

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR*
(*VEGF*) DAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES**

***CORRELATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
(VEGF) AND VITAMIN D LEVELS IN OBESE CHILDREN***

NUSYAMSUDDIN

C105181003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)

PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

**HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH*
FACTOR (VEGF) DAN 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
NURSYAMSUDDIN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR

**HUBUNGAN KADAR VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH
FACTOR (VEGF) DAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES**

Disusun dan diajukan oleh:

NURSYAMSUDDIN
NIM: C105181003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 13 Juni 2023
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, SpA(K)
NIP. 19581005 198502 1 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,

Dr.dr.St. Aizah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)
NIP. 19740821 200812 2 002



Prof.Dr.dr. Haerani Rasvid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nursyamsuddin
Nomor Mahasiswa : C 105 181 003
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, Juli 2023

Yang menyatakan,



Nursyamsuddin

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) 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**, dan **Dr. dr. Idham Jaya Ganda, Sp.A(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi penelitian yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga 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, **Prof. Dr. dr. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K)**, **Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)**, dan **dr. Bahrul Fikri, M.Kes, Sp.A, Ph.D.**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf

pengajar (supervisor) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.

4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak 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, **Mogana Abbas** dan **Nursamsi**, serta ibu mertua saya, **Hj. Andi Sanawiyah** yang senantiasa mendukung dalam do'a dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Untuk Istri saya, **dr. Andi Kapiyah Rachsan** dan anak-anak, **Andi Haidar Qana'ah**, **Andi Ammar**, **Andi Rumaisha Nadhifa** yang selalu mendo'akan, mendukung serta menyemangati dalam setiap proses pendidikan dari awal hingga akhir.
8. Seluruh 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 *Cikicikibumbum* 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, Juli 2023

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Nursyamsuddin', with a long horizontal stroke extending to the right.

Nursyamsuddin

HUBUNGAN KADAR *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)* DAN KADAR VITAMIN D PADA ANAK OBES

Nursyamsuddin Mogana, Aidah Juliaty A. Baso, Idham Jaya Ganda

Departemen Anak, Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo,
Makassar, Indonesia.

Pendahuluan : Prevalensi anak obes saat ini sudah pada tingkat yang mengkhawatirkan. Obesitas menjadi faktor risiko utama penyakit metabolik, degeneratif, kardiovaskuler dan keganasan serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas penyakit. Umumnya anak obes mengalami defisiensi vitamin D yang berdampak pada menurunnya fungsi dari sejumlah proses biologis penting seperti imunitas, vasoprotektif, antioksidan dan beberapa proses metabolisme tubuh yang lain. VEGF merupakan indikator substansial terhadap patofisiologi suatu penyakit. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes.

Metode : Desain penelitian *cross sectional* yang dilakukan pada periode Februari 2023 hingga April 2023. Subjek adalah siswa SMP dan SMA sosio ekonomi menengah keatas, 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. Kadar VEGF diperiksa pada kedua kelompok tersebut dan dilakukan analisa data.

Hasil : Terdapat perbedaan bermakna kadar VEGF pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan nilai $p=0,001$ ($p<0,05$), OR 4,643 (95% CI 1,878-11,478). Terdapat korelasi yang lemah antara kadar vitamin D dan kadar VEGF pada anak obes dengan nilai $r = -0,357$ dengan nilai $p=0,000$ ($p< 0,05$). Hubungan bermakna didapatkan pada kelompok defisiensi vitamin D terhadap *cut off point* kadar VEGF ($\geq 165,705$ pg/mL) dibandingkan subjek obes tanpa defisiensi vitamin D dengan nilai $p=0,000$ ($p<0,05$), OR 4,684 (95% CI 1,971-11,131).

Kesimpulan : Anak obes dengan defisiensi vitamin memiliki risiko untuk mengalami peningkatan kadar VEGF sebesar 4,643 kali.

Kata kunci : VEGF, defisiensi Vitamin D, anak obes.

CORRELATION OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) AND VITAMIN D LEVELS IN OBESE CHILDREN

Nursyamsuddin Mogana, Aidah Juliaty A. Baso, Idham Jaya Ganda

Department of Pediatric, Hasanuddin University, Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia.

Introduction : The prevalence of obese children is already at an alarming level. Obesity is a major risk factor for metabolic, degenerative, cardiovascular and malignant diseases and increases disease morbidity and mortality. Generally, obese children experience vitamin D deficiency which has an impact on decreasing the function of a number of important biological processes such as immunity, vasoprotective, antioxidants and several other metabolic processes of the body. VEGF is a substantial indicator of the pathophysiology of a disease. The purpose of this study was to determine the relationship between VEGF levels and vitamin D levels in obese children.

Method: Cross-sectional *research design* conducted in the period February 2023 to April 2023. The subjects were middle and upper socioeconomic junior and senior high school students, in the city of Makassar, aged 11 to 17 years who met the criteria for obesity. The study samples were divided into two groups, namely the group of obese children with vitamin D deficiency and the group of obese children without vitamin D deficiency.

Results: There was a significant difference in VEGF levels in obese children with vitamin D deficiency with p values = 0.001 ($p < 0.05$), OR 4.643 (95% CI 1.878-11.478). There was a weak correlation between vitamin D levels and VEGF levels in obese children with $r = -0.357$ with $p = 0.000$ ($p < 0.05$). A significant relationship was obtained in the vitamin D deficiency group to *the cut off point* of VEGF levels (≥ 165.705 pg/mL) compared to obese subjects without vitamin D deficiency with p values = 0.000 ($p < 0.05$), OR 4.684 (95% CI 1.971-11.131).

Conclusion: Obese children with vitamin deficiency have a risk of experiencing an increase in VEGF levels by 4,643 times.

Keywords: VEGF, Vitamin D deficiency, obese children

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERTANYAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR SINGKATAN	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
I.1 Latar Belakang Masalah	1
I.2 Rumusan Masalah.....	6
I.3 Tujuan Penelitian.....	6
I.3.1 Tujuan Umum.....	6
I.3.2 Tujuan Khusus.....	6
I.4 Hipotesis Penelitian.....	7
I.5 Manfaat Penelitian.....	7

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	8
II.1. Obesitas.....	8
II.1.1 Definisi	8
II.1.2 Kriteria Obesitas	8
II.1.3 Epidemiologi.....	10
II.1.4 Etiologi dan Patogenesis Obesitas	11
II.1.5 Klasifikasi Obesitas.....	14
II.1.6 Gejala Klinis Obesitas.....	15
II.1.7 Dampak Obesitas	15
II.2 Vitamin D.....	17
II.2.1 Sumber Vitamin D	17
II.2.2 Metabolisme Vitamin D.....	18
II.2.3 Reseptor Vitamin D	19
II.2.4 Fungsi Vitamin D.....	20
II.2.5 Defisiensi Vitamin D	21
II.2.6 Prevalensi defisiensi vitamin D.....	22
II.2.7 Etiologi Defisiensi Vitamin D.....	22
II.2.8 Defisiensi Vitamin D pada Obesitas	24
II.3 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).....	27
II.3.1 Peran Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)	27
II.3.2 Hubungan VEGF, Vitamin D dan Obesitas	30
II.4 Kerangka Teori.....	32
BAB III. KERANGKA KONSEP	33

BAB IV. METODE PENELITIAN.....	34
IV.1.Desain Penelitian	34
IV.2.Tempat dan Waktu Penelitian	34
IV.3. Populasi Penelitian	34
IV.3.1 Populasi Target.....	34
IV.3.2 Populasi Terjangkau	34
IV.4. Sampel dan Cara pengambilan Sampel	34
IV.4.1 Pemilihan Sampel.....	35
IV.4.2 Perkiraan Besar Sampel.....	36
IV.4.3 Cara Pengambilan Sampel.....	37
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
II.5.1 Kriteria Inklusi	42
II.5.2 Kriteria Eksklusi	42
IV.6. Izin penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	42
IV.7. Cara kerja	42
IV.7.1. Alokasi subyek	42
IV.7.2. Cara Penelitian	43
IV.7.3. Prosedur Penelitian.....	44
IV.7.4. Alur Penelitian	46
IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel.....	47
IV.8.1. Identifikasi Variabel	47
IV.8.2. Klasifikasi Variabel	47
IV.8.2.1 Berdasarkan Jenis Data dan Skala Pengukuran.....	47

IV.8.2.2 Berdasarkan Peran atau Fungsi Kedudukannya	47
IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	47
IV.9.1. Definisi Operasional	47
IV.9.2. Kriteria Objektif	50
IV.10. Pengolahan dan Analisis Data	50
IV.10.1. Analisis Karakteristik Sampel	50
IV.10.2. Analisis Bivariat	50
IV.11. Penilaian Hasil Uji Hipotesis.....	52
BAB V. HASIL PENELITIAN	53
V.1. Jumlah Sampel	53
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian.....	55
V.2.1. Hubungan Demografi dengan kelompok status vitamin D dan kadar VEGF.....	55
V.3. Perbandingan antara vitamin D dan VEGF.....	57
V.4. Penentuan nilai titik potong (Cut-off point) kadar VEGF pada Anak Obes	60
BAB VI. PEMBAHASAN	65
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	72
VII.1. Kesimpulan.....	72
VII.2. Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA	74
LAMPIRAN	79

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH) ₂ D	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
25(OH)D	: 25-hidroksikolekalsiferol
AACR	: <i>American Association for Cancer Research</i>
AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
Alpha-MSH	: <i>Alpha-Melanocyte Stimulating Hormone</i>
BB	: Berat Badan
BMI	: <i>Body Mass Indeks</i>
CC	: <i>Cubicle Centimeters</i>
CDC	: <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CYP24	: Sitokrom P24
CYP27B1	: Sitokrom P27B1
CYP2J2	: Sitokrom P2J2
CRP	: <i>C reactive protein</i>
DEXA	: <i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
Dkk	: dan kawan-kawan
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
ECE	: <i>Endothelin Converting Enzyme</i>
EDTA	: <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FGF23	: <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>

HIF-1	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1</i>
IDAI	: ikatan Dokter Anak Indonesia
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IR	: <i>Insulin Resistance</i>
kD	: KiloDalton
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
MCP-1	: <i>monocyte chemoattractant protein-1</i>
MC4R	: <i>Melanocortin reseptor-4</i>
MMP-9	: <i>Matrix Metalloproteinase Tipe 9</i>
NASH	: <i>Non alcoholic steatohepatitis</i>
NCHS	: <i>National Center for Health Statistics</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PCI	: <i>Prohormone Convertase-1</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Spesies</i>
SEANUTS	: <i>South East Asia Nutrition Survey</i>
SUSENAS	: Survei Sosial Ekonomi Nasional
SMA	: Sekolah Menengah Atas

SMP	: Sekolah Menengah Pertama
TB	: Tinggi Badan
TD	: Tekanan Darah
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
USG	: Ultrasonografi
UVB	: Ultraviolet B
VDR	: Vitamin D Receptor
VSMC	: <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VPF	: <i>Vascular Permeability Factor</i>
WHR	: <i>Waist-to-Hip-Circumference Ratio</i>
WHO	: <i>The World Health Organization</i>
WITA	: Waktu Indonesia Tengah

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Metabolisme Vitamin D	19
2. Reseptor Vitamin D pada membran sel	20
3. Efek vitamin D pada berbagai organ target	20
4. Peran VEGF pada sel endotel	28
5. Alur Penelitian	54
6. Sebaran sampel antara kadar vitamin D dengan kadar VEGF	59
7. Kurva titik potong (<i>cut-off point</i>) kadar VEGF pada anak obes	63
8. <i>Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve</i>	63

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman	
1.	Karakteristik Obesitas Idiopatik dan Endogen	14
2.	Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion	37
3.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	38
4.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII	38
5.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII	38
6.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII	39
7.	Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX	39
8.	Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX	39
9.	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I	40
10.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I	40
11.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II	40
12.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II	41
13.	Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III	41
14.	Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III	41
15.	Karakteristik sampel penelitian	55
16.	Hubungan demografi dengan status vitamin D	56
17.	Hubungan Demografi dengan status VEGF	56
18.	Perbandingan status VEGF dengan status vitamin D	58
19.	Perbandingan kadar VEGF dengan status vitamin D	58
20.	Analisa korelasi kadar VEGF dengan kadar vitamin D	59
21.	Nilai titik potong (<i>cut-off point</i>) sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar VEGF.	60
22.	Hubungan Defisiensi Vitamin D dengan kadar VEGF pada Anak Obes Menggunakan <i>Cut-off</i> .	64

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan	79
2.	Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/Subjek Penelitian	81
3.	Rekomendasi Persetujuan Etik	83
4.	Prosedur Pengambilan Sampel	84
5.	Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis	87
6.	Data Dasar Subjek Penelitian	90

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang Masalah

Kelebihan zat gizi dikenal dengan *overweight* dan obesitas. Obesitas jarang sekali dibicarakan sebelum abad ke-20 karena di waktu itu sebagian besar penduduk dunia masih menderita kekurangan gizi. Memasuki abad ke-21, Obesitas menjadi salah satu tantangan masyarakat yang paling serius, masalah kesehatan utama dan dianggap sebagai penyakit epidemi yang masih terus meningkat di seluruh dunia, khususnya pada anak. (Masrul, 2018).

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. Obesitas mulai menjadi masalah kesehatan di Indonesia, terutama di kota-kota besar. Perkembangan teknologi dan media elektronik serta gaya hidup *sedentary* yang menyebabkan berkurangnya aktivitas fisik berakibat menurunnya keluaran energi, serta perilaku kehidupan modern merujuk pada pola makan tinggi kalori, tinggi lemak dan kolesterol berdampak meningkatkan risiko obesitas. Anak obes berisiko tinggi menjadi obes pada saat dewasa dan berpotensi mengalami penyakit metabolik maupun penyakit degeneratif di kemudian hari, salah satu diantaranya adalah penyakit kardiovaskular. (Sjarif D, 2014).

Peningkatan prevalensi anak obes sudah pada tingkat yang mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2014 jumlah anak obes di bawah 5 tahun, diperkirakan lebih dari 41-42 juta. (WHO, 2016). Hampir 35 juta di antaranya hidup di Negara berkembang. Prevalensi *overweight* dan obesitas pada seluruh dunia meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% pada tahun 2010. Tren ini diperkirakan akan mencapai 9,1% atau 60 juta, pada tahun 2020. Prevalensi dari anak dengan *overweight* dan obesitas di Afrika pada tahun 2010 berkisar 8,5% dan diperkirakan akan mencapai 12,7% pada tahun 2020. Prevalensi lebih rendah di Asia dibandingkan di Afrika (4,9% pada tahun 2010), tetapi jumlah anak yang terkena (18 juta) lebih tinggi pada Asia. (Onis M, 2010). Tingginya prevalensi *overweight* dan obesitas memiliki konsekuensi kesehatan yang serius, menjadi faktor risiko utama untuk penyakit seperti penyakit jantung, diabetes tipe 2, kanker,

metabolik, serta kelainan tulang. Penyakit-penyakit tersebut, sering disebut sebagai penyakit tidak menular (*Non Communicable diseases*), tidak hanya menyebabkan kematian dini tetapi juga morbiditas jangka panjang. Selain itu, *overweight* dan obesitas pada anak dikaitkan dengan penurunan kualitas hidup yang signifikan dan risiko mengalami intimidasi dan isolasi sosial. (Sjarif D, 2014).

Peningkatan prevalensi obesitas yang pesat, berdampak pada timbulnya gangguan dan konsekuensi kesehatan yang serius, obesitas berdampak terhadap biaya kesehatan baik yang langsung maupun yang tidak langsung. Diperkirakan di negara maju obesitas menghabiskan 2- 10% biaya kesehatan nasional masing-masing negara setiap tahun. Di negara berkembang bisa melebihi dari 10%. Karena besarnya dampak obesitas terhadap status kesehatan masyarakat baik berupa kesakitan, kecacatan dan kematian dini serta pengeluaran biaya kesehatan yang tinggi bagi keluarga dan Negara, persoalan obesitas dan berbagai penyakit yang menyertainya sudah merupakan permasalahan kesehatan yang mesti ditanggulangi secara komprehensif baik preventif, promotif dan kuratif. (Masrul, 2018)

Vitamin D merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat untuk tubuh. Status vitamin D dalam tubuh ditentukan berdasarkan kadar 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D). Hal ini disebabkan karena masa paruh 25(OH)D cukup panjang yaitu 2-3 minggu. Di samping itu 25(OH)D mudah diperiksa dan memiliki kadar paling tinggi diantara metabolit vitamin D lainnya serta memiliki korelasi yang kuat antara keadaan defisiensi 25(OH)D dengan gejala klinis. Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D ≤ 5 ng/mL, defisiensi bila kadar 25(OH)D ≤ 15 ng/mL, dan insufisiensi bila kadar 25(OH)D 15 – 20 ng/mL. (Sjarif D, 2014).

Kekurangan vitamin D, seperti yang ditunjukkan oleh konsentrasi serum 25(OH)D di bawah 20 ng/mL umumnya ditemukan pada anak obes. Dengan meningkatnya prevalensi obesitas di seluruh dunia, terutama pada anak-anak dan remaja, menjadi pusat perhatian dari perspektif kesehatan masyarakat saat ini. (Alfawaz, 2013). Penelitian Yose M. Pangestu dkk melaporkan 98% dari subjek obes mengalami kekurangan vitamin D, 64% mengalami defisiensi dan 34% mengalami insufisiensi. Di Amerika Serikat, Turner dkk melaporkan prevalensi

defisiensi vitamin D pada anak obes dan obes berat adalah 34% dan 49%. (Pangestu, 2015). *South East Asia Nutrition Survey* (SEANUTS) menggambarkan bahwa status vitamin D di Indonesia pada usia muda masih rendah, dengan prevalensi defisiensi vitamin D sekitar 44% baik di daerah pedesaan maupun perkotaan. (Sandjaja et al, 2013).

Bioavailabilitas vitamin D rendah pada subyek obes karena deposit atau sekuestrasi dalam jaringan lemak dan massa lemak tubuh yang lebih tinggi dikaitkan dengan risiko kekurangan vitamin D. Peningkatan jaringan lemak pada obesitas akan meningkatkan sekresi leptin yang selanjutnya akan menstimulasi *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF 23). FGF 23 akan menghambat sintesis enzim *1 α -hidroksilase* dengan konsekuensi gangguan produksi 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D). (Koszowska et al, 2014). Pengurangan aktivasi dan atau peningkatan katabolisme disebabkan *25-hidroksilase* dan *1 α -hidroksilase* terganggu pada obesitas. Mekanisme pengenceran volumetrik 25(OH)D pada volume jaringan yang lebih besar pada orang gemuk, sehingga jumlahnya didistribusikan ke dalam serum kurang. (Vanlint 2013). Jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas. (Peterson, 2015).

Berbagai tempat ekspresi VDR mendasari efek beragam vitamin D dan memberikan dasar mekanistik hubungan antara kekurangan vitamin D dan sejumlah gangguan, termasuk penyakit kardiovaskuler, diabetes (tipe 1 dan tipe 2), resistensi insulin dan sindrom metabolik. Peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler oleh defisiensi vitamin D dapat terjadi karena vitamin D dan metabolitnya beraksi pada sel otot polos vaskular (*vascular smooth muscle cell*, VSMC) sehingga mempengaruhi kontraktilitas, pertumbuhan, migrasi dan kalsifikasi vaskular. Vitamin D meregulasi ekspresi protein pada dinding vaskular seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *matrix metalloproteinase* tipe 9 (MMP-9), miosin, elastin dan kolagen tipe I sehingga kadar vitamin D yang cukup dikatakan dapat menurunkan aterosklerosis. Vitamin D mempengaruhi fungsi endotel diantaranya dengan mekanisme antioksidan/inhibisi peroksidasi lipid. (Kim et al, 2020).

Defisiensi vitamin D kronik dapat menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder. Defisiensi vitamin D menyebabkan >50% penurunan absorpsi kalsium di usus sehingga terjadi penurunan kalsium darah yang menyebabkan peningkatan Hormon Paratiroid (PTH). Peningkatan PTH menyebabkan mobilisasi kalsium dari tulang, peningkatan reabsorpsi kalsium pada tubuli ginjal dan peningkatan produksi 1,25(OH)₂D dari ginjal. Peningkatan PTH terjadi pada kadar 25(OH)D <30 ng/mL. Penurunan 25(OH)D dan peningkatan PTH akan meningkatkan risiko inflamasi dengan peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) dan interleukin-10. Sebaliknya, pemberian 1,25(OH)₂D pada defisiensi vitamin D menunjukkan penurunan CRP. (Sundari, 2018)

Vitamin D juga mempengaruhi proses yang berhubungan dengan sindroma metabolik dan diabetes mellitus tipe 2. Defisiensi vitamin D dapat menyebabkan gangguan fungsi sel B pankreas dan resistensi insulin. Pemberian vitamin D mengurangi resistensi insulin, memperbaiki sensitivitas pada insulin serta mengurangi kadar insulin puasa. (Irani, et.al 2017).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah mitogen yang sangat spesifik terhadap fungsi sel endotel vaskuler. Peranan VEGF sangat dominan dalam proses pembentukan pembuluh darah baru yang disebut sebagai angiogenesis, baik angiogenesis fisiologis maupun patologis. VEGF bertanggung jawab atas sebagian besar proses angiogenesis pada jaringan adiposa, selain peran patologisnya dalam proses penyakit vaskuler. Ekspresi VEGF yang diperankan oleh sel endotel dalam proses angiogenesis. (Zaki, et.al, 2019). Angiogenesis adalah proses pembentukan kapiler baru dari pembuluh darah dan merupakan proses yang penting dalam perkembangan, penyembuhan luka dan reproduksi serta keganasan hematologi. (Frisca et.al, 2009).

Salah satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah pada mikrovaskular tumor. Oleh karena itu, VEGF disebut pula *Vascular Permeability Factor* (VPF). Tujuh kelas VEGF telah diketahui antara lain VEGF-A, *Placental Growth Factor* (PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E dan VEGF-F. VEGF akan berinteraksi dengan reseptor FLK-1 atau KDR (VEGFR-2) sehingga menstimulasi proliferasi, migrasi,

ketahanan, dan permeabilisasi sel endotel. Sedangkan VEGFR-1 berfungsi sebagai inhibitor dari aksi VEGFR-2. (Frisca et.al, 2009).

Induksi atau peningkatan ekspresi VEGF dapat disebabkan oleh berbagai faktor yaitu faktor lingkungan (epigenetik) seperti hipoksia, proses inflamasi, faktor pertumbuhan, hormon seks, dan kemokin. Faktor lain adalah genetik yang menginduksi perubahan seperti aktivasi dari berbagai onkogen berbeda atau mutasi inaktivasi berbagai gen suppressor tumor. Pengikatan VEGF ke VEGFR-2 memediasi regulasi dari permeabilitas pembuluh darah, proliferasi, migrasi sel endotel, dan kelangsungan hidup sel. (Zaki, et.al, 2019).

Pada anak obes, suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan lemak tidak mencukupi, terjadi penurunan tekanan oksigen yang menyebabkan hipoksia jaringan dan merangsang respon adaptif yang akan meningkatkan kadar VEGF. Proses inflamasi kronik pada obesitas menyebabkan gangguan fungsi endotel juga merangsang peningkatan kadar VEGF. Obesitas memicu gangguan pada sel B Pankreas, menyebabkan resistensi insulin sehingga terjadi disfungsi endotel yang memicu sekresi VEGF. Risiko terjadinya gangguan kardiovaskuler yang bisa ditandai dengan meningkatnya kadar VEGF. (Zaki, et.al, 2019)

Pada sistem vaskuler, kadar 25(OH)D yang cukup akan memberikan fungsi vasoprotektif, sehingga bila terjadi defisiensi akan menurunkan fungsi protektif dan menyebabkan disfungsi endotel yang akan meningkatkan kadar VEGF. (Zhong et.al, 2013). Vitamin D berperan sebagai antioksidan, yang bila kadarnya menurun menyebabkan stres oksidatif yang memicu peningkatan kadar VEGF. (Kim et.al, 2020). Vitamin D juga berperan dalam sistem imun yang memberikan efek anti inflamasi, kadar Vitamin D yang rendah tentunya akan meningkatkan aktivitas inflamasi yang berefek pada meningkatnya kadar VEGF. (Zhong et.al, 2013)

Pada beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya, disebutkan bahwa kondisi defisiensi vitamin D dan atau obesitas berhubungan dengan frekuensi kejadian peningkatan kadar VEGF. VEGF merupakan salah satu komponen angiogenesis yang bila dalam kadar berlebih dapat memicu terjadinya angiogenesis berlebihan yang dapat merugikan dan menimbulkan penyakit, serta peningkatan kadar VEGF ini bisa menjadi marker terhadap resiko penyakit yang mungkin

terjadi, maka berdasarkan hal ini **penting** dilakukan penelitian yang terkait hubungan antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes.

Dengan mengetahui kadar vitamin D dan VEGF pada anak obes, secara dini diharapkan dapat mendeteksi adanya gangguan organ terutama penyakit kardiovaskuler, metabolik dan lain-lain, sehingga mampu mencegah terjadinya penyakit tersebut pada masa anak sejak dini dan dapat menurunkan angka mortalitas dan morbiditas. Oleh karena itu, penulis menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes. Sepengetahuan penulis penelitian tersebut **belum pernah** dilakukan di pada anak obes Indonesia.

I.2. Rumusan Masalah

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

Apakah ada hubungan antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes?.

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis hubungan antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar vitamin D pada anak obes.
2. Mengukur kadar VEGF pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
3. Mengukur kadar VEGF pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
4. Membandingkan kadar VEGF pada anak obes dengan dan tanpa defisiensi vitamin D.
5. Mengetahui korelasi kadar VEGF dan defisiensi vitamin D pada anak obes.
6. Menentukan nilai titik potong (*cut-off point*) kadar VEGF pada anak obes.

I.4. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah :

1. Terdapat korelasi antara kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes.
2. Kadar VEGF meningkat pada anak obes dengan defisiensi vitamin D dibandingkan dengan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

I.5. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
 - a. Memberikan informasi ilmiah tentang kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes.
 - b. Memberikan informasi dasar tentang keadaan kadar VEGF dan kadar vitamin D pada anak obes yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan di masa depan sekaligus mampu mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh masalah tersebut.
2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis

Menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan penyakit yang ditimbulkan oleh obesitas dan defisiensi vitamin D dengan perbaikan status gizi anak dan suplementasi vitamin D.
3. Data Penelitian selanjutnya

Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang Nutrisi dan Penyakit Metabolik, khususnya pada anak obes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas

II.1.1 Definisi

Obesitas dan *overweight* merupakan dua istilah yang menyatakan adanya kelebihan berat badan. Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. *Overweight* adalah kelebihan berat badan dibandingkan dengan berat ideal yang dapat disebabkan oleh penimbunan jaringan lemak atau jaringan non lemak, misalnya pada atlet binaragawan, kelebihan berat badan dapat disebabkan oleh hipertrofi otot. Obesitas merupakan akibat dari ketidakseimbangan antara tiga komponen energi, yaitu asupan makanan, pengeluaran energi dan penyimpanan energi. (Sjarif D, 2014).

Saat lahir, bayi manusia mengandung lemak tubuh sekitar 12%. Selama tahun-tahun pertama kehidupan, lemak tubuh meningkat dengan cepat mencapai puncak sekitar 25% usia 6 bulan kemudian menurun menjadi 18% selama 10 tahun ke depan. Pada masa pubertas, ada peningkatan yang signifikan dalam persentase lemak tubuh pada wanita dan jarang pada laki-laki. Tubuh manusia mengandung lemak esensial dan non esensial dalam bentuk trigliserida yang disimpan dalam sel-sel jaringan lemak dikenal sebagai adiposit. (Aycan Z, 2009).

Pengukuran langsung dari kandungan lemak tubuh, yaitu dengan hidrodensitometri, bio impedansi atau DEXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*). Namun, dengan menilai berat dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi dalam meter, dinilai cukup untuk menentukan kegemukan. Oleh karena itu, Indeks Massa Tubuh (IMT) sering digunakan untuk mendefinisikan obesitas klinis. (Aycan Z, 2009).

II.1.2 Kriteria Obesitas

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak lemak dibagian atas tubuh (dada dan pinggang) maka disebut *apple shape body (android)*, dan bila lebih banyak lemak di bagian bawah tubuh pinggul dan paha disebut *pear shape body (gynoid)*. Bentuk yang pertengahan adalah

intermediate apple shape cenderung beresiko lebih besar mengalami penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes dibandingkan *pear shape*. (Sjarif D, 2014). Berdasarkan antropometri, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan tiga metode pengukuran sebagai berikut :

1. Mengukur berat badan dan hasilnya dibandingkan dengan berat badan ideal menurut 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* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja diatas usia 2 tahun. Anak-anak dengan BMI terhadap usia terletak pada atau di atas persentil ke-95 dianggap obesitas, dan untuk kelebihan berat badan (*overweight*), BMI terletak antara persentil ke-85 hingga 95. (Polhamus, 2009).

Pada tahun 2006, WHO mengeluarkan kurva baru BMI menurut umur dan jenis kelamin usia 0-5 tahun berdasarkan hasil pengamatan jangka panjang anak-anak yang tumbuh dalam lingkungan yang optimal di benua Asia, Afrika, Eropa, Amerika Latin dan Amerika Utara. Klasifikasi yang digunakan adalah berdasarkan *Z score* sebagai berikut : 0-5 tahun *Z score* $\geq +1$ berpotensi gizi lebih, $\geq +2$ gizi lebih (*overweight*) dan $\geq +3$ obesitas. Sedangkan untuk usia 5-19 tahun menggunakan *WHO Reference 2007* yaitu *Z score* $\geq +1$ diklasifikasikan sebagai gizi lebih (*overweight*) dan *Z score* $\geq +2$ sebagai obesitas. (Sjarif 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 diatas persentil ke-85, merupakan

indikator adanya obesitas. (Sjarif D, 2014). 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 DM tipe II dan penyakit jantung koroner. Meskipun mekanisme perkembangan obesitas tidak sepenuhnya dipahami, hal ini menegaskan bahwa obesitas terjadi ketika asupan energi melebihi pengeluaran energi. (Dehghan, 2005).

II.1.3 Epidemiologi

Anak obesitas adalah salah satu tantangan kesehatan masyarakat paling serius dari abad ke-21. Prevalensi meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan. Secara global, pada tahun 2010 jumlah anak yang kelebihan berat badan di bawah lima tahun, diperkirakan lebih dari 42 juta. Hampir 35 juta di antaranya hidup di negara berkembang. (WHO, 2012). Prevalensi seluruh dunia, pada masa kanak-kanak, kelebihan berat badan dan obesitas meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% pada tahun 2010. Tren ini diperkirakan akan mencapai 9,1% atau 60 juta, pada tahun 2020. Diperkirakan prevalensi dari masa kanak-kanak kelebihan berat badan dan obesitas di Afrika pada tahun 2010 adalah 8,5% dan diperkirakan akan mencapai 12,7% pada tahun 2020. Prevalensi lebih rendah di Asia dibandingkan di Afrika (4,9% pada tahun 2010), tetapi jumlah anak yang terkena (18 juta) lebih tinggi pada Asia. (WHO, 2012).

Di Indonesia, prevalensi obesitas pada balita menurut SUSENAS menunjukkan peningkatan, pada tahun 1992 prevalensi obesitas 4,65% laki-laki dan 5,9% perempuan. Tingginya prevalensi obesitas memiliki konsekuensi kesehatan yang serius. Indeks massa tubuh yang berlebih merupakan faktor risiko utama untuk penyakit seperti penyakit jantung, diabetes tipe 2 dan kanker (termasuk kanker kolorektal, kanker ginjal dan kanker esofagus). Penyakit ini sering disebut sebagai penyakit tidak menular (*non communicable diseases*), tidak hanya menyebabkan kematian dini tetapi juga morbiditas jangka panjang. Karena peningkatan prevalensi obesitas yang pesat, dan konsekuensi kesehatan yang serius, obesitas menjadi salah satu tantangan masalah kesehatan yang paling serius dari awal abad ke-21. (WHO, 2012).

II.1.4 Etiologi dan Patogenesis Obesitas

Menurut teori termodinamik, obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditure*) sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Secara garis besar, faktor yang berhubungan dengan obesitas dibagi menjadi dua yaitu faktor endogen yang meliputi faktor genetik dan hormonal; serta faktor eksogen berupa faktor lingkungan yang meliputi nutrisi (perilaku makan), aktivitas fisik, faktor psikologis, dan sosial ekonomi. (Hidayati, 2004, Labib, 2015).

1. Faktor Genetik

Faktor genetik telah diketahui mempunyai peranan kuat yaitu *parental fatness*, anak yang obesitas biasanya berasal dari keluarga obesitas. Bila kedua orang tua obesitas, 80% anaknya menjadi obesitas; bila salah satu orang tua obesitas, kejadian obesitas menjadi 40% dan bila kedua orang tua tidak obesitas maka prevalensinya menjadi 14%. (Skelton, Rudolph, 2007). Peningkatan risiko menjadi obesitas tersebut kemungkinan disebabkan oleh pengaruh gen atau faktor lingkungan dalam keluarga. Ada tujuh gen diketahui menyebabkan obesitas pada manusia yaitu gen *leptin receptor*, *melanocortin receptor-4 (MC4R)*, *alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH)*, *prohormone convertase-1 (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).

Pada bangsa atau suku tertentu, kadang terlihat banyak warganya yang menderita obesitas. Dalam hal ini sukar untuk menentukan faktor yang lebih menonjol, merupakan pengaruh genetik atau latar belakang kebudayaannya seperti makan makanan yang mengandung banyak energi. (Pudjadi, 2000). Mekanisme kerentanan genetik terhadap obesitas berefek pada *resting metabolic rate*, *thermogenesis non exercise*, kecepatan oksidasi lipid, dan kontrol nafsu makan yang jelek. Dengan demikian kerentanan terhadap obesitas ditentukan secara genetik sedangkan lingkungan menentukan ekspresi fenotipe. (Harrison et al., 2005; Skelton, Rudolph, 2007).

2. Faktor Endokrin

Faktor endokrin sebagai penyebab ditemukan hanya sekitar kurang dari 1% obesitas anak dan remaja, beberapa di antaranya adalah hipotiroid, kelebihan kortisol (penggunaan kortikosteroid, sindrom cushing), defisiensi hormon pertumbuhan, dan lesi hipotalamus (infeksi, malformasi vaskuler, neoplasma atau trauma). Selain itu, meningkatnya angka kejadian diabetes melitus pada kehamilan dapat mengakibatkan meningkatnya kejadian obesitas anak. (Speiser et al, 2005).

3. Faktor Nutrisi

Peranan faktor nutrisi terhadap obesitas sangat besar, terutama asupan tinggi kalori yang berasal dari karbohidrat dan lemak. Faktor nutrisi mulai berperan sejak dalam kandungan. (Labib, 2015; Harrison et al, 2005). Jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi dipengaruhi saat pertama kali mendapat makanan padat, asupan tinggi kalori dari karbohidrat dan lemak, serta kebiasaan makan makanan yang mengandung kalori tinggi. (Maffeis et al., 2001). 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 2004; Harrison et al.,2005).

Anak-anak zaman sekarang mempunyai kebiasaan makan makanan instan, makanan cepat saji, dan minuman yang mengandung kaya gula, dibandingkan makanan sehat dan segar seperti sayur-sayuran dan buah-buahan. Kebiasaan lain adalah makan makanan cemilan yang banyak mengandung gula sambil menonton televisi dan makan tidak pada saat lapar sehingga menyebabkan anak mudah menderita obesitas. (Labib, 2015).

4. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik merupakan komponen utama dari *energy expenditure*, yaitu sekitar 20-50% dari total *energy expenditure*. Penelitian di negara maju menemukan adanya hubungan antara aktivitas fisik yang rendah dengan kejadian obesitas. (Harrison et al., 2005). Phander, et al melakukan penelitian pada anak sekolah umur 7-9 tahun dan menemukan bahwa anak yang kurang aktivitas cenderung menderita *overweight* atau obesitas. (Pandher et al, 2004). Pada beberapa tahun terakhir terlihat adanya perubahan gaya hidup yang menjurus pada penurunan aktivitas fisik seperti ke sekolah dengan naik kendaraan, kurangnya aktivitas bermain dengan teman, dan lingkungan rumah yang tidak memungkinkan anak-anak bermain di luar rumah, sehingga anak lebih senang bermain *game/gadget*, nonton televisi atau video dibandingkan melakukan aktivitas fisik. (AAP, 2003; Harrison et al., 2005).

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. (Labib, 2015).

6. Sosial Ekonomi

Di negara maju, obesitas banyak terjadi pada tingkat sosial ekonomi yang rendah, sedangkan di negara berkembang, kejadian obesitas meningkat sesuai dengan tingkatan sosialnya. (Ailhaud et al., 2000). Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. (Hidayati et al, 2004). Di daerah perkotaan saat ini, banyak ditemukan ibu yang berperan ganda sebagai ibu rumah tangga dan sekaligus sebagai wanita karir. Keadaan ini berpengaruh pada pola makan dan jenis makanan yang dikonsumsi anggota keluarga. Frekuensi makan di luar rumah cenderung meningkat dan tersedianya makanan cepat saji yang mengandung kalori dan lemak yang tinggi sering menjadi pilihan para orangtua maupun anak. (Styne, 2001).

7. Penyakit lain

Beberapa penyakit bisa menyebabkan obesitas diantaranya : hipotiroid, sindrom Cushing, sindrom Prade-Willi dan beberapa kelainan saraf. (Labib, 2015).

8. Obat-obatan

Obat-obat tersebut diantaranya adalah golongan steroid, antidiabetik, antihistamin, antihipertensi, *protease inhibitor*. Penggunaan obat anti diabetes (Insulin, *Sulfonylurea*, *Thiazolidinediones*), glukokortikoid, agen psikotropik, *mood stabilizers (Lithium)*, antidepresan (*Tricyclics*, *Monoamine oxidase inhibitors*). (Ranjbar, 2013).

II.1.5 Klasifikasi Obesitas

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

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

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

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

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

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

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

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

II.1.6 Gejala Klinis Obesitas

Secara klinis mudah dikenali karena mempunyai ciri-ciri yang khas sebagai berikut :

- Anak terlihat gemuk atau sangat gemuk.
- Wajah bulat dengan pipi tembem, dan dagu berganda (*double chin*).
- Adipositas di daerah dada laki-laki sering menyerupai pertumbuhan payudara (ginekomasti).
- Perut menggantung ke bawah dan adanya striae abdomen.
- Genitalia eksterna anak laki-laki tampak kecil, penis sering terbungkus dalam lemak pubis.
- Ekstremitas biasanya lebih besar di lengan atas dan paha. Juga sering ditemukan tungkai bawah berbentuk X (*genu valgum*).
- Pubertas dapat terjadi lebih awal, namun pada akhirnya tinggi badan anak obesitas mungkin kurang dari tinggi badan teman sebayanya yang dewasa lebih lambat (Sjarif D, 2014).

II.1.7 Dampak Obesitas

Dampak obesitas pada anak harus dievaluasi sejak dini, yaitu :

1. *Persisting obesity*

Obesitas pada masa kanak-kanak beresiko tinggi menjadi obesitas pada masa dewasa. Penelitian di Australia tahun 2007 menyatakan anak laki-laki *overweight/obes* 4 kali lebih mungkin menjadi laki-laki dewasa obes dibandingkan anak laki-laki normal. Sedangkan pada anak perempuan *overweight/obes*, 9 kali lebih mungkin menjadi wanita dewasa obes dibandingkan anak perempuan normal. (Walker et al, 2003).

2. Penyakit Kardiovaskular

Risiko penyakit kardiovaskular pada anak obesitas 1,7-2,6 kali di usia dewasa. (Hidayati et al, 2004). Anak obesitas juga cenderung mengalami peningkatan tekanan darah, denyut jantung dan *cardiac output* dibandingkan anak seusianya. Hipertensi ditemukan pada 20-30% anak obesitas. (Hidayati et al, 2004).

3. Diabetes mellitus (DM)

Seperti pada usia dewasa, anak obesitas mengalami resistensi insulin dan hiperinsulinemia *postprandial* (Slyper,1998). Prevalensi penurunan *glukosa toleran test* pada anak obesitas adalah 25%, sedangkan diabetes melitus tipe-2 hanya 4%. Anak dengan IMT > persentil ke-99, 40% diantaranya mempunyai kadar insulin yang tinggi. (Hidayati et al, 2004).

4. *Obstructive Sleep Apnea* (OSA)

Sebanyak 17% OSA pada anak dan remaja ditemukan pada obesitas (Slyper,1998). Gejala yang mudah ditemui pada OSA adalah mendengkur. Penyebabnya akibat penebalan jaringan lemak di daerah dinding saluran nafas yang mengganggu pergerakan udara dan diafragma sehingga menyebabkan penurunan volume dan perubahan pola ventilasi paru, serta peningkatan beban kerja otot pernafasan. Pada saat tidur, terjadi penurunan tonus otot dinding dada dan otot yang mengatur pergerakan lidah sehingga lidah jatuh ke dinding belakang faring yang mengakibatkan obstruksi saluran nafas *intermitten*, tidur menjadi gelisah dan penurunan oksigenasi, sehingga anak cenderung mengantuk keesokan harinya. (Hidayati et al, 2004; Slyper,1998).

5. Gangguan fungsi hati

Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) ditemukan pada 40% anak obesitas. NASH ditandai oleh perlemakan hati melalui gambaran *hyperechoic* pada USG. Kadar enzim hati (AST dan ALT) merupakan indikator yang kurang sensitif, tetapi peninggiannya membantu dalam penegakkan diagnosis. Keadaan ini dapat berlanjut menjadi fibrosis hati atau bahkan menjadi sirosis. (Sjarif D, 2014).

6. Gangguan ortopedik

Anak obes cenderung mengalami deformitas tulang yang dapat menyebabkan gangguan ortopedik di kemudian hari. obesitas dapat menyebabkan trauma pada pertumbuhan tulang yaitu bergesernya epifisis kaput femoris (*slipped capital femoral epiphysis*), genu valgum, tibia vara (*Blount's disease*), *flat foot*, spondilolistesis (*low back pain*) dan skoliosis. (Sahoo et al, 2017; Sjarif D, 2014).

7. Gangguan psikososial

Dampak lain dari obesitas yaitu terhadap tumbuh kembang anak terutama aspek perkembangan psikososial. Penelitian-penelitian di Amerika dan Eropa menunjukkan bahwa remaja-remaja obes cenderung mengalami gangguan psikososial. Hal ini disebabkan karena perbedaan secara fisik dengan anak yang lain sehingga anak obes sering merasa depresi, kurang percaya diri, persepsi diri yang negatif maupun rendah diri. (Sahoo et al, 2017; Labib, 2015).

8. Kelainan kulit

Kegemukan menyebabkan kerentanan terhadap kelainan kulit khususnya di daerah lipatan. Kulit sering lecet karena gesekan, anak merasa gerah atau panas dan sering disertai miliaria. Kelainan lain berupa infeksi jamur dan *acanthosis nigricans* (kondisi yang merupakan tanda dari hipersensitifitas insulin). (Sahoo et al, 2017).

II.2. Vitamin D

II.2.1 Sumber Vitamin D

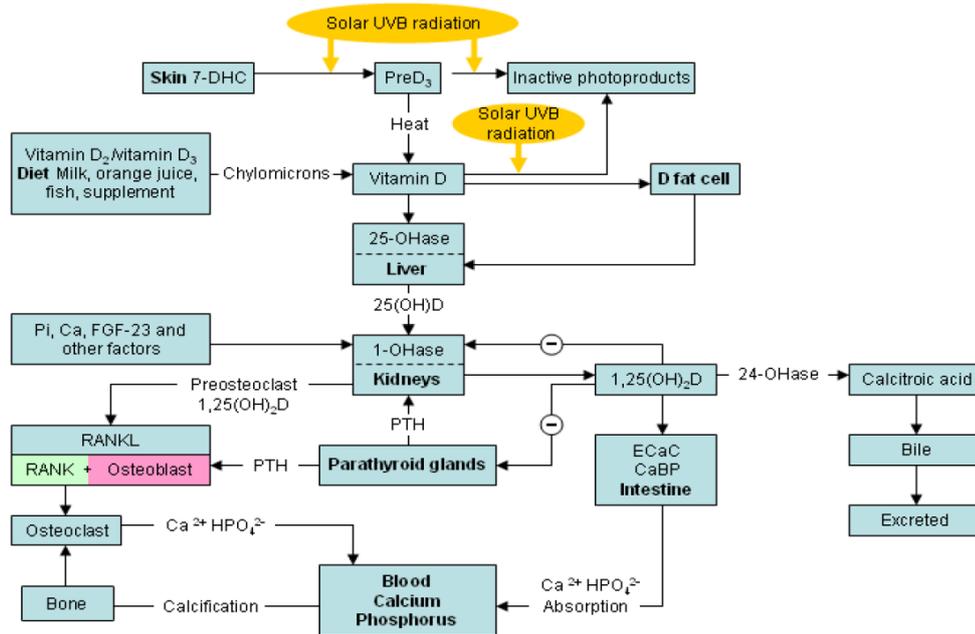
Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium dan fosfat tubuh. Dua bentuk utama vitamin D adalah vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). Namun, vitamin D3 adalah satu-satunya bentuk yang ditemukan secara alami pada manusia dan hewan lainnya. Selain bersumber dari bahan hewani, vitamin D3 bisa diproduksi oleh tubuh sendiri melalui paparan sinar ultraviolet B (UVB) yang memiliki panjang gelombang 290-320 nm, yang berasal dari sinar matahari yang mengkonversi *7-dehydrocholesterol* di kulit menjadi pre vitamin D3. Sumber makanan utama vitamin D termasuk ikan berminyak, kuning telur dan susu yang diperkaya vitamin D. *American Academy of Pediatrics* tahun 2008 merekomendasikan asupan vitamin D sebesar 400 IU per hari untuk mempertahankan kadar 25(OH)D serum > 50 nmol/L. (Wagner et al, 2008).

Vitamin D diketahui diperlukan untuk metabolisme tulang. Namun, ada beberapa Vitamin D dari sumber makanan yang tersedia untuk memenuhi kebutuhan harian yang direkomendasikan. Selain itu, banyak faktor individu dan lingkungan yang mengganggu paparan sinar matahari yang cukup untuk memproduksi vitamin D endogen. Selama empat dekade terakhir, semakin banyak

bukti ilmiah yang menghubungkan kekurangan vitamin D terhadap berbagai penyakit kronis termasuk hipertensi, disfungsi kekebalan tubuh, kanker, diabetes, dan penyakit kardiovaskular. Pada remaja, hubungan ini baru mulai dieksplorasi. Oleh karena banyak akibat yang ditemukan sebagai konsekuensi dari kekurangan vitamin D yang terjadi dari waktu ke waktu, pencegahan harus dimulai di masa kanak-kanak. (Alaklabi et al, 2017).

II.2.2 Metabolisme Vitamin D

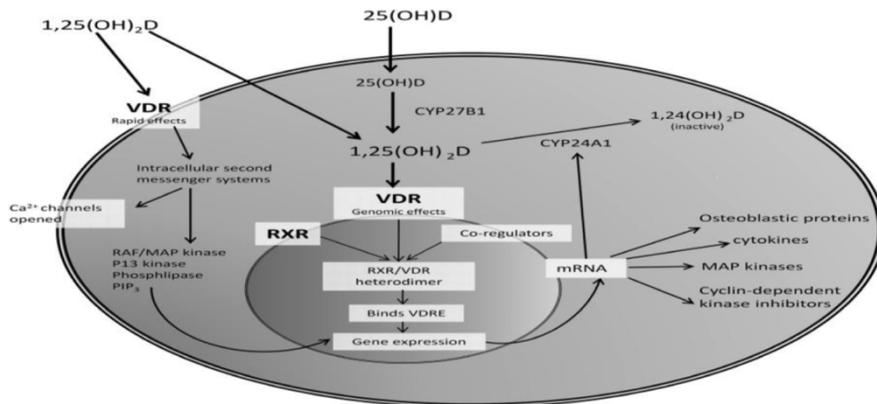
Vitamin D₃ disintesis di kulit dari *7-dehydrocholesterol* melalui paparan radiasi ultraviolet B menjadi pre-vitamin D (*pre cholecalciferol*) kemudian dikonversi menjadi vitamin D₃ (*cholecalciferol*) melalui isomerisasi termal. Meskipun sumber utama vitamin D₃ adalah melalui sintesis endogen di kulit, vitamin ini juga bisa diperoleh dari makanan dan ini penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Vitamin D₃, apakah berasal dari sinar matahari maupun dari diet, memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. Vitamin D₃ mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25(OH)D, sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25(OH)D kemudian dihidroksilasi oleh enzim *1 α -hidroksilase* (gen: CYP27B1) dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1,25(OH)₂D, 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)₂D melalui 24-hidroksilasi dan pembentukan asam calcitriolic. (Luong et al, 2013; Strange RC et al, 2015,)



Gambar 1. Metabolisme vitamin D (Dong Y, Jorgensen, 2010)

II.2.3 Reseptor Vitamin D

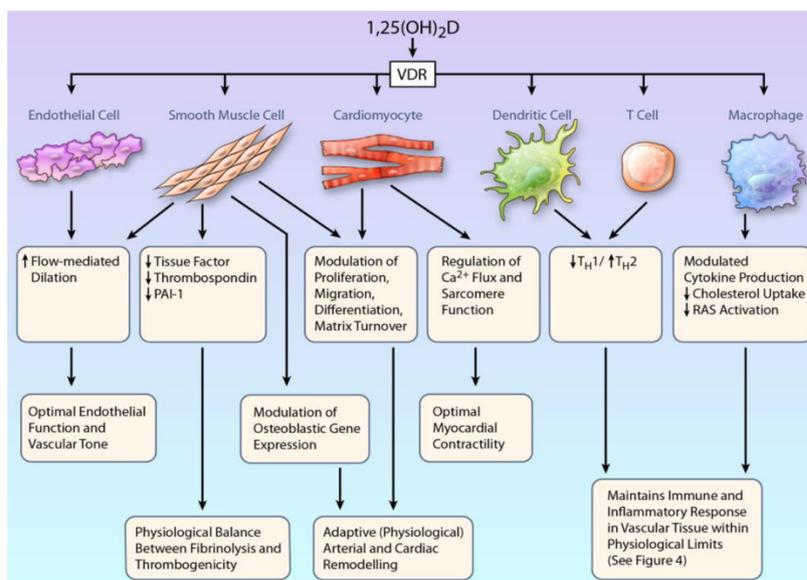
Reseptor vitamin D (VDR) adalah reseptor nuklir hormon steroid yang mengikat $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dengan afinitas tinggi dan memediasi regulasi transkripsi gen. VDR mengikat $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dengan afinitas dan spesifitas yang tinggi, yang kemudian mengalami heterodimerisasi dengan reseptor retinoid X. Setelah heterodimer yang mengikat dengan elemen respon vitamin D dalam gen target, menghasilkan respon genomik. Selain itu, ada juga VDR pada membran plasma yang memediasi kerja dari $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. 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 β -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. 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. (Roth C et al., 2011; Kim et al, 2020).



Gambar 2. Reseptor vitamin D pada membran sel (Hollick, 2006)

II.2.4 Fungsi Vitamin D

1,25(OH)₂D adalah bentuk aktif vitamin D dan berfungsi dalam metabolisme tulang. 1,25(OH)₂D menggabungkan VDR dalam usus untuk merangsang pembentukan saluran kalsium epitel, yang secara signifikan meningkatkan penyerapan kalsium. Ketika konsentrasi kalsium serum menurun hingga di bawah level normal, 1,25(OH)₂D distimulasi melepaskan ion kalsium ke dalam aliran darah dari jaringan tulang. 1,25(OH)₂D juga membantu penyerapan fosfor dalam pembentukan kalsium hidroksiapatit di jaringan tulang. (Ibrahim 2015). Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan penyakit tulang, seperti rakhitis pada bayi, osteoporosis pada orang dewasa, nyeri tulang, bahkan osteomalacia dan peningkatan risiko patah tulang (Wintermeyer et al, 2016).



Gambar 3. Efek vitamin D pada berbagai organ target (Hollick, 2006)

Vitamin D memiliki beberapa fungsi lain. Penemuan ekspresi reseptor VDR, tidak hanya di ginjal, tetapi juga di payudara, usus besar, otak, prostat, makrofag, dan jaringan lain, menunjukkan peran biologis vitamin D yang kompleks dan beragam dalam tubuh manusia. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa vitamin D mungkin terlibat dalam sejumlah proses biologis, seperti proliferasi sel, diferensiasi, anti-angiogenesis dan menginduksi apoptosis, mengatur imunitas, meningkatkan metabolisme glukosa, dan peran lain (Gambar 2) (Holick, 2006). Dengan demikian, defisiensi vitamin D dapat dikaitkan dengan banyak penyakit skeletal, termasuk infeksi, alergi, kanker, obesitas, resistensi insulin (IR), diabetes melitus (DM) dan penyakit kardiovaskular (Ibrahim, 2015).

II.2.5 Defisiensi Vitamin D

Kekurangan vitamin D adalah masalah luas dan global. Untuk menentukan status vitamin D, 25(OH)D digunakan sebagai bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari. Dua bentuk metabolit vitamin D, 1,25(OH)₂D dan 25(OH)D, umumnya diukur dalam serum dan telah diteliti oleh sebagian besar studi genetik yang berfokus pada metabolisme vitamin D. Konsentrasi serum 25(OH)D telah diterima secara luas sebagai indikator terbaik dari status vitamin D seorang individu *in vivo*. 1,25(OH)₂D tidak memberikan informasi tentang status vitamin D dan seringkali normal atau meningkat sebagai akibat hipertiroidisme sekunder terkait dengan defisiensi vitamin D. 25(OH)D memiliki konsentrasi hampir 1000 kali lipat lebih besar dari 1,25(OH)₂D. 25(OH)D memiliki waktu paruh lebih lama (20 hari) dan karenanya lebih stabil dalam sirkulasi. Karena itu, total vitamin D tubuh paling baik diukur dengan menilai kadar 25(OH)D sirkulasi. (Basit, 2013).

Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D \leq 12,5 nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar 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, 2014). Peningkatan resorpsi tulang dan risiko tinggi untuk hipertiroidisme sekunder terlihat di konsentrasi 25-49 nmol/L (10-19 ng/mL). Diperlukan ambang batas 25(OH)D sebesar 75 nmol/L (30 ng/mL) untuk kepadatan mineral tulang yang

optimal pada usia lebih muda. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa konsentrasi serum 25(OH)D 75-110 nmol/L (30–44 ng/mL) memiliki manfaat kesehatan dan mengurangi risiko kanker umum, penyakit autoimun, diabetes tipe 2, penyakit kardiovaskular dan infeksi penyakit. (Habibesadat et al, 2014).

II.2.6 Prevalensi defisiensi vitamin D

Studi yang dilakukan pada populasi Jerman memperlihatkan kadar median 25(OH)D pada anak-anak (Kelompok usia 1–17 tahun) adalah 44 nmol/L. Studi lain, dilakukan di empat negara Eropa Utara total 199 anak-anak dengan usia rata-rata 12,5 tahun, menemukan bahwa dalam 30-50% anak dengan kadar serum 25(OH)D di bawah 25 nmol/L dan lebih dari 90% anak dengan kadar serum 25(OH)D dibawah 48 nmol/L. (Basit, 2013).

Analisis menggunakan data anak usia 2,0 – 12,9 tahun dari *South East Asian Nutrition Survey* (SEANUTS) yang dikumpulkan tahun 2011 di 48 Kabupaten di Indonesia sebanyak 7.221 anak oleh Persatuan Ahli Gizi Indonesia dikemukakan bahwa status vitamin D anak usia 2,0-12,9 tahun adalah tidak dijumpai (0%) anak dengan defisiensi vitamin D, anak dengan status insufisiensi sebesar 45,1%, status *inadequate* sebesar 49,3%, dan dengan status vitamin D cukup hanya 5,6%. Dari temuan penelitian ini dapat dikatakan bahwa kadar vitamin D anak anak umur 2,0 – 12,9 tahun dalam keadaan tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan optimal. (Ernawati F, 2015). Hasil Penelitian Soesanti F (2013) menunjukkan bahwa 75,8% anak usia 7-12 tahun mempunyai kadar vitamin D dengan kategori insufisiensi, dan 15% dengan kategori defisiensi. (Soesanti F, 2013).

II.2.7 Etiologi Defisiensi Vitamin D

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

1. Defisiensi Vitamin D berhubungan dengan paparan UVB
 - a. Usia tua. Pada usia tua, kadar *7-dehydrocholesterol* di kulit menurun, mobilitas menurun sehingga paparan UVB menurun, kemampuan ginjal memproduksi 1,25(OH)₂D menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.

- b. Kadar vitamin D menurut jenis kelamin menunjukkan anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D lebih tinggi dibandingkan kadar vitamin D anak perempuan. Sumber utama vitamin D adalah dari paparan sinar matahari. Anak laki-laki lebih banyak main diluar rumah dibandingkan anak perempuan, sehingga anak laki-laki mempunyai kadar vitamin D lebih banyak.
 - c. Faktor Genetik yang mejadi pembahasan adalah warna kulit yang menyebabkan vitamin D bisa diproduksi alami pada tubuh. Diketahui ternyata faktor genetik orang yang berkulit putih lebih mudah menghasilkan vitamin D melalui proses terkena sinar matahari. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D.
 - d. Musim dan letak geografis. Pada musim dingin dan pada daerah yang terletak pada lintang utara atau lintang selatan lapisan ozon relatif lebih tebal sehingga paparan UVB tidak cukup untuk memproduksi vitamin D.
 - e. Penggunaan pelindung matahari atau *sunscreen*. Pelindung matahari sangat efektif menyerap UVB sehingga dapat menurunkan sintesis vitamin D hingga 99%. Selain itu penggunaan pakaian yang menutupi seluruh bagian tubuh juga menghambat sintesis vitamin D.
2. Defisiensi vitamin D berhubungan dengan kondisi medis/fisik
- a. Malabsorpsi lemak. Penyerapan vitamin D memerlukan lemak. Apabila terjadi gangguan penyerapan lemak, maka penyerapan vitamin D juga terganggu. Keadaan malabsorpsi vitamin D seperti pada defisiensi enzim pankreas, penyakit Crohn, *cystic fibrosis* dan penyakit *Celiac*.
 - b. Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin, obat antiretroviral, dexametason, nifedipine, spironolakton, clotrimazole, dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme 1,25(OH)₂D oleh enzim p450 di hati.
 - c. Penyakit ginjal kronis. Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D. Ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialisis akan menghambat transformasi vitamin D. Oleh karena itu,

penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.

- d. Penyakit hati kronis. Defisiensi vitamin D disebabkan menurunnya sintesis disebabkan defisiensi enzim untuk hidroksilasi vitamin D menjadi vitamin D aktif di hati.
- e. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar $25(\text{OH})\text{D}$ lebih rendah dibandingkan anak non obes. Mekanismenya bukan karena kekurangan *7-dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit kedalam sirkulasi darah.
- f. Asupan vitamin D rendah. Pada keadaan tertentu asupan makanan sumber vitamin D atau susu yang difortifikasi vitamin D tidak adekuat dan menyebabkan defisiensi vitamin D.
- g. Puncak ekspresi reseptor vitamin D di hipotalamus selama periode peripubertal menunjukkan bahwa pensinyalan vitamin D penting pada transisi pubertas.

II.2.8 Defisiensi Vitamin D pada Obesitas

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

Kemungkinan mekanisme untuk konsentrasi $25(\text{OH})\text{D}$ rendah pada Individu yang obesitas :

1. Intake makanan rendah

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

2. Sintesis Kulit berkurang

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

3. Pengurangan Aktivasi dan atau Peningkatan Katabolisme

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

4. Sequestrasi 25(OH)D dalam Jaringan Adiposa

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

5. Pengenceran volumetrik

Mekanisme pengenceran volumetrik 25(OH)D pada volume jaringan yang lebih besar pada orang gemuk. 25(OH)D didistribusikan ke dalam serum, lemak, otot, hati dan dalam jumlah kecil ke jaringan yang lain dan semua

kompartemen ini meningkat pada obesitas. Vitamin D yang disintesis, didistribusikan ke dalam volume yang lebih besar, sehingga jumlah yang didistribusikan ke dalam serum kurang. Implikasi klinis dari efek pengenceran volumetrik ini adalah orang yang gemuk akan membutuhkan dosis vitamin D yang lebih besar dari berat normal untuk mencapai tingkat serum vitamin D yang sama, tetapi pada penghentian suplementasi mungkin memiliki penurunan serum vitamin D yang lebih lambat karena volume redistribusi yang lebih besar tetapi akan menjadi kekurangan lagi dengan cepat jika suplementasi dihentikan karena lebih sedikitnya jaringan penyimpanan vitamin D. (Vanlint 2013).

6. Degradasi

Peningkatan jaringan lemak mengawali infiltrasi dari sel-sel imun yang dapat melepaskan sitokin pro inflamasi yang akan meningkatkan penurunan dan kurangnya ekskresi dari vitamin D. Hipotesis degradasi ini berhubungan dengan inflamasi yang terjadi pada jaringan lemak dan obesitas. Jaringan adiposa adalah organ endokrin yang aktif, mengandung berbagai sel-sel imun yang mensekresi sitokin-sitokin pro inflamasi (*Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), Interleukin (IL)-6, IL-1 β , IL-8, Interferon- γ (IFN- γ), *C-Reactive Protein* (CRP), sitokin anti inflamasi (IL-10, adiponektin), dan sitokin-sitokin lain yang terlibat dalam proses inflamasi akan merangsang infiltrasi dari leukosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel T ke dalam jaringan adiposa yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi. Semakin banyak sel T dan sel B yang teraktivasi, sel-sel itu akan mengekspresikan VDR lebih tinggi. Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi *1 α -hidroksilase*, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D di sirkulasi menjadi hormon aktif yaitu 1,25(OH) $_2$ D, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. 1,25 (OH) $_2$ D menjadi regulator poten dari diferensiasi sel-sel imun, proliferasi dan aktivasi yang dapat mempengaruhi sistem imun *innate* dan adaptif. Meskipun *24-hidroksilase* memiliki afinitas yang kuat dengan 1,25 (OH) $_2$ D, enzim ini juga memecah 25(OH)D menjadi 24,25(OH) $_2$ D, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D yang tersedia untuk *1 α -hidroksilase*. Jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel

imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas. (Sundari 2018).

Hipotesis lain yang diduga menjadi penyebab rendahnya kadar vitamin D pada obesitas adalah kelebihan jaringan adiposa merusak kadar vitamin D. Dalam mekanisme ini, leptin merangsang *Osteocytic Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23). FGF23 menghambat sintesis *1 α -hidroksilase* di ginjal dan akibatnya mengganggu produksi 1,25(OH)₂D. Di sisi lain, 1,25(OH)₂D merangsang sinyal adipogenesis dan sekresi leptin. (Sundari 2018).

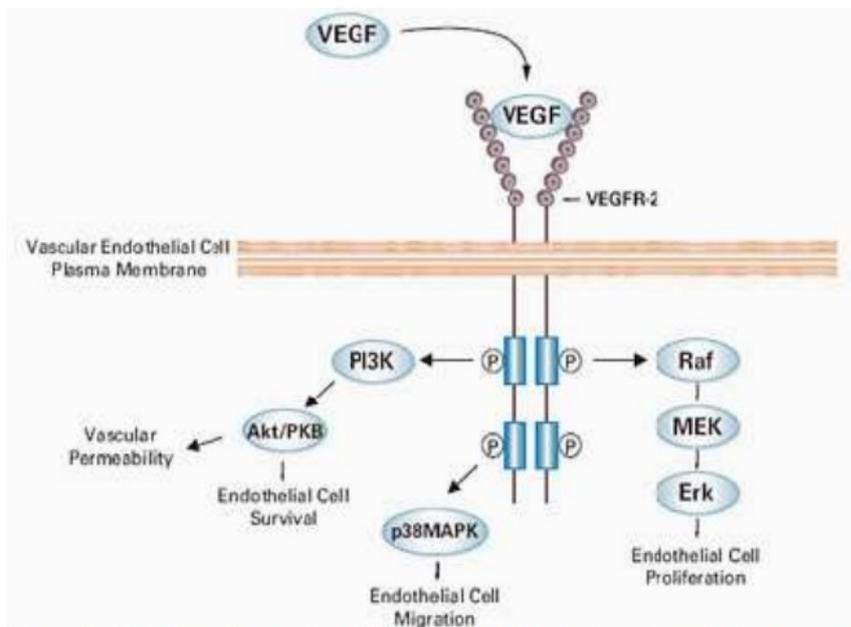
I.3. *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

II.3.1 Peran VEGF dan Faktor-Faktor yang mempengaruhinya

VEGF adalah mitogen yang sangat spesifik terhadap fungsi sel endotel vaskuler. Peranan VEGF sangat dominan dalam proses pembentukan pembuluh darah baru yang disebut sebagai angiogenesis, baik angiogenesis fisiologis maupun patologis. Pada tumor angiogenesis, faktor internal dan eksternal dapat mempengaruhi tingkat ekspresi dari VEGF. Faktor internal sel yang menyebabkan pembentukan VEGF adalah aktivasi dari onkogen, inaktivasi gen penekan tumor, serta faktor pertumbuhan dan hormon. Mutasi gen tertentu yang dapat memicu tumbuhnya tumor (seperti p53) dapat menstimulasi ekspresi berlebihan VEGF pada sel tumor. Begitu pula dengan inaktivasi dari gen penekan tumor yang berhubungan dengan peningkatan proses angiogenesis pada sel tumor. Sedangkan hipoksia dan hipoglikemia merupakan faktor eksternal yang utama dalam menstimulasi peningkatan ekspresi VEGF pada sel tumor. (Frisca et.al, 2009).

VEGF merupakan glikoprotein pengikat heparin yang disekresi dalam bentuk homodimer (45 kDa). Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa heparin berinteraksi dengan VEGF melalui pembentukan kompleks Heparin-VEGF yang menyebabkan terjadinya perubahan konformasi molekul sehingga VEGF menjadi lebih stabil, lebih resisten terhadap inaktivasi dan memiliki waktu paruh yang lebih panjang. Pembentukan kompleks Heparin-VEGF juga menyebabkan terjadinya peningkatan afinitas reseptor VEGF yang terdapat pada permukaan sel sehingga terbentuk signal intraseluler sebagai bentuk aktivasi terjadinya proliferasi. Salah

satu fungsi VEGF yang pertama kali diketahui adalah memediasi peningkatan permeabilitas pembuluh darah pada mikrovaskular tumor. Oleh karena itu, VEGF disebut pula *Vascular Permeability Factor* (VPF). Tujuh kelas VEGF telah diketahui antara lain VEGF-A, *Placental Growth Factor* (PlGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E dan VEGF-F. VEGF akan berinteraksi dengan reseptor FLK-1 atau KDR (VEGFR-2) sehingga menstimulasi proliferasi, migrasi, ketahanan, dan permeabilisasi sel endotel. Sedangkan VEGFR-1 berfungsi sebagai inhibitor dari aksi VEGFR-2. (Frisca et.al, 2009).



Gambar 4. Peran VEGF pada Sel Endotel. Angiogenesis : Patofisiologi dan Aplikasi Klinik (Frisca, Caroline T.Sardjono, Ferry Sandra)

Matriks ekstraseluler merupakan tempat penyimpanan dari VEGF. Terdapat 2 reseptor VEGF yang telah diketahui dan masih bagian dari keluarga reseptor tirosin kinase. Kedua reseptor tersebut yaitu VEGFR-1 dan VEGFR-2 yang berperan dalam proses angiogenesis. Dari kedua reseptor tersebut, diketahui bahwa VEGFR-2 memiliki peranan yang lebih dominan dalam proses angiogenesis. Aktivasi VEGFR-2 diperlukan dalam proses diferensiasi dari sel endotel dan pergerakan sel endotel precursor. Juga telah diketahui adanya VEGFR-3 yang banyak diekspresikan oleh pembuluh limfe dan berikatan dengan VEGF C dan VEGF-D. (Frisca et.al, 2009).

VEGF dan reseptornya memainkan peranan yang sangat penting sebagai regulator utama dalam proses angiogenesis dan vaskulogenesis. VEGF mengatur proses angiogenesis dan vaskulogenesis selama tahap awal perkembangan embrio

termasuk sistem kardiovaskular dan retina serta kelainan-kelainannya yang disebabkan oleh deregulasi VEGF. Dalam keadaan normal, VEGF diekspresikan dalam kadar yang bervariasi oleh berbagai jaringan, termasuk di antaranya otak, ginjal, hati, dan limpa. Tekanan oksigen dapat berfungsi sebagai regulator VEGF. Paparan kondisi hipoksia menginduksi ekspresi VEGF dengan cepat. Sebaliknya, dalam kondisi kadar oksigen normal (normoksia), ekspresi VEGF menurun dan mengalami stabilisasi. Tingkat ekspresi VEGF juga bergantung pada jumlah sitokin inflamatori dan hormon pertumbuhan, termasuk di antaranya EGF, IL-6, PDGF, TNF- α , TGF- β 1. (Frisca et.al, 2009).

VEGF beraksi sebagai mitogen yang terbatas pada sel endotel vaskular. VEGF terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler di sekitar sel endotel, meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel, membantu pembentukan struktur pembuluh darah. VEGF diketahui memainkan peranan dalam pembentukan jaringan vaskular dalam siklus reproduktif wanita, yaitu dalam perkembangan *corpus luteum* dan dalam regenerasi endometrium. Selain itu, tingkat ekspresi molekul VEGF juga dilaporkan meningkat pada masa penyembuhan luka terutama dalam fase granulasi. Bahkan dilaporkan bahwa VEGF juga dapat menarik sel prekursor hematopoietik dan endotel dari sumsum tulang masuk ke dalam sirkulasi peredaran darah. Hal ini berkaitan dengan adanya populasi sel hemangioblas dalam sumsum tulang yang merupakan sel punca yang dapat berkembang menjadi sel prekursor hematopoietik atau menjadi sel prekursor endotel. (Frisca et.al, 2009).

Fenotipe angiogenik sel endotel dapat dirangsang oleh kondisi hipoksia. Rendahnya kadar oksigen, yang dihasilkan dari tidak tercukupinya kebutuhan oksigen dan nutrisi akibat berjauhannya letak antara sel endotel dengan pembuluh darah lama menginduksi terjadinya angiogenesis. Kondisi hipoksia menginduksi ekspresi VEGF dan reseptornya melalui *Hypoxia-Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α) yang juga merupakan molekul penarik sel makrofag. Kondisi tersebut mengakibatkan terbentuknya pembuluh darah baru yang dapat berperan dalam penyembuhan berbagai penyakit, seperti miokard infark dan penyembuhan luka. Pada kasus tumor, faktor angiogenik yang dihasilkan pada kondisi hipoksia tersebut diketahui meningkatkan ekspresi beberapa onkogen. (Frisca et.al, 2009).

VEGF berperan penting dalam regulasi fungsi vasomotor, pemeliharaan dinding pembuluh darah dan agregasi anti-platelet di samping fungsi endokrin tubuh manusia. Beberapa rangsangan seperti trauma dan faktor risiko kardiovaskular dapat menyebabkan gangguan fungsi endotel vaskular. (Pasarica et al, 2009).

Berbagai studi menunjukkan bahwa disfungsi sel endotel adalah indikator patofisiologis awal penyakit kardiovaskular. VEGF, di antara zat-zat lainnya, disekresikan oleh endotel pembuluh darah dan bisa menjadi indikator substansial terhadap patofisiologis suatu penyakit. (Frisca et.al, 2009).

Beberapa penyakit seperti tumor ditandai oleh adanya kelainan angiogenesis dan ekspresi berlebihan VEGF. Pada tumor angiogenesis, sinyal VEGF yang dihambat akan mengganggu proses angiogenesis dan berdampak pada pertumbuhan tumor, progresifitas tumor, dan metastasis. Hal ini menunjukkan bahwa VEGF merupakan faktor utama dari proses angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Penghambatan fungsi VEGF ini dapat dilakukan oleh berbagai cara, diantaranya adalah dengan antibodi monoklonal VEGF, VEGFR inhibitor, antisense mRNA VEGF, konjugasi VEGF dengan toksin, dan mutan VEGF antagonis. (Neufeld, Cohen, Gengrinovitch, & Poltorak, 1999)

II.3.2 Hubungan VEGF, Vitamin D dan Obesitas

Pada penelitian-penelitian sebelumnya, dijelaskan bahwa kadar VEGF berkorelasi negatif dengan defisiensi vitamin D. Namun berkorelasi positif pada subjek obes. (Mauliza, 2018; Silha et al, 2005). Pada obesitas, terjadi hipertrofi jaringan adiposa, yang mengakibatkan ketidakseimbangan aliran darah, penurunan tekanan oksigen sehingga terjadi hipoksia, peradangan dan infiltrasi makrofag. Peningkatan sekresi IL-6, IL-8, resistin, TNF- α dan MCP1 (sitokin proinflamasi) adalah salah satu karakteristik yang terjadi oleh karena adipositas yang tinggi pada subjek obes yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan sekresi VEGF. (Hausman, Richardson, 2004).

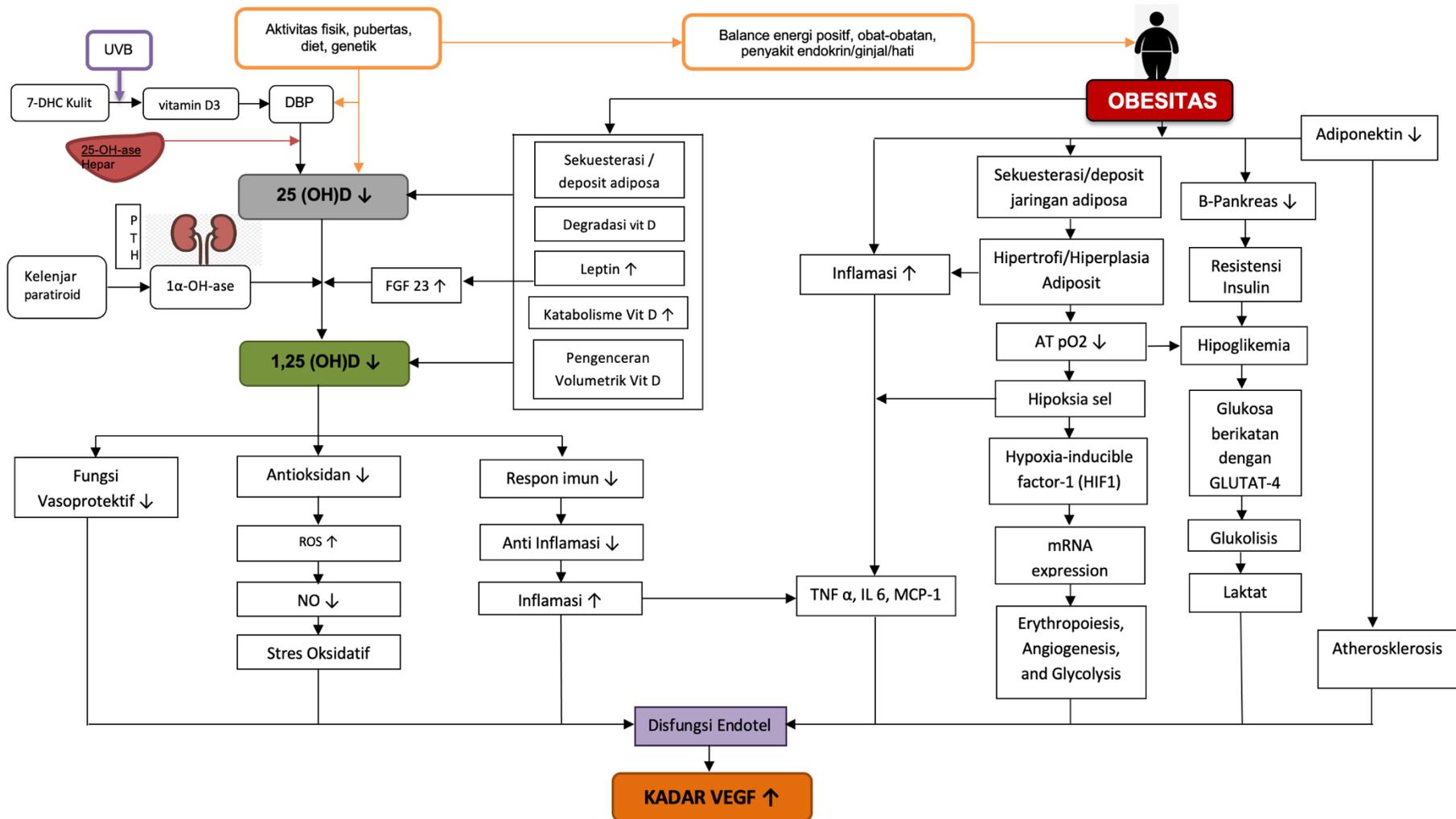
Hipertrofi Adiposit pada obesitas berdampak pada peningkatan konsumsi jaringan terhadap oksigen, apabila suplai oksigen tidak mencukupi kebutuhan, terjadi penurunan tekanan oksigen, jaringan akan mengalami hipoksia. Stres

Hipoksia berperan penting bagi perkembangan dan fisiologi tubuh kita seperti pada proses *embryogenesis* dan penyembuhan luka, serta proses patofisiologi hipoksia pada beberapa penyakit seperti penyakit kardiovaskuler, stroke, diabetes dan kanker. Saat hipoksia terjadi, sel-sel tubuh akan berespon sebagai bentuk adaptasi dan respon adaptif ini diperankan oleh HIF-1a. HIF-1a adalah faktor transkripsi yang terakumulasi selama proses hipoksia terjadi dan meningkatkan ekspresi mRNA ke berbagai gen yang akan menstimulasi proses eritropoesis, angiogenesis dan glikolisis. Dalam hal ini, terjadi sekresi VEGF. (Hosogai et al, 2007).

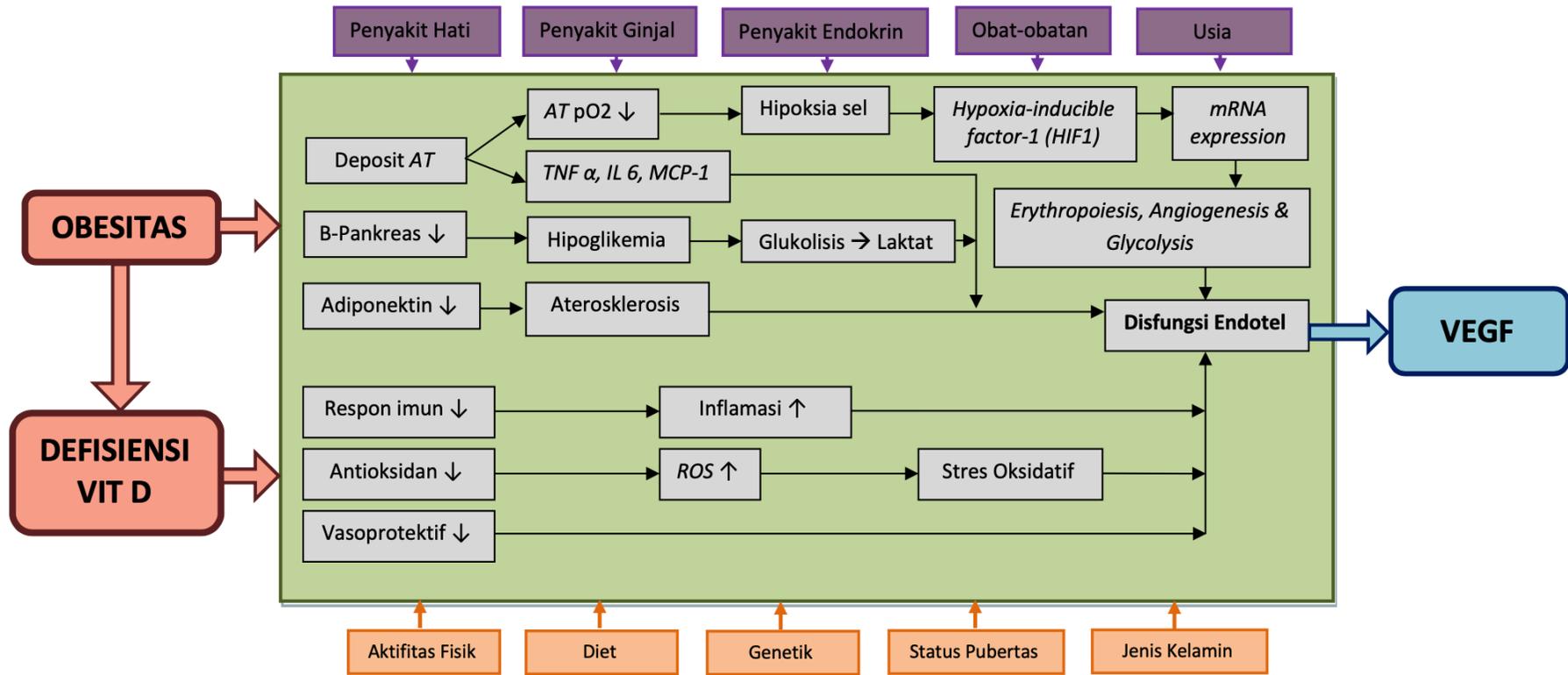
Jaringan adiposa bukan hanya berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi tetapi juga berfungsi tetapi juga menghasilkan dan mengeluarkan berbagai molekul bioaktif yaitu adipositokin, termasuk TNF, leptin, resistin dan *Plasminogen Activator Inhibitor Type I*. Fungsi adipositokin akan terganggu pada obesitas. Adiponektin adalah adipositokin pada jaringan adiposa manusia. Kadar adiponektin ditemukan rendah pada obesitas. Adiponektin secara biologis berperan dalam peningkatan metabolisme glukosa dan lemak dan mencegah inflamasi dan aterosklerosis. Fungsi adiponektin yang menurun mengakibatkan sekresi VEGF meningkat. (Hausman, Richardson, 2004).

Vitamin D memiliki peran penting bagi tubuh kita. Pada sistem vaskuler, kadar 25(OH)D yang cukup akan memberikan fungsi vasoprotektif, sehingga bila terjadi defisiensi akan menurunkan fungsi protektif tersebut dan menyebabkan disfungsi endotel yang akan meningkatkan kadar VEGF serum. Vitamin D berperan sebagai antioksidan, yang bila kadarnya menurun menyebabkan stres oksidatif yang memicu kadar VEGF meningkat. Vitamin D juga berperan dalam sistem imun yang memberikan efek anti inflamasi, kadar Vitamin D yang rendah akan meningkatkan aktivitas inflamasi yang berefek pada meningkatnya kadar VEGF. (Hosogai et al, 2007; Hausman, Richardson, 2004).

II.4 KERANGKA TEORI



BAB III. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

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