatan aktivitas simpatis, proliferasi sel otot halus pembuluh darah dan peningkatan

pembentukan plak. Jaringan lemak menghasilkan adipokin termasuk adiponektin, leptin, dan resistin selain sitokin lainnya (seperti interleukin-6, *tumor necrosis factor* , *plasminogen activator inhibitor-1*) yang terlibat dalam proses inflamasi. Oleh karena itu, konsekuensi patologikal obesitas adalah luas dan melibatkan banyak organ. (Stephen :2005).

- Diabetes melitus tipe-2.

Homeostasis glukosa dipertahankan oleh sekresi insulin, kerja insulin, produksi gula hepatic dan masukan glukosa pada sel. Reseptor insulin di hati, otot dan jaringan adipose normalnya sensitif terhadap insulin. Pada keadaan obesitas terjadi resistensi insulin. Jaringan lemak visceral menghasilkan resistensi insulin yang lebih besar dibandingkan jaringan lemak subkutan (Tamar, 2005)

- Inflamasi dan penyakit kardiovaskular

Obesitas ditandai dengan adanya aktivasi kronik sistem imun yang menyebabkan peningkatan adipokin seperti interleukin-6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor* (TNF- ). Beberapa penelitian telah menunjukkan adanya hubungan yang kuat antara obesitas dan peningkatan konsentrasi plasma *C-reactive protein* (CRP). IL-6 yang berasal dari massa lemak intraabdomen mencapai hati melalui vena porta dan meningkatkan produksi CRP. Obesitas memicu jalur inflamasi di otak dan jaringan lemak yang mengacaukan respon fisiologis yang bertugas untuk mempertahankan sensitivitas leptin

dan adipokin. Seiring waktu, aktivasi IL-6 dan TNF- pada adiposit akan meningkatkan ekspresi *intercellular adhesion mollecule-1* (ICAM-1) dan *vascular cell adhesion mollecule* (VCAM-1) yang juga berkontribusi pada inflamasi sistemik dan tonus vaskular pada anak obes (Stylianios,2006. Gyeong, 2016)

### **II.1.5 Patofisiologi**

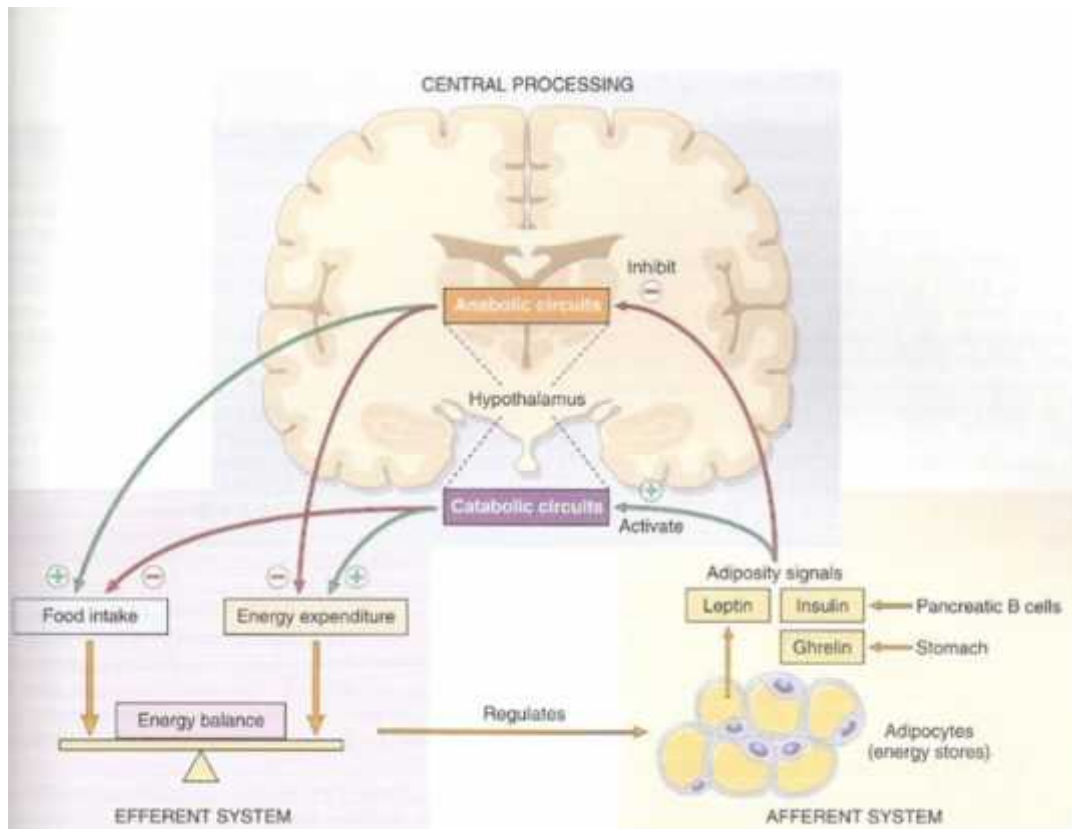
Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. (IDAI, 2017) Asupan dan pengeluaran energi tubuh diatur oleh mekanisme saraf dan hormonal (neuroendokrin). Hampir setiap individu, pada saat asupan makanan meningkat, konsumsi kalornya juga ikut meningkat, begitupun sebaliknya. Oleh karena itu, berat badan dipertahankan secara baik dalam cakupan yang sempit dalam waktu yang lama. Diperkirakan, keseimbangan yang baik ini dipertahankan oleh *internal set point* atau lipostat, yang dapat mendeteksi jumlah energi yang tersimpan (jaringan adiposa) dan semestinya meregulasi asupan makanan supaya seimbang dengan energi yang dibutuhkan. (Kliegman R, 2016) (Purnamawati, 2009)

Secara garis besar, ada tiga komponen pada sistem tersebut: (Kliegman R, 2016) (Purnamawati, 2009)

- 1) Sistem aferen, menghasilkan sinyal humoral dari jaringan adiposa (leptin), pankreas (insulin), dan lambung (ghrelin).
- 2) *Central processing unit*, terutama terdapat pada hipotalamus, yang mana terintegrasi dengan sinyal aferen.



- 3) Sistem efektor, membawa perintah dari *hypothalamic nuclei* dalam bentuk reaksi untuk makan dan pengeluaran energi.

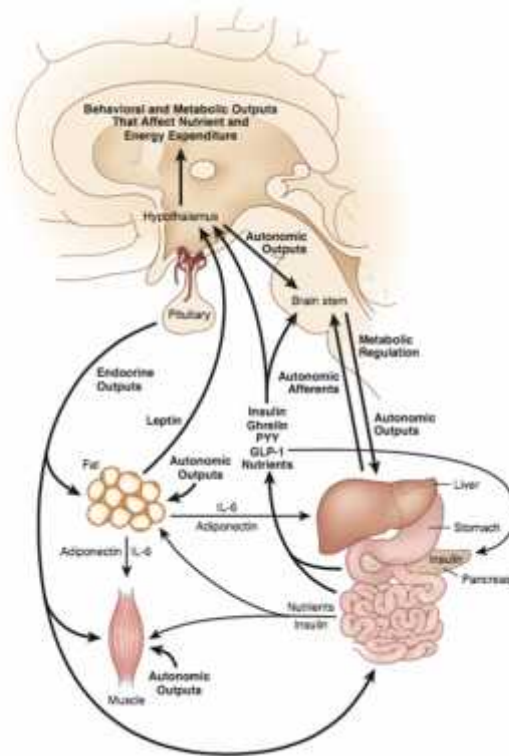


Gambar 1. Skema Jalur Pengaturan Keseimbangan Energi (Purnamawati, 2009)

Pada keadaan energi tersimpan berlebih dalam bentuk jaringan adiposa dan individu tersebut makan, sinyal adiposa aferen (insulin, leptin, ghrelin) akan dikirim ke unit proses sistem saraf pusat pada hipotalamus. Di sini, sinyal adiposa menghambat jalur anabolisme (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan mengaktifkan jalur katabolisme (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi). (Purnamawati, 2009)

Lengan efektor pada jalur sentral ini kemudian mengatur keseimbangan energi dengan menghambat masukan makanan dan mempromosi pengeluaran energi. Hal ini akan mereduksi energi yang tersimpan. Sebaliknya, jika energi tersimpan sedikit, ketersediaan jalur katabolisme akan digantikan jalur anabolisme untuk menghasilkan energi yang akan disimpan dalam bentuk jaringan adiposa, sehingga tercipta keseimbangan antara keduanya. Pada sinyal aferen, insulin dan leptin mengontrol siklus energi dalam jangka waktu yang lama dengan mengaktifkan jaras katabolisme dan menghambat jaras anabolisme. Sebaliknya, ghrelin secara dominan menjadi mediator dalam waktu yang singkat. (Purnamawati, 2009)

Hormon ghrelin menstimulasi rasa lapar melalui aksinya di pusat makan di hipotalamus. Sintesis ghrelin terjadi dominan di sel-sel epitel di bagian fundus lambung. Sebagian kecil dihasilkan di plasenta, ginjal, kelenjar pituitari, dan hipotalamus. Sedangkan reseptor ghrelin terdapat di sel-sel pituitari yang mensekresikan hormon pertumbuhan, hipotalamus, jantung, dan jaringan adiposa. Konsentrasi ghrelin dalam darah paling rendah terjadi setelah makan dan meningkat ketika puasa sampai waktu makan berikutnya. (Purnamawati, 2009)



Gambar 3. Regulasi Keseimbangan Energi (Aksis Otak-Jaringan Adiposa Gastrointestinal) (Kliegman R, 2016)

Sel-sel adiposa berkomunikasi dengan pusat hipotalamus yang mengontrol selera makan dan pengeluaran energi dengan cara mengeluarkan leptin, salah satu jenis sitokin. Jika terdapat energi tersimpan yang berlimpah dalam bentuk jaringan adiposa, dihasilkan leptin dalam jumlah besar, melintasi sawar darah otak, dan berikatan dengan reseptor leptin. Reseptor leptin menghasilkan sinyal yang mempunyai dua efek, yaitu menghambat jalur anabolisme dan memicu jalur katabolisme melalui neuron yang berbeda. Hasil akhir dari leptin adalah mengurangi asupan makanan dan mempromosikan faktor pengeluaran energi. Oleh karena itu, dalam beberapa saat, energi yang

tersimpan dalam sel-sel adiposa mengalami reduksi dan mengakibatkan berat badan berkurang. Pada keadaan ini, equilibrium atau *energy balance* tercapai. Siklus ini akan terbalik jika jaringan adiposa habis dan jumlah leptin berada di bawah ambang batas normal. (Purnamawati, 2009)

Jaringan adiposa mensekresi adiponektin ke dalam darah, ditandai dengan penurunan kadar adiponektin sebagai respons terhadap obesitas dan peningkatan kadar adiponektin sebagai respons terhadap puasa. Adiponektin menstimulasi pemanfaatan glukosa hepatic, dan otot serta meningkatkan sensitivitas insulin, sedangkan interleukin-6 (IL-6) berkontribusi pada jaringan, otot, dan resistensi insulin hepatic. Peptida YY (PYY) menghambat oreksigenik dan peptida seperti glukagon (GLP-1) merangsang neuron hipotalamus anoreksigenik. GLP-1 juga menambah glukosa yang merangsang sekresi insulin pankreas dan menekan sekresi glukagon. Insulin merangsang jaringan adiposa dan pengambilan glukosa otot, meningkatkan lipogenesis, menekan produksi glukosa hepatic, dan memiliki efek penghambatan pada sistem anoreksigenik hipotalamus. (Kliegman R, 2016)

### **II.1.6. Manifestasi Klinis obesitas**

#### **a. Sindrom Metabolik**

Sindrom metabolik adalah sekumpulan gejala abnormal fisik dan metabolik yang menjadi faktor resiko penyakit kardiovaskular (Kleinet al.,2004). Sindrom metabolik ditegakkan apabila seseorang memiliki sedikitnya 3 kriteria yaitu peningkatan kadar trigliserida (>150 mg/dL),

penurunan kadar kolesterol HDL (<40 mg/dL dan pada wanita <50mg/dL), peningkatan tekanan darah (>130/85 mmHg) dan peningkatan glukosa darah puasa (>100 mg/dL). Obesitas tidak dimasukkan ke dalam kriteria jika kriteria lain telah terpenuhi. Karena terdapat individu yang tidak obesitas memiliki resistensi insulin dan faktor resiko metabolic (Sugondo & Reno, 2009)

b. Resistensi Insulin.

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

Sekresi adipokin pada obesitas mengalami perubahan. Adipokin adalah modulator sinyal insulin. Pada obesitas terjadi akumulasi *Adipose Tissue Macrophages*(ATMs) yang meningkatkan produksi sitokin inflamasi oleh jaringan adipose yang menghambat sinyal insulin. Kelenjar endokrin dan mediator inflamasi bergabung dengan serin/treonin kinase kemudian menghambat proses sinyal insulin. Obesitas mengaktivasi *Nuclear Factor-B*(NF-B) yang meningkatkan respon inflamasi dan memperberat resistensi insulin. Kelompok protein *Suppressor Of Cytokine Signalling* (SOCS) diinduksi oleh adipokin untuk menginduksi resistensi insulin melalui fosforilasi tirosin IRS-1

dan IRS-2 atau melalui degradasi *proteosom insulin Receptor Substrate-1*(IRS-1) dan IRS-2. Asam lemak juga memicu resistensi insulin melalui aktivasi langsung *Toll Like Receptor-4*(TLR4) dan respon imun bawaan(Qatanani & Lazar,2007)

c. Reaksi Inflamasi.

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

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

infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa yang mengawali kelebihan produksi faktor inflamasi seperti kemokin inflamasi. Keadaan inflamasi lokal pada jaringan adiposa akan mengawali inflamasi sistemik yang berhubungan dengan morbiditas akibat obesitas (Trayhurn, 2004). Inflamasi yang terjadi pada obesitas menyebabkan penghambatan pada rangkaian sinyal reseptor insulin. Insulin berefek langsung pada lapisan endotel, dan meningkatkan availabilitas nitrit oksida (NO) dan merangsang vasodilatasi (Ritchie et al., 2004).

Mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  dan IL-6 oleh sel adiposit, preadiposit dan infiltrasi sel imun berdampak pada aktivasi makrofag menjadi fenotip proinflamasi M1 dan mengarahkan populasi sel T. Aktivitas lipolisis dalam tubuh yang meningkat berdampak pada peningkatan asam lemak bebas. Kondisi ini berdampak negatif pada jalur sinyal insulin dan resistensi insulin. Selain itu jaringan adiposa yang mengalami hipertrofi berhubungan dengan kejadian hipoksia (McArdle et al., 2013).

#### **II.1.7. Kriteria Obesitas**

Berdasarkan antropometris, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan tiga metode pengukuran sebagai berikut : (Kurniasih, 2017)

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.

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 (*overweight*), IMT terletak antara persentil ke-85 hingga 95 (Kurniasih 2017)

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. (Kurniasih, 2017)

3. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang



ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biceps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit trisep di atas persentil ke- 85, merupakan indikator adanya obesitas. (Kurniasih,2017)

Lingkar pinggang, sebagai penanda obesitas visceral, 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. (Kurniasih, 2017)

## **II.2. Vitamin D**

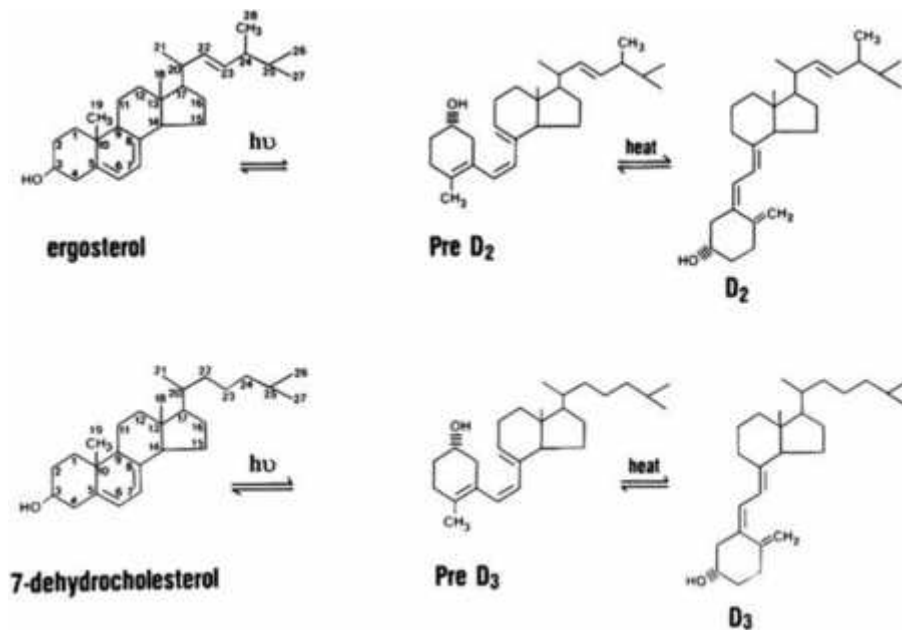
### **II.2.1. Sumber Vitamin D**

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang terdistribusi ke dalam serum, otot, hati dan jaringan lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Ada dua bentuk utama dari vitamin D yaitu vitamin D2 (ergokalsiferol) dan vitamin D3 (*Cholecalciferol*). Vitamin D2 diproduksi melalui irradiasi ultraviolet B terhadap ergosterol pada tanaman dan jamur dan digunakan sebagai suplemen makanan. Sedangkan vitamin D3 diproduksi di kulit sebagai respon terhadap paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari yang

mengkonversi 7-dehydrocholesterol di kulit menjadi pre vitamin D<sub>3</sub> atau didapatkan dari sumber makanan, suplemen maupun makanan fortifikasi. American Academy of Pediatrics tahun 2008 merekomendasikan asupan vitamin D sebesar 400 IU per hari untuk mempertahankan kadar 25 (OH) D<sub>3</sub> serum > 50 nmol/L. (Wagner dan Greer, 2008, Asma 2018)

### **II.2.2. Produksi dan Metabolisme Vitamin D**

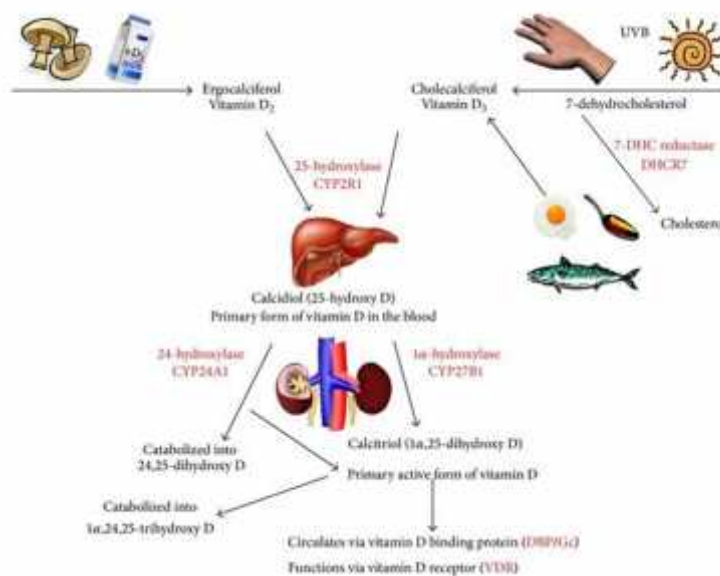
Vitamin D<sub>3</sub> dibuat di kulit dari *7-dehydrocholesterol* melalui dua langkah dimana ring B dirusak oleh radiasi sinar ultraviolet (spektrum 280-320 UVB) dari matahari, kemudian membentuk pre vitamin D<sub>3</sub> yang akan mengalami isomerisasi menjadi vitamin D<sub>3</sub> dalam sebuah proses yang sensitif terhadap suhu namun tidak bersifat katalitik. (Daniel, 2015) . Vitamin D juga dapat diperoleh dari makanan. Kebanyakan makanan, kecuali minyak ikan, mengandung sedikit vitamin D kecuali mengalami fortifikasi. Vitamin D yang terdapat pada minyak ikan adalah D<sub>3</sub> sedangkan makanan yang difortifikasi adalah vitamin D<sub>2</sub> (*ergocalciferol*). Vitamin D<sub>2</sub> diproduksi melalui iradiasi UVB terhadap ergosterol yang terdapat pada tanaman dan jamur. D<sub>2</sub> berbeda dengan D<sub>3</sub> dalam hal *double bond* diantara C22 dan C23 dan sebuah grup metil pada C24 pada rantai sampingnya. Hal ini menyebabkan vitamin D<sub>2</sub> lebih cepat keluar dari sirkulasi tubuh dan membatasi konversinya ke bentuk 25 *hydroxyvitamin D* (25OHD). Oleh karena itu, suplementasi vitamin D<sub>2</sub> (kecuali diberikan tiap hari) tidak akan menghasilkan kadar 25OHD yang tinggi di dalam darah jika dibandingkan dengan vitamin D<sub>3</sub> (Daniel, 2015)



Gambar 3. Struktur vitamin D<sub>2</sub> dan vitamin D<sub>3</sub> (Daniel, 2015)

Terdapat tiga tahapan utama pada metabolisme vitamin D yaitu 25-hidroksilasi, 1 -hidroksilasi dan 24-hidroksilasi, yang semuanya dilakukan oleh enzim sitokrom P450 *mixed-function oksidase* (CYPs). Enzim ini terletak pada retikulum endoplasma (RE) (misalnya CYP2R1) atau di mitokondria (misalnya CYP27A1, CYP27B1 dan CYP24A1). Vitamin D<sub>3</sub>, apakah berasal dari sinar matahari maupun dari diet, memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. Vitamin D<sub>3</sub> mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25- hidroksikolekalsiferol (25 (OH) D<sub>3</sub>), sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D<sub>3</sub> kemudian dihidroksilasi oleh enzim 1 - hidroksilase (gen: CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), bentuk biologis aktif vitamin D. Dalam studi in vivo telah menunjukkan bahwa

katabolisme vitamin D dan metabolitnya kebanyakan terjadi di hati melalui berbagai enzim sitokrom P450 yang menghasilkan sejumlah katabolit 24-hidroksilase (gen: CYP24), sitokrom enzim P450 yang mengandung mitokondria, mengkatalisis beberapa tahap degradasi 1,25 (OH) 2D3 melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam calcitriolic. (Aneta,2014.Chistakos,2015)



Gambar 4. Jalur Metabolisme Vitamin D (Coussens, 2014)

### II.2.3. Kebutuhan Vitamin D harian

Menurut penelitian, anak Indonesia hanya mengonsumsi sedikit makanan yang kaya vitamin D. Telur yang kerap dikonsumsi ternyata hanya mengandung sedikit vitamin D. Makanan – makanan yang tinggi vitamin D seperti ikan tuna, sarden, mackerel, dan keju jarang dikonsumsi oleh anak Indonesia. Di sisi lain, adanya anjuran pantang susu sapi pada alergi susu sapi, rendahnya ketersediaan makanan yang difortifikasi

vitamin D, dan kurangnya asupan makanan yang mengandung lemak turut berperan dalam rendahnya kadar vitamin D di darah. Selain itu, ASI ternyata mengandung vitamin D dalam kadar yang rendah, sehingga pemberian ASI saja belum dapat mencukupi kebutuhan vitamin D harian pada anak (Yolanda, 2016).

Masalah defisiensi vitamin D merupakan masalah yang penting dalam pertumbuhan dan perkembangan anak, namun kesadaran masyarakat masih tergolong rendah. Beberapa hal yang dianjurkan untuk mengurangi angka defisiensi vitamin D antara lain: (Yolanda, 2016).

- Meningkatkan konsumsi makanan yang kaya vitamin D, yaitu ikan salmon, tuna, mackerel, keju, minyak ikan, jamur shiitake, dan sereal.
- Mendorong anak untuk lebih banyak bermain di luar serta menjemur bayi pada jam 10.00 – 15.00.
- Suplementasi vitamin D untuk bayi 0 – 12 bulan sebanyak 400 IU per hari, tanpa memandang jenis makanannya (ASI eksklusif atau tidak).
- Suplementasi vitamin D untuk anak >12 bulan, sebanyak 600 IU per hari, tanpa memandang jenis makanannya.
- Anak dengan riwayat defisiensi vitamin D yang disertai gejala harus diberikan suplementasi.
- Wanita hamil dan menyusui perlu mengkonsumsi vitamin D 600 IU per hari.

Untuk pengobatan rakhitis defisiensi vitamin D, American Academy of Pediatrics (AAP) merekomendasikan rejimen awal 2 hingga 3 bulan terapi vitamin D "dosis tinggi" yaitu 1000 unit setiap hari pada neonatus, 1000 hingga 5000 unit setiap hari pada bayi berusia 1 hingga 12 bulan, dan 5000 unit setiap hari pada pasien di atas 12 bulan. Meskipun bukti radiologis penyembuhan terjadi dalam 2 sampai 4 minggu pengobatan, pengobatan dosis besar (baik vitamin D3 atau D2) harus dilanjutkan selama 2 sampai 3 bulan.<sup>1</sup> Setelah konsentrasi kalsidiol yang cukup tercapai, dosis pemeliharaan 400 unit vitamin D setiap hari direkomendasikan pada semua kelompok umur. Dosis pemeliharaan yang lebih besar (800 unit per hari) dapat dipertimbangkan pada populasi berisiko berikut: bayi prematur, bayi dan anak-anak berkulit gelap, anak-anak yang tinggal di daerah dengan paparan sinar matahari terbatas (>37,5 ° lintang), pasien obesitas (karena penyerapan lemak vitamin D), dan mereka yang menggunakan obat-obatan yang diketahui membahayakan konsentrasi vitamin D. (Lee, 2013)

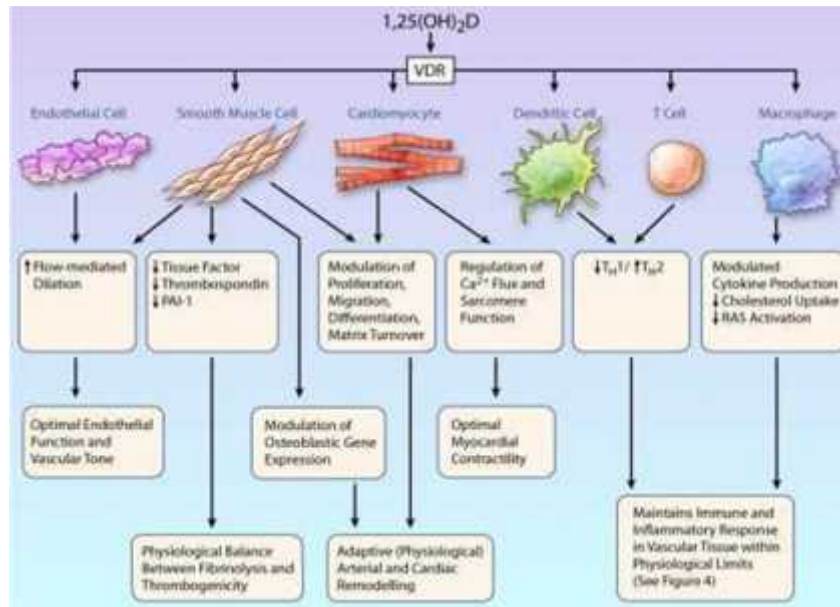
#### **II.2.4. Reseptor Vitamin D**

Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor hormon steroid yang mengikat  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. (Hollick, 2006) VDR mengikat  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  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. Selain itu, ada juga VDR pada membrane plasma yang memediasi kerja dari  $1,25\text{ (OH)}_2\text{D}_3$  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 kekebalan tubuh, termasuk diabetes mellitus tipe 1 (Dina, 2017)

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. (Dina, 2017) VDR dan CYP27B1 diekspresikan di jantung, yaitu di miosit dan fibroblas.  $1,25\text{(OH)}_2\text{D}_3$  dan analognya suppress marker untuk hipertrofi jantung, dan delesi VDR khususnya dari jantung menyebabkan hipertrofi. VDR dan CYP27B1 juga menyebabkan hipertensi melalui peningkatan produksi renin dari ginjal dan hati yang menyebabkan meningkatnya kadar Angiotensin II pada sirkulasi. Peningkatan reninangiotensin dapat menyebabkan akselerasi aterosklerosis. Defisiensi berat vitamin D pada

manusia berhubungan dengan kardiomiopati dan peningkatan penyakit kardiovaskuler (Szeto,2012, Dina, 2017)



Gambar 5. Efek Vitamin D pada berbagai organ target (Holick. 2006)

## II.2.5. Faktor yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D

Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar vitamin D yaitu (Tsiaras, 2011, Ernawati 2015, Zhang, 2010) :

### 1. Jenis Kelamin

Hasil penelitian Ernawati secara rinci menjelaskan bahwa kadar vitamin D menurut jenis kelamin menunjukkan anak laki-laki mempunyai kadar vitamin lebih tinggi dibandingkan kadar vitamin D anak perempuan dan perbedaan ini cukup bermakna. Hal ini disebabkan karena sumber utama vitamin D adalah dari paparan sinar matahari. Anak laki-laki lebih banyak main diluar rumah dibandingkan anak perempuan, sehingga anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D



lebih banyak. Vitamin D tidak hanya dapat dipenuhi dari makanan tetapi pemenuhan yang lebih efektif dari paparan sinar matahari.

## 2. Usia

Pada usia tua maka kadar 7- dehidrocholesterol di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan sinar matahari menurun. Asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun. Selain itu fungsi ginjal dalam memproduksi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  juga menurun.

## 3. Genetik

Pada populasi berkulit gelap, kadar melanin kulit sangat tinggi. Melanin akan mengabsorpsi radiasi elektromagnetik pada sinar ultraviolet dan dengan demikian bersaing dengan 7- dehydrocholesterol untuk mensintesis vitamin D. Populasi berkulit gelap paparan sinar matahari 20 kali lebih lama daripada populasi berkulit terang untuk menghasilkan vitamin D yang setara.

## 4. Penggunaan krim pelindung matahari (*suncream*).

*Suncream* bekerja dengan cara menyerap kemudian memendarkan sinar matahari yang mengenai kulit, sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D hingga 99%. Penggunaan pakaian yang menutup seluruh tubuh juga dapat menghambat sintesis vitamin D.

## 5. Musim dan letak lintang.

Musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan memiliki lapisan ozone yang lebih tebal sehingga paparan sinar ultraviolet tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.

#### 6. Obesitas

Anak yang mengalami obesitas memiliki risiko defisiensi vitamin D karena sel lemak mengikat vitamin D sehingga kadar vitamin D dalam sirkulasi menurun.

#### 7. Obat-obatan.

Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang (seperti fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), obat antituberkulosis (seperti tuberculosis) dapat menyebabkan defisiensi vitamin D dengan jalan meningkatkan proses katabolisme  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ .

#### 8. Penyakit ginjal kronis.

Penyakit ginjal kronik menyebabkan menurunnya fungsi *clearance* fosfat pada ginjal dan menyebabkan retensi fosfat. Keadaan hiperfosfatemia merupakan inhibitor poten terhadap aktivitas enzim 1-hidroksilase sehingga menyebabkan defisiensi vitamin D

#### 9. Penyakit Hati

Pada penyakit hati berat, terjadi malabsorpsi dan penurunan kapasitas hidroksilasi vitamin D sehingga menyebabkan defisiensi vitamin D.

### **II.2.6. Hubungan Vitamin D dengan obesitas**

Studi klinis dan epidemiologi menunjukkan bahwa anak dengan obesitas memiliki kadar vitamin D yang rendah. Penelitian oleh Reyman *et al* pada tahun 2014 didapatkan bahwa defisiensi vitamin D terjadi pada 56% anak obes dibandingkan 16% pada anak sehat. Rendahnya kadar

vitamin D ( $25(\text{OH})\text{D}_3$ ) serum diakibatkan karena malabsorpsi vitamin D atau sekuestrasi  $25(\text{OH})\text{D}_3$  dalam jaringan lunak, peningkatan basal metabolik dan gaya hidup anak obes yang cenderung kurang menyukai aktivitas di luar rumah serta kurangnya paparan sinar matahari. Hal ini menyebabkan bioavailabilitas vitamin D menurun dan kadar  $25(\text{OH})\text{D}$  serum terdeteksi rendah dalam darah (Alaklabi, 2018).

Insufisiensi vitamin D dan akumulasi lemak yang berlebihan memiliki efek yang saling negatif satu sama lain sebagai hasil dari efek metabolik yang berlebihan, gangguan enzimatik dengan latar belakang penurunan aktivitas alfa hidroksilase, enzim untuk biotransformasi kalsiferol pada sel hati bioavailabilitas vitamin D (Irina, 2019).

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak dan tersimpan dalam jaringan adiposa dan dapat mengalami sekuestrasi dalam jaringan adiposa. Sekuestrasi berarti vitamin D yang dikonsumsi baik secara oral maupun disintesis melalui kulit terikat erat pada deposit lemak sehingga mengurangi pelepasan vitamin D dalam sirkulasi. Hal ini berakibat pada rendahnya kadar  $25(\text{OH})\text{D}$  serum. Bertambahnya luas permukaan tubuh pula pada obesitas, tidak mempengaruhi jumlah prekursor vitamin D di kulit yang dapat menyebabkan perbedaan jumlah 7-dehydrocholesterol di kulit pada individu obes dan non obes karena paparan sinar matahari. (Savastano, et al 2017)

Obesitas menyebabkan ukuran tubuh dan simpanan lemak meningkat. Hal ini berkorelasi terbalik dengan kadar  $25(\text{OH})\text{D}$ . Korelasi ini

berkaitan dengan distribusi vitamin D dan kadar 25(OH)D dalam jaringan karena bertambahnya massa jaringan pada obesitas. Keadaan ini disebut sebagai pengenceran volumetrik vitamin D. Obesitas dapat menyebabkan berkurangnya kadar 25-hidroksilase CYP2J2 dan 1-hidroksilase CYP27B1, enzim yang berperan sebagai pengaktif vitamin D yang terdapat dalam jaringan adiposa. (Abbas, 2017)

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. (Wortsman et al, 2000)

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)<sub>2</sub>D 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 $\alpha$  hydroxilase di ginjal yang mana akan menurunkan pembentukan 1,25(OH) $_2$ D $_3$  dan menyebabkan defisiensi vitamin D. (Abbas, 2017)

Steatosis hati pada subjek obesitas dapat menghasilkan sintesis yang rendah 25(OH)D $_3$  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).

Pada obesitas, vitamin D mempengaruhi sekresi insulin, sensitivitas jaringan terhadap insulin, dan inflamasi sistemik. Efek langsung dan efek parakrin vitamin D menyebabkan aktivasi VDR di sel beta pankreas,

ekspresi CYP27B1 dan sintesis lokal  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Sekresi insulin dan sensitivitas jaringan terhadap insulin merupakan mekanisme yang tergantung pada  $\text{Ca}^{2+}$ , sementara vitamin D mengatur konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intraseluler dan perjalanan  $\text{Ca}^{2+}$  melewati membran. Selain itu, vitamin D mempengaruhi secara positif ekspresi reseptor insulin di sel perifer dan melawan respon imun sistemik dengan cara memodulasi ekspresi dan aktivitas sitokin. Sehingga, pengaruh jaringan lemak terhadap metabolisme vitamin D, di satu sisi, dan peran patologis mekanisme perkembangan obesitas, di sisi lainnya, adalah saling berkaitan erat dan mewakili proses mutualisme. (Irina, 2019).

Pada jaringan lemak, vitamin D menetralkan *gluconeogenesis*, meningkatkan konsentrasi HDL, meningkatkan perubahan pada profil adipokin, dan meningkatkan kadar leptin. Terhadap efek *immunoregulatory*, vitamin D memodulasi respon imun di adiposit dengan mengubah konsentrasi dan sekresi profil adipokin, menghambat sintesis adiponectin dan meningkatkan sintesis leptin. Vitamin D menetralkan efek inflamasi sistemik dengan melindungi sel beta pankreas dari apoptosis akibat sitokin dengan cara mempengaruhi ekspresi dan aktivitas sitokin. Efek timbal balik dari insufisiensi vitamin D dan obesitas adalah spesifik seperti dijelaskan diatas, namun juga meningkatkan risiko dislipidemia, meningkatkan tekanan darah sistolik sehingga anak obeitas memiliki peningkatan risiko terjadinya aterosklerosis di usia muda (Irina, 2019).

Status klinis vitamin D biasanya dinilai dengan pengukuran kadar serum 25(OH)D<sub>3</sub>, dengan waktu paruh antara 15-50 hari. Vitamin D dikatakan normal bila kadar 25(OH)D<sub>3</sub> berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat bila kadar 25(OH)D<sub>3</sub> < 12,5 nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar 25(OH)D<sub>3</sub> < 37,5 nmol/L (15 ng/mL), dan insufisiensi bila kadar 25(OH)D<sub>3</sub> 37,5-50 nmol/L (15-20 ng/mL). Mengingat bahwa kadar optimal 25(OH)D<sub>3</sub> 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 ( Kurniasih, 2017)

### **II.3. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1)**

VCAM-1 merupakan kelompok imunoglobulin molekul adhesi yang merupakan reseptor protein dengan berat molekul 100-110 kiloDalton dan terdiri atas 715 asam amino. (Anggayasti, 2013). VCAM-1 merupakan kelompok imunoglobulin molekul adhesi yang merupakan reseptor protein dengan berat molekul 100-110 kilo Dalton dan terdiri atas 715 asam amino. VCAM-1 diekspresikan oleh sel endothel pembuluh darah setelah adanya stimulasi oleh sitokin seperti IL-1, TNF- $\alpha$ , dan IL-4. gen VCAM-1 berlokasi di kromosom 1 p32-p31 dan memiliki 9 exon dan 8 intron. Ekspresi VCAM meningkat dengan aktivasi TNF- $\alpha$  dan IL-6 pada adiposit (Gyeong 2017) Secara normal VCAM-1 didapatkan dengan kadar yang rendah pada sirkulasi tubuh dan dapat diperiksa melalui cairan sendi, darah, atau cairan serebrospinal (Anggayasti,2013)

Jenis Makanan yang dikonsumsi dapat mempengaruhi kadar VCAM-1. Studi oleh Marchesi S et al 2003 dan Ceriello Et Al 2004, menunjukkan bahwa kadar adhesi molekul (VCAM-1, ICAM-1) meningkat setelah pemberian diet tinggi lemak. Studi yang lain membandingkan kadar 2 jam dan 4 jam postprandial VCAM-1 dan ICAM-1 pada setelah diet tinggi lemak dan diet tinggi karbohidrat pada subjek diabetik dan non diabetik. Pada studi ini didapatkan hasil peningkatan kadar VCAM-1 dan ICAM-1 pada diet tinggi lemak pada subjek non diabetik (Nappo F et al, 2002). Studi lainnya menunjukkan bahwa pengurangan ekspresi sVCAM-1 pada pasien dislipidemia setelah diet yang diperkaya dengan Walnut yang kaya akan asam linolenat (omega 3) mungkin terutama disebabkan oleh efek asam linolenat yang dapat mencegah inflamasi dan aktivasi endothelial dengan menurunkan produksi basal hydrogen peroksida sebagai hasil dari interaksinya dengan *reactive oxygen species*. Walnut merupakan sumber vitamin E, yang juga dapat mengurangi ekspresi sICAM-1 dan sVCAM-1 (Canales A, 2011).

Konsentrasi plasma VCAM-1 ditemukan lebih tinggi pada pasien lanjut usia yang sakit kritis. Studi ini menunjukkan bahwa pasien lanjut usia lebih rentan daripada pasien yang lebih muda terhadap aktivasi molekul adhesi atau bahkan kerusakan endotelium. Namun studi lebih lanjut perlu dilakukan untuk menentukan kepentingan prognostik dan untuk menentukan peran molekul adhesi terlarut, terutama pada pasien dengan usia yang lebih tua (Boldt,1997). Penelitian lain menunjukkan



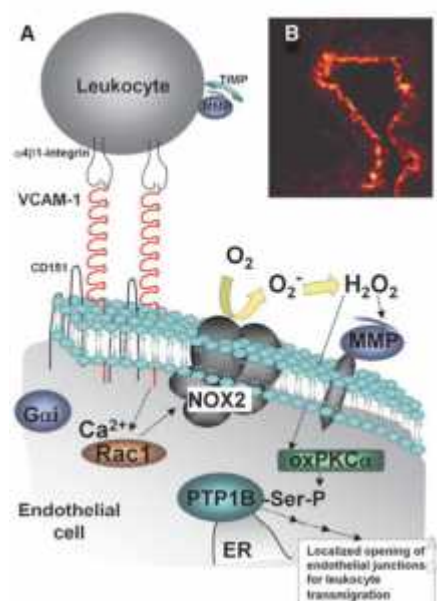
bahwa tingkat ICAM-1 dan VCAM-1 yang bersirkulasi dipengaruhi oleh usia yang tidak bergantung pada faktor risiko kardiovaskular lainnya. Periode sekitar pubertas (usia 14 tahun) mungkin berhubungan dengan peningkatan risiko aterogenik (Abdul Wahab N, 2009).

Pada aterogenesis VCAM-1 berperan dalam proses migrasi monosit sehingga terjadilah penempelan monosit yang bersirkulasi ke dinding pembuluh darah. Pada prinsipnya VCAM-1 memfasilitasi proses penempelan leukosit ke sel endotel pembuluh darah, migrasi leukosit ke dalam tunika intima sehingga terjadi penumpukan leukosit pada dinding pembuluh darah. Hampir selalu dapat dipastikan VCAM -1 dapat ditemukan pada daerah yang terdapat plak aterosklerosis (Anggayasti, 2013)

VCAM-1 merupakan satu diantara antara mediator inflamasi yang terlibat dalam patogenesis obesitas. Ekspresi VCAM-1 meningkat oleh aktivasi TNF- dan IL-6 pada adiposit. VCAM-1 memiliki peran krusial terhadap perlekatan sel terhadap permukaan endotelial dan juga terhadap integritas dinding vaskuler ((Anggayasti, 2013).

Endotel merupakan lapisan tipis sel skuamos yang melapisi permukaan bagian dalam pembuluh darah dan pembuluh limfe, yang membatasi darah sirkulasi dengan sisa pembuluh darah. Disfungsi endotelial (EDF) merupakan keadaan ketidakseimbangan vasodilatasi dan vasokonstriksi atau berkurangnya ketersediaan nitrit oksida (NO). Disini NO bekerja sebagai vasodilator. Ketidakseimbangan ini menyebabkan

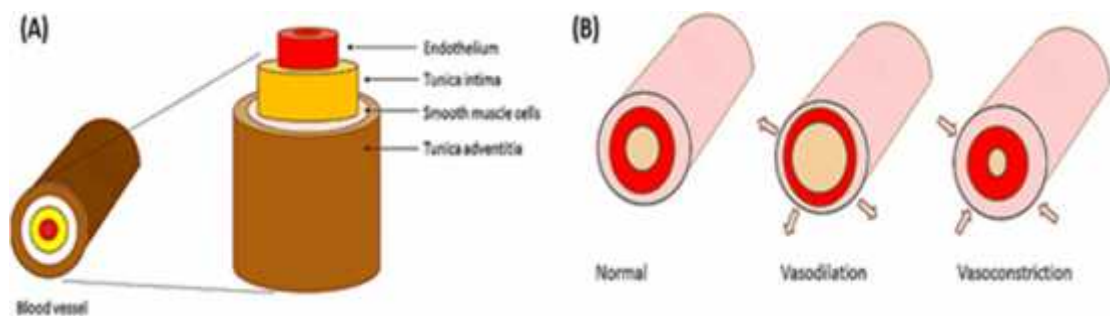
penurunan regulasi endothelial NO synthetase (eNOS), peningkatan regulasi reactive oxygen species (ROS), CRP, VCAM- dan lebih lanjut akan menyebabkan hilangnya kemampuan dilatasi endotel, pengentalan darah dan pembentukan plak. Selain itu, ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler lainnya di kemudian hari. Disfungsi endotelial dapat didiagnosis melalui metode gold standar yaitu angiografi dengan injeksi *acetylcholine*, dengan *Flow Mediated Dilatation*, atau melalui pengukuran marker disfungsi endotel yaitu VCAM-1, intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1), E-selektin dan CRP dalam darah (Khemlal, 2017).



Gambar 6. Transduksi signal VCAM-1 (Mills, 2011)

Aterosklerosis adalah proses pengerasan arteri, dimana terbentuk plak di permukaan dalam arteri. Plak terbuat dari kolesterol, substansi lemak, produk buangan sel, kalsium dan fibrin. Plak dapat menghambat

aliran darah melalui arteri jantung dan menyebabkan serangan jantung atau *stroke*. Disfungsi endotel adalah pananda awal aterosklerosis. Di Meksiko, sekitar 29,8 % anak mengalami disfungsi endotel (Khemlal, 2017).

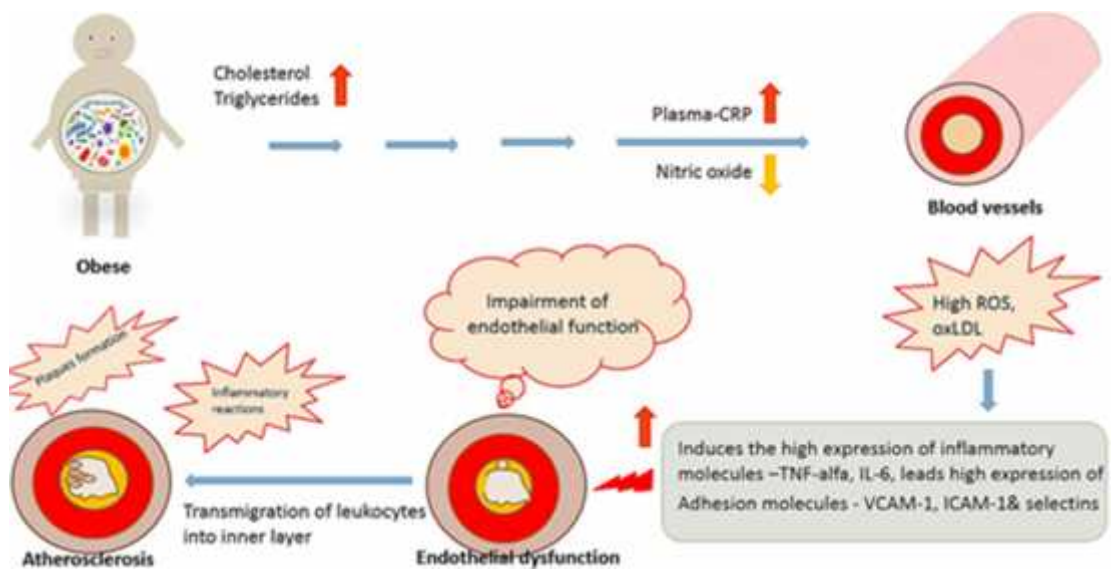


Gambar 7.(a) struktur pembuluh darah, (b) fungsi normal pembuluh darah (Khemlal 2017)

Aterosklerosis dapat disebabkan oleh stres pada endotelium seperti penuaan, tekanan darah tinggi arteri sistemik, hiperkolesterolemia, Diabetes, hipertensi, dan obesitas. Salah satu dari faktor-faktor ini dapat merusak endotelium dan merangsang sekresi sitokin proinflamasi primer, seperti Interleukin-1 (IL-1) dan Tumor Necrosis Factor- (TNF- ). Sitokin ini meningkatkan ekspresi molekul adhesi seperti ICAM-1, VCAM-1 dan P-, E-, dan L-selektin (Gyeong, 2016).

Obesitas dikaitkan dengan tingginya kadar kolesterol, trigliserida dalam jaringan adiposa yang menginduksi banyak molekul proinflamasi seperti TNF- , IL-6, leptin, Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), angiotensin-II, resistin dan CRP, Monocytes Chemoattractant Protein-1 (MCP-1). Molekul-molekul ini dapat menyebabkan inflamasi pembuluh darah. Obesitas juga dikaitkan dengan kadar CRP plasma yang tinggi

yang secara langsung mencerminkan tingginya lemak tubuh. Angiotensin-II dapat merangsang produksi ROS yang dapat mengoksidasi Low-Density Lipoprotein (LDL). CRP, ROS, dan Low-Density Lipoprotein (oxLDL) tingkat tinggi yang teroksidasi ini mengurangi ketersediaan oksida nitrat intraseluler. Selain itu, mereka meningkatkan ekspresi molekul adhesi juga. Molekul adhesi ini - VCAM-1, ICAM-1 dan E-selectin membantu adhesi leukosit darah seperti monosit, sel T, sel dendritik dan sel mast ke lapisan endotelium. Selanjutnya, leukosit berpindah ke lapisan dalam endotelium yang disebut tunica intima di mana monosit dikonversi menjadi makrofag; bersama dengan leukosit yang tersisa berpartisipasi dalam reaksi imun inflamasi yang membuat plak. Reaksi-reaksi ini menyebabkan penurunan fungsi endotel, yang kemudian dapat muncul sebagai aterosklerosis (gambar 8)



Gambar 8. Gambaran mekanisme hubungan antara disfungsi endotel, aterosklerosis dan obesitas (Khemlal, 2017)

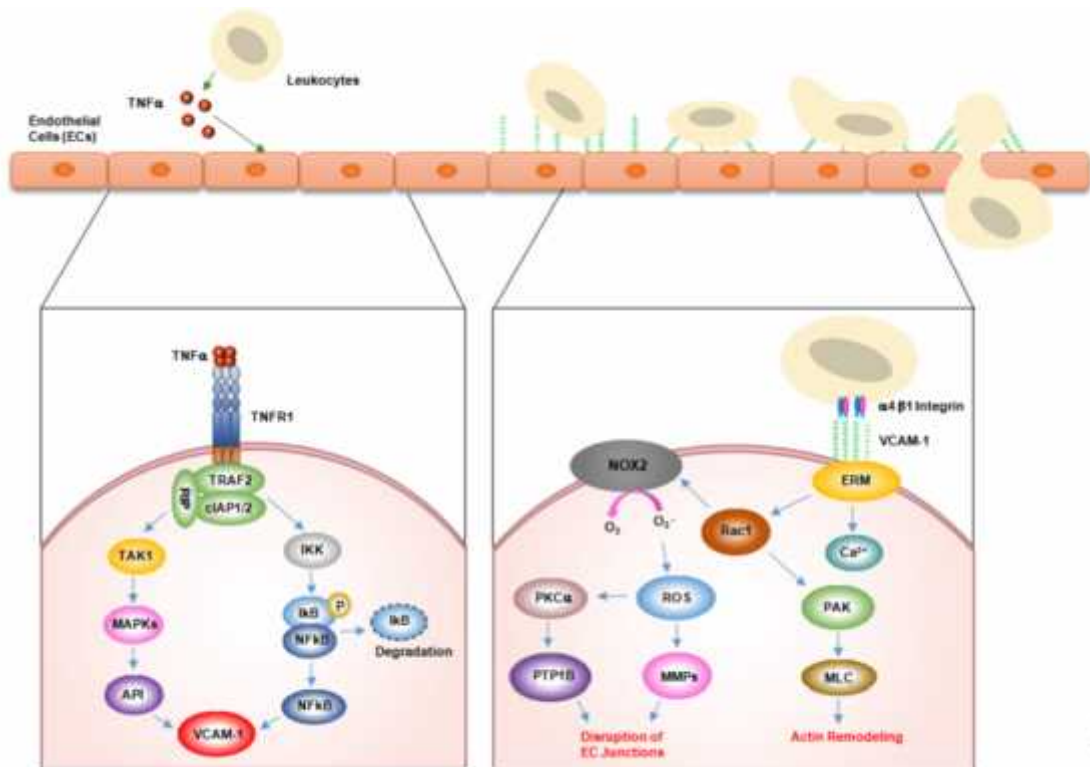
#### **II.4. Hubungan Vitamin D, Obesitas dan VCAM-1**

Indeks massa tubuh (BMI) yang lebih tinggi mengarah pada kadar 25(OH)D yang lebih rendah, kemungkinan melalui sekuestrasi vitamin D dalam jaringan adiposa, kekurangan 25 (OH) D adalah endemik pada obesitas anak. Untuk menyelidiki konsekuensi defisiensi 25 (OH) D, Penelitian menunjukkan, 61% anak-anak obesitas menunjukkan insufisiensi 25 (OH) D, dengan 9% mengalami defisiensi dari anak-anak obes di Amerika Serikat (Kumar, 2009)

Obesitas diketahui sebagai suatu keadaan inflamasi kronik, dan proses inflamasi kronik ini diketahui sebagai tahap pertama dari perkembangan komorbiditas terkait obesitas seperti penyakit kardiovaskuler. VCAM-1 meningkat pada sel endotel sebagai respon terhadap aktivasi inflamasi dan memediasi perlekatan leukosit melalui interaksi dengan ligan integrin yang terekspresi pada membran leukosit dan neutrofil teraktivasi (Gyeong Im Yu, 2017)

Penelitian menunjukkan efek perlindungan 1,25-dihydroxyvitamin D3 pada ekspresi aktivitas proatherogenik dan penanda perkembangan dalam sel endotel di bawah kondisi proinflamasi dalam model sel endotel in vitro. Ditemukan bahwa 1,25-dihydroxyvitamin D3 memiliki anti-inflamasi dan antiatherosclerotic dengan secara langsung melemahkan aktivitas setelah kontak platelet-endotel dan dengan menurunkan regulasi reseptor sel endotel proatherogenik VCAM-1. Hasil in vitro ini mendukung pengamatan klinis di mana defisiensi vitamin D telah diidentifikasi sebagai

faktor risiko kardiovaskular tambahan pada manusia, dengan peningkatan yang luar biasa dalam morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. Studi pada penanda inflamasi melaporkan bahwa interleukin-6 proatherogenik dan tumor necrosis factor- $\alpha$  ditekan oleh calcitriol, sedangkan interleukin-10 anti-inflamasi diregulasi. Dilaporkan oleh Martinesi et al. bahwa kadar VCAM-1 yang diinduksi oleh tumor necrosis factor- (TNF ) menurun secara signifikan setelah inkubasi sel endotel vena umbilicus manusia dengan 25-dihydroxyvitamin D3 (Ksenija, 2010).



Gambar 9. Mekanisme adhesi Leukosit yang di mediasi VCAM-1 dan migrasi transendotelial melintasi sel endotel (Kong, 2018)

Obesitas dan defisiensi vitamin D menyebabkan inflamasi kronik yang merangsang pengeluaran sitokin-sitokin proinflamasi, salah satunya

adalah TNF yang akan secara spesifik terikat pada reseptor TNF1 (TNFR1) yaitu suatu protein transmembran yang diekspresikan di hampir seluruh sel. Ikatan antara TNF dengan TNFR1 akan menginduksi beberapa jalur signal intraselular. Bagian intraselular dari TNFR1 dengan cepat akan membentuk kompleks dengan TNF receptor associated factor 2 (TNFR2), receptor interacting protein 1 (RIP), dan cellular inhibitor of apoptosis proteins (cIAP1/2). Kemudian, kompleks ini akan menstimulasi kompleks sinyal transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1 (TAK1) dan kompleks sinyal inhibitor of  $\kappa$  kinase (IKK) yang kemudian akan mengaktifkan gen target NF $\kappa$ B dan AP1, yaitu VCAM-1. VCAM-1 secara langsung akan berinteraksi dengan integrin  $\alpha_4\beta_1$  pada leukosit. Interaksi ini akan mengaktifasi pengeluaran kalsium dan Rac1 yang akan mengaktifkan nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase 2 (NOX2), yang menyebabkan pembentukan reactive oxygen species (ROS). ROS ini akan menyebabkan aktivasi matrix metalloproteinase dan protein kinase C (PKC). PKC yang telah teraktivasi akan meningkatkan fosforilasi protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) pada retikulum endoplasma. PTP1B ini dibutuhkan oleh leukosit untuk proses migrasi transeluler. VCAM-1 juga menstimulasi remodeling actin melalui jalur p21 activated protein kinase (PAK) menjadi myosin light chain (MLC). Pada akhirnya, transduksi sinyal ini menyebabkan terbentuknya jarak dan melemahnya hubungan antara sel endotel yang

memudahkan migrasi transendotelial leukosit pada kondisi inflamasi yang dapat memulai suatu proses atherosclerosis. (gambar 6 ) (Kong, 2018).

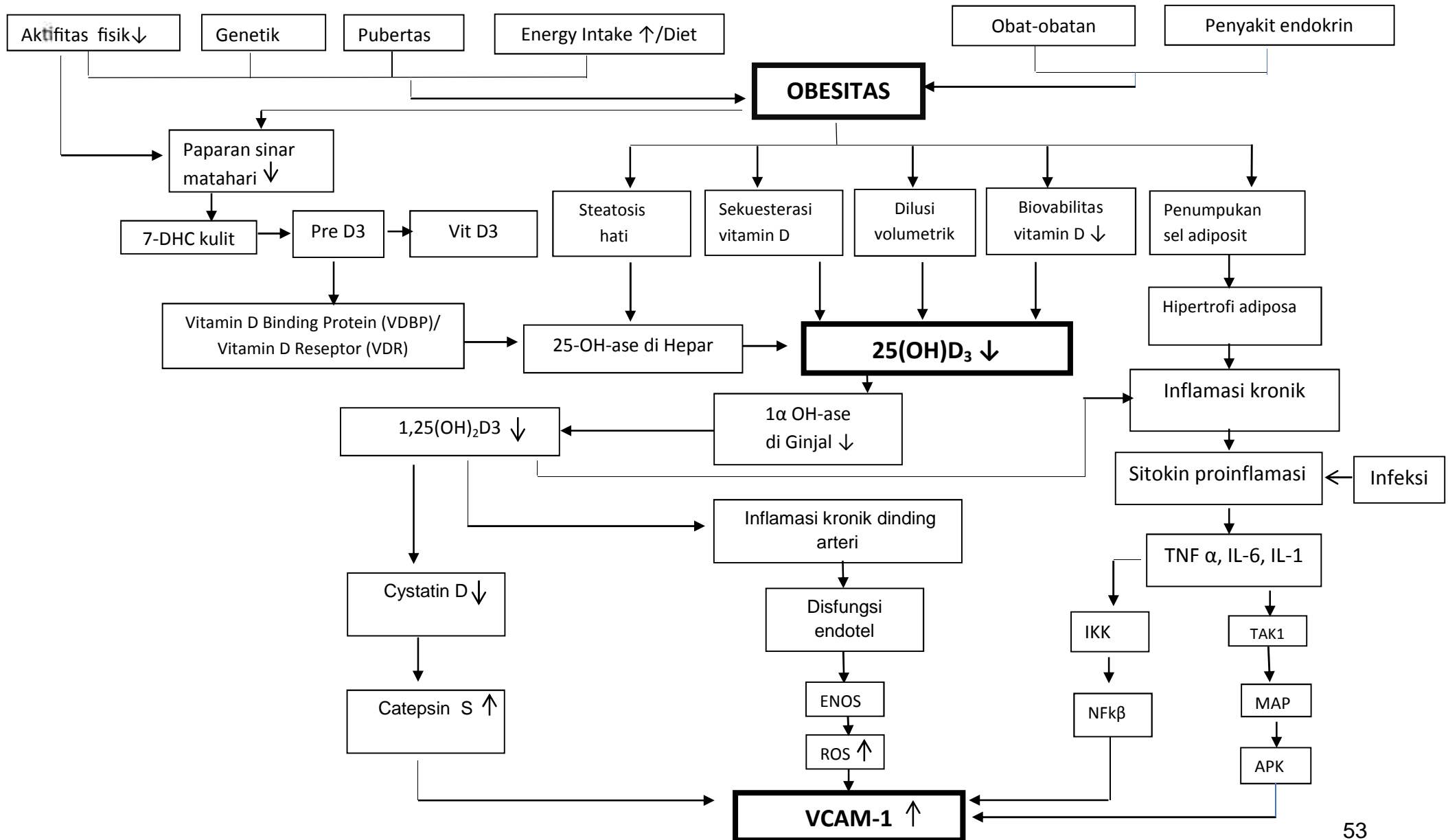
Vitamin D memiliki efek anti inflamasi dan potensi anti sclerosis dengan cara mengurangi reseptor sel endothelial proatherogenic yaitu VCAM-1 dan matrix metalloproteinase (Ksenija, 2011). Penelitian in vitro menemukan berbagai efek vitamin D pada sitem kardiovaskuler. Mekanisme aksi vitamin D dimediasi dengan ditemukannya reseptor vitamin D pada jaringan miokardial dan pembuluh darah system kardiovaskuler (Ksenija, 2011).

Defisiensi vitamin D pada anak obes menyebabkan kondisi inflamasi kronik yang secara spesifik direfleksikan dengan peningkatan kadar *cathepsin S*, *Chemarin* dan VCAM-1. Vitamin D dapat menginduksi ekspresi *Cystatin D*, yang merupakan suatu inhibitor berafinitas tinggi terhadap *cathepsin S*. Sehingga defisiensi vitamin D dapat meningkatkan aktivitas *cathepsin S* pada anak obes dengan cara mengurangi ekspresi *cystatin D* kemudian dapat meningkatkan ekspresi VCAM-1 pada sel endotel. Oleh karena itu, tingginya kadar *cathepsin S* pada anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D menggambarkan aktivasi jalur proinflamasi dan jalur atherogenik yang dapat dicegah dengan suplementasi vitamin D. (Reyman, 2014). Sejalan dengan itu, vitamin D dapat melemahkan ekspresi VCAM-1 pada sel endotel manusia (Ksenija, 2011). Ditemukan banyak ekspresi dari VCAM-1 pada plak aterosklerosis, memiliki peran kunci pada adhesi sel leukosit serta berkontribusi pad

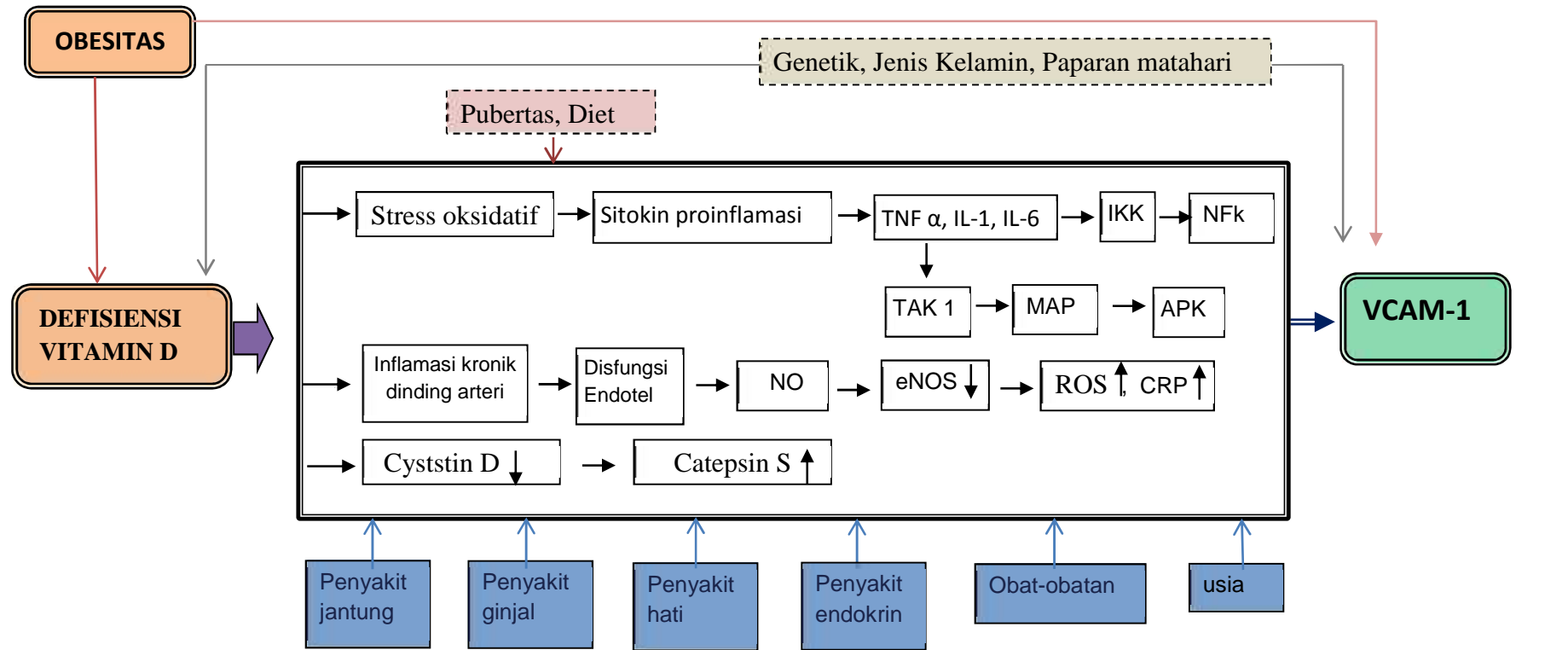


progresivitas lesi aterosklerosis (Cybulsky, 2001). Oleh karena itu, tingginya kadar VCAM-1 dapat menggambarkan jalur atherogenik dan pro inflamatori yang dapat dicegah dengan pemberian suplementasi vitamin D. (Reyman, 2014)

## II. 5. Kerangka Teori



### BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :

