

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN RESISTIN
PADA ANAK OBES**

**CORRELATION OF VITAMIN D LEVEL WITH RESISTIN
IN OBES CHILDREN**

AHMAD IHSAN

C110216207



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

HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN RESISTIN PADA ANAK OBES

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

AHMAD IHSAN

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 VITAMIN D DENGAN RESISTIN
PADA ANAK OBES**

Disusun dan diajukan oleh:

AHMAD IHSAN
NIM: C110216207

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 28 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,



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

Pembimbing Pendamping,



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

Ketua Program Studi,



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

Dekan Fakultas/
Sekolah Pascasarjana,



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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ahmad Ihsan
Nomor Mahasiswa : C110 216 207
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 atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 28 Desember 2021

Yang menyatakan



Ahmad Ihsan

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, SpA(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.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk

karya akhir ini, yaitu, **dr. Setia Budi Salekede, Sp.A(K), dr. Ratna Dewi Artati, SpA(K), MARS, dan dr. Urfianty, M.Kes, SpA(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Orang tua saya ayahanda **Muhsin Mahmud** serta ibunda **Sitti Tangngareng** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
2. Istri tercinta **drg. Utami Adiningsih Moidady** dan anak kesayangan **Muhammad Afnan Alfiqri dan Hanif Ahmad Abdillah** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup selama menjalani proses pendidikan.
3. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama Angkatan Januari 2017 : **dr. A. Noor Fadli, Sp.A, dr. Sidrah Darma, SpA, dr Nurul Sylvana Shoraya. Sp.A, dr.Gabriella A.M, SpA, dr.Eva SpA , dr. Misjunaling, Sp.A** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
4. 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.
5. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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, 28 Desember 2021

Ahmad Ihsan

ABSTRAK

Pendahuluan: Obesitas yang merupakan masalah kelebihan lemak tubuh berhubungan erat dengan terjadinya defisiensi vitamin D pada anak. Pada pasien obesitas terjadi inflamasi yang berlebihan dan meningkatkan serta melepaskan berbagai sitokin termasuk resistin. Vitamin D memiliki peran dalam mengurangi atau mengatur sitokin proinflamasi sehingga penelitian ini menganalisis hubungan antara vitamin D dan kadar resistin serum.

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

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional*, yang dilakukan pada November 2021 hingga Desember 2021 yang dipilih secara *multistage cluster random sampling* dengan sasaran siswa SMP dan SMA di kota Makassar berusia 11 sampai 17 tahun yang memenuhi kriteria obesitas. Sampel penelitian dibagi ke dalam dua kelompok yaitu kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D dan kelompok anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan median kadar resistin pada kelompok anak obes defisiensi vitamin D lebih tinggi yaitu 5,16 ng/ml dibandingkan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D yaitu 3,79 ng/ml. Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar resistin antara kelompok anak obes defisiensi vitamin D dan anak obes tidak defisiensi vitamin D dengan nilai $p = 0,001$ ($p < 0,05$). Nilai titik potong (*cut-off point*) kadar resistin antara kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D yaitu 4,39 ng/ml dengan OR sebesar 5,852 dengan 95% CI 2,424 - 14,126 ($p < 0,001$). Dari hasil analisis korelasi *spearman*, hubungan antara kadar vitamin D dan kadar resistin menunjukkan arah korelasi negatif dengan nilai $p = 0,001$, yang berarti bahwa secara statistik bermakna dengan kekuatan korelasi lemah yaitu $r = -0,396$.

Kesimpulan. Terdapat hubungan antara defisiensi vitamin D terhadap kadar resistin pada anak obes dengan kadar resistin pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan pada kelompok obes tanpa defisiensi vitamin D. Terdapat korelasi hasil kadar Vitamin D dengan kadar resistin dengan arah negatif dan kekuatan lemah pada anak obes.

Kata kunci : Defisiensi vitamin D; Kadar resistin; Anak obes

ABSTRACT

Introduction: Obesity which is a problem of excess body fat is closely related to the occurrence of vitamin D deficiency in children. In obese patients there is excessive inflammation and increases and releases various cytokines including resistin. Vitamin D has a role in reducing or regulating proinflammatory cytokines, so this study analyzed the relationship between vitamin D and serum resistin levels.

Objective: This study aims to determine the relationship between vitamin D levels and resistin levels in obese children.

Method. This study is a cross-sectional study, which was conducted from July 2021 to October 2021 which was selected by multistage cluster random sampling with the target of junior and senior high school students in the city of Makassar aged 11 to 17 years who met the obesity criteria. The research sample was divided into two groups, obese children with vitamin D deficiency and obese children without vitamin D deficiency.

Results. The results showed that the median resistin level in the group of obese children with vitamin D deficiency was 5.16 ng/ml higher than the group of obese children without vitamin D deficiency, which was 3.79 ng/ml. Statistical analysis showed that there was a significant difference in resistin levels between the group of obese children with vitamin D deficiency and obese children without vitamin D deficiency with p value = 0.001 ($p < 0.05$). The cut-off point of resistin levels between the group of obese children with vitamin D deficiency and the group of obese children without vitamin D deficiency was 4.39 ng/ml with an OR of 5.852 with 95% CI 2.424 - 14.126 ($p < 0.001$). From the results of the Spearman correlation analysis, the relationship between vitamin D levels and resistin levels showed a negative correlation direction with p value = 0.001, which means that it is statistically significant with a weak correlation strength, namely $r = -0.396$.

Conclusion. There is a relationship between vitamin D deficiency and resistin levels in obese children with resistin levels in the group of obese children with vitamin D deficiency being higher than in the group of obese children without vitamin D deficiency. There is a correlation between vitamin D levels and resistin levels in a negative direction and weak strength in obese children.

Keywords: Vitamin D deficiency; Resistin levels; Obese child

DAFTAR ISI

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

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	11
II.1. Obesitas	11
II.1.1. Definisi	11
II.1.2. Epidemiologi	12
II.1.3. Kriteria Obesitas	12
II.1.4. Patogenesis Obesitas	16
II.1.5. Dampak Obesitas	23
II.2. Resistin	25
II.2.1 Struktur Resistin	25
II.2.2. Reseptor Resistin	26
II.2.3. Efek Resistin	29
II.3. Vitamin D	32
II.3.1 Bentuk dan Fungsi	32
II.3.2 Metabolisme	33
II.3.3. Defisiensi Vitamin D.....	36
II.4. Hubungan Resistin dan Vitamin D pada Anak dengan Obesitas	39
II.5. Kerangka Teori.....	46
BAB III. KERANGKA KONSEP	47
BAB IV. METODE PENELITIAN	48
IV.1. Desain Penelitian	48
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian	48
IV.3. Populasi Penelitian	48

IV.10.1. Analisis Univariat	71
IV.10.2. Analisis Bivariat	71
IV.11. Penilaian Hasil Uji Hipotesis	72
BAB V. HASIL PENELITIAN	73
V.1. Jumlah Sampel	73
V.2. Karakteristik Sampel	75
V.3. Evaluasi Hasil Pemeriksaan Vitamin D	79
V.3.1 Hubungan Antara Defisiensi Vitamin D Dengan kadar resistin	79
V.3.2. Penentuan titik potong kadar resistin pada pasien obes berdasarkan kadar vitamin D	80
V.3.3 Korelasi Antara kadar Vitamin D Dengan kadar resistin	86
BAB VI. PEMBAHASAN	88
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	99
VII.1. Kesimpulan	99
VII.2. Saran	99
DAFTAR PUSTAKA	101
LAMPIRAN	108

DAFTAR TABEL

Nomor Tabel	Halaman
1. Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion.....	53
2. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII	54
3. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII.....	54
4. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII	55
5. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII.....	55
6. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX	55
7. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX.....	56
8. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I	56
9. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I.....	57
10. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II	57
11. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II.....	57
12. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III	58
13. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III.....	58
14. Karakteristik sampel penelitian	75
15. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	77
16. Nilai rerata umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	77
17. Nilai rerata kadar resistin pada kelompok jenis kelamin pada anak obes.....	78
18. Analisis rerata kadar resistin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes	79

19. Sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing kadar resistin.	81
20. <i>Area Under the Curve</i>	83
21. Nilai prognostik kadar resistin 4,39 ng/ml	85
22. Korelasi kadar vitamin D dengan kadar resistin pada anak obes	86

DAFTAR GAMBAR

Nomor Gambar	Halaman
1. Obesitas <i>Apple Shaped</i> dan Obesitas <i>Pear Shaped</i>	13
2. Patogenesis obesitas	19
3. Obesitas sebagai inflamasi kronik	22
4. Ringkasan skematis dari komplikasi obesitas pada anak.....	25
5. Produksi resistin yang dipicu obesitas.....	26
6. Ligand mengaktifkan TLR4.....	28
7. Metabolisme Vitamin D.....	35
8. Desain Penelitian.....	74
9. Kurva ROC	80
10. Daerah titik potong resistin antara kelompok obes dengan defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D	84
11. Grafik korelasi kadar resistin dengan kadar vitamin D dengan persamaan kadar resistin= $6,31 + 0,07 \times$ kadar vitamin D.....	87

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Lampiran	Halaman
1. Naskah Penjelasan Untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/ Subjek Penelitian.....	108
2. Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan.....	111
3. Prosedur Pengambilan Sampel.....	115
4. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	118
5. Data Dasar Penelitian.....	119

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
25 (OH)D3	: 25-hidroksikolekalsiferol
1,25 (OH) ₂ D3	: 1, 25-dihidroksikolekalsiferol
AAP	: <i>American Academy of Pediatrics</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BB	: Berat Badan
CYP27B1	: Sitokrom P27B1
CYP2J2	: Sitokrom P2J2
CYP24	: Sitokrom P24
Dkk	: dan kawan-kawan
DM	: Diabetes Mellitus
DMT2	: Diabetes Mellitus Tipe 2
FBG	: Fasting Blood Glucose
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
OGTT	: <i>Oral Glucose Tolerance Test</i>
FK	: Fakultas Kedokteran
IDAI	: Ikatan Dokter Anak Indonesia
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFG	: Impaired Fasting Glucose
IL-6	: Interleukin-6

IL-8	: Interleukin -8
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LP	: Lingkar Pinggang
LPS	: Lipopolisakarida
LLA	: Lingkar Lengan Atas
MAPK	: <i>Mitogen Activating Protein Kinase</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor κB</i>
NHANES	: <i>National Health and Nutrition Examination Surveys</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NCEP	: <i>National Cholesterol Education Program</i>
OGTT	: Oral Glucose Tolerance Test
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PBMC	: <i>Peripheral Blood Mononuclear Cell</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormone</i>
RAA	: renin-angiotensin-aldosteron
SD	: Sekolah Dasar
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SRA	: <i>Scavenger Receptor A</i>
SSO	: Sistem Saraf Otonom
SSP	: Sistem Saraf Parasimpatis
SSS	: Sistem Saraf Simpatis

TAG	: Triglyceride
TB	: Tinggi Badan
TH	: Sel T Helper
TLK	: Tebal Lipatan Kulit
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
UVB	: Ultraviolet B
UI	: Universitas Indonesia
USG	: Ultrasonografi
UWL	: <i>Unstirred water layer</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
VLDL	: <i>Very low density lipoprotein</i>
WC	: Waist Circumference
WHO	: <i>The World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Obesitas merupakan masalah kesehatan dunia yang semakin sering ditemukan di berbagai negara. 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. (Sjarif *et al*, 2014) Menurut WHO lebih dari 340 juta anak-anak dan remaja berusia 5-19 *overweight* atau obesitas pada tahun 2016 dan ada 38 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami *overweight* atau obesitas pada tahun 2019. (WHO obesity) Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 didapatkan prevalensi obesitas pada anak balita yang mengalami obesitas dan *overweight* di Indonesia mencapai 8% dari jumlah seluruh balita. Sebelumnya pada tahun 2013 angkanya mencapai 11,9% dari jumlah seluruh balita. (Riskesdas, 2018)

Obesitas atau gemuk didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan. *Overweight* adalah kelebihan berat badan dibandingkan dengan berat ideal yang dapat disebabkan oleh penimbunan jaringan lemak atau jaringan non lemak. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditures*), sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Kelebihan energi tersebut dapat disebabkan oleh asupan

energi yang tinggi atau keluaran energi yang rendah. Asupan energi tinggi disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan, sedangkan keluaran energi rendah disebabkan oleh rendahnya metabolisme tubuh, aktivitas fisis, dan efek termogenesis makanan yang ditentukan oleh komposisi makanan. (Sjarif *et al*, 2014)

Obesitas pada masa kanak-kanak dapat sangat mempengaruhi kesehatan fisik, sosial, dan emosional anak, serta percaya diri anak. Obesitas pada anak dapat meningkatkan risiko berbagai komplikasi ketika dewasa, seperti penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus. Selain itu, dampak obesitas pada anak, meliputi penilaian sleep apnea, gangguan fungsi hati, masalah ortopedik yang berkaitan dengan kelebihan beban, kelainan kulit serta potensi gangguan psikiatri. (Sahoo *et al*, 2015)

Vitamin D merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium untuk tubuh. Status vitamin D dalam tubuh ditentukan berdasarkan kadar 25(OH)D3. Hal ini disebabkan karena masa paruh 25(OH)D3 cukup panjang yaitu 2-3 minggu. Disamping itu 25(OH)D3 mudah diperiksa dan memiliki kadar paling tinggi diantara metabolit vitamin D lainnya serta memiliki korelasi yang kuat antara keadaan defisiensi 25(OH)D3 dengan gejala klinis. Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D3 berkisar antara 50-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Insufisiensi bila kadar 25(OH)D3 37,5 -50 nmol/L (15 – 20) ng/mL, defisiensi bila kadar 25(OH)D3 37,5 nmol/L (15 ng/mL) dan dikatakan

defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D₃ < 12,5 nmol/L (5 ng/mL). (Sjarif *et al*, 2014).

Obes sangat berhubungan erat dengan status vitamin D. Dari penelitian Yose M. Pangestu dkk dilaporkan 98% dari subjek obes mengalami kekurangan vitamin D, 64% mengalami defisiensi dan 34% mengalami insufisiensi. Hal serupa dilaporkan pada remaja obes di Korea 97% mengalami kekurangan vitamin D dan 71% diantaranya mengalami defisiensi. Di Amerika Serikat Turner dkk melaporkan prevalensi defisiensi vitamin D pada anak obes dan obes berat adalah 34% dan 49%. Sementara Garanty-Bogacka dkk melaporkan 50% remaja obes di polandia mengalami defisiensi vitamin D. (Pangestu, 2015) Dengan demikian, anak-anak obesitas adalah kelompok yang sangat rentan untuk terjadinya defisiensi vitamin D, yang pada gilirannya akan memperburuk efek obesitas terhadap kesehatan secara keseluruhan. (Peterson *et al*, 2015)

Pada pasien obes, jaringan adiposa merupakan organ endokrin yang aktif, mengandung berbagai sel-sel imun yang mensekresi sitokin-sitokin pro inflamasi (Tumor Necrosis Factor- (TNF-), Interleukin (IL)-6, IL-1 , IL-8, Interferon- (IFN), C-Reactive Protein (CRP), sitokin anti inflamasi (IL-10, adiponektin), dan sitokin sitokin lain yang terlibat dalam proses inflamasi akan merangsang infiltrasi dari lekosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel-sel T ke dalam jaringan adipose yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi. Semakin banyak sel T dan sel B yang teraktivasi,

sel-sel itu akan mengekspresikan VDR lebih tinggi. Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi 1 α hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D₃ di sirkulasi menjadi hormone aktif yaitu 1,25 (OH)₂D₃, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. Tidak seperti enzim 1 α hidroksilase yang terdapat di ginjal, 1 α hidroksilase yang diproduksi oleh makrofag diatur oleh rangsangan sistem imun seperti IFN dan dengan peningkatan kadar 1,25 (OH)₂D₃. Sebagai respon terhadap tingginya kadar 1,25 (OH)₂D₃, ada beberapa bukti yang menyatakan aktivasi imun sel akan mengatur ekspresi 24-hidroksilase, untuk menginaktivasi hormone vitamin D, yang mengawali peningkatan degradasi dan ekskresi vitamin D sebagai 1,24,25 (OH)₂D₃. Meskipun 24 hidroksilase memiliki afinitas yang kuat dengan 1,25 (OH)₂D₃, enzim ini juga memecah 25(OH)D₃ menjadi 24,25 (OH)₂D₃, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D₃ yang tersedia untuk 1 α hidroksilasi. (Christakos *et al*, 2010)

Jaringan adiposa memiliki peran penting dalam regulasi homeostasis energi sistemik yang bertindak sebagai depot "aman" untuk menyimpan kelebihan lemak. Pada obesitas, perubahan dalam remodeling jaringan adiposa dapat menyebabkan disregulasi sitokin yang disekresi jaringan adiposa, yang menyebabkan inflamasi lokal dan sistemik dan gangguan adipogenesis sel prekursor. (Longo *et al*, 2019)

Salah satu hormon yang disebut ikut berperan pada obesitas adalah resistin. Jaringan adiposa terlibat dalam pengendalian metabolisme yakni

organ endokrin aktif yang mengeluarkan sejumlah hormon dan sitokin yang disebut adipositokin. Pada pasien obesitas terjadi inflamasi yang berlebihan dan meningkatkan serta melepaskan berbagai sitokin. Hal ini termasuk leptin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adiponectin, dan resistin. Adipositokin memiliki efek berbeda dan bekerja melalui jalur autokrin, parakrin, dan endokrin. (Amirhakimi *et al*, 2011)

Dalam penelitian Lopes dkk 2018, data menunjukkan peningkatan parameter antropometri dan kadar penanda inflamasi dalam plasma contohnya resistin, pada individu yang *overweight* dan obes. (Lopes, 2018) Begitupun halnya dengan penelitian oleh Noviarti tahun 2016, kadar resistin meningkat pada pasien obesitas. (Noviarti *et al*, 2016).

Dengan demikian banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas dan peningkatan sitokin yang salah satunya peningkatan resistin.

Vitamin D disimpan dan dimetabolisme dalam jaringan adiposa, melepaskan pembawa pesan kimiawi khusus yang disebut adipokin. Adipokin seperti leptin, resistin, dan adiponectin, mengatur proses metabolisme tubuh, termasuk metabolisme tulang. Adipokin resistin, tidak hanya diekspresikan dalam adiposit tetapi juga banyak sel tubuh lainnya, termasuk monosit dan sel sumsum tulang. Serum resistin diyakini mempengaruhi metabolisme tulang secara negatif dengan meningkatkan

aktivitas osteoklastogenik dan ditentukan sebagai prediktor independen dari kepadatan mineral tulang yang rendah. Peningkatan aktivitas osteoklastik oleh kadar resistin serum yang tinggi dikaitkan dengan peran proinflamasi dengan meningkatkan pelepasan beberapa sitokin proinflamasi. Pada saat yang sama, vitamin D terkenal karena perannya dalam mengurangi atau mengatur sitokin proinflamasi. Dengan demikian, mungkin ada hubungan antara vitamin D dan kadar resistin serum yang selanjutnya dapat menyebabkan perkembangan atau perkembangan osteoporosis (Tariq *et al*, 2020).

Obesitas pada manusia ditemukan terkait dengan tingkat serum resistin yang tinggi. Kadar resistin serum yang tinggi, karena sifat pro-inflamasi, dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin dan diabetes tipe 2, aterosklerosis, penyakit metabolik dan penyakit kardiovaskular. (Jonas *et al*, 2017).

Resistin merupakan protein yang diproduksi oleh makrofag, *peripheral blood mononuclear cell* (PBMC), sel sumsum tulang yang memiliki faktor potensial dalam resistensi insulin dan DM tipe 2 yang dimediasi obesitas. Dalam penelitian dengan subyek obes sering didapatkan kadar resistin serum yang tinggi serta korelasi langsung antara adipositas dan tingkat resistin, yang diukur dengan indeks massa tubuh (BMI). Diet dan latihan fisik menurunkan kadar resistin, yang biasanya disertai dengan penurunan BMI dan massa lemak. Secara umum resistin terkait dengan obesitas dan responsif terhadap perubahan massa jaringan adiposa. (Acquarone,2019)

Berdasarkan uraian diatas obesitas dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D dan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar resistin yang berakibat pada berbagai komplikasi jangka panjang, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar vitamin D dengan peningkatan kadar resistin pada anak obes.

Penelitian-penelitian yang ada, baik observasional maupun studi klinis telah menunjukkan bahwa status vitamin D dan massa lemak berkorelasi terbalik. Percobaan intervensi baru-baru ini menunjukkan bahwa dengan memperbaiki status vitamin D yang buruk terkait dengan obesitas dapat mencegah berbagai penyakit metabolik, sehingga dapat menurunkan angka kejadian mortalitas dan morbiditas akibat kegagalan hemostasis jaringan lemak. Penelitian yang ada, masih memberikan hasil yang beragam terhadap hubungan antara defisiensi vitamin D dan sitokin pro inflamasi, khususnya kadar resistin, sehingga penelitian yang berhubungan dengan hal tersebut di atas masih **perlu** dilakukan. Penelitian mengenai hubungan antara kadar vitamin D dan resistin dengan sampel anak obese juga belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan sehingga penulis merasa perlu melakukan penelitian tersebut.

I.2 Rumusan Masalah

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

1. Berapa kadar resistin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D?

2. Berapa kadar resistin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D?
3. Apakah ada hubungan antara kadar vitamin D dengan kadar resistin pada anak obes?

I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

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

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar vitamin D pada anak obes.
2. Mengukur kadar resistin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
3. Mengukur kadar resistin pada anak obes tanpa defisiensi vitamin D.
4. Membandingkan kadar resistin antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dengan anak obes tanpa defisiensi vitamin D.

I.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah:

Kadar resistin pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan anak obes tanpa defisiensi vitamin D

I.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Perkembangan Ilmu Pengetahuan

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang gambaran kadar resistin pada anak obes yang mengalami defisiensi vitamin D.

- b. Dapat dijadikan pertimbangan dalam memberikan informasi secara ilmiah mengenai peranan vitamin D terhadap metabolisme resistin pada anak obes.
- c. Data penelitian ini dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut untuk menilai pengaruh suplementasi vitamin D dengan peningkatan resistin pada anak obes.

1.5.2. Manfaat untuk pengembangan/pemecahan masalah medis

- a. Memberikan informasi dan membantu klinisi dalam tatalaksana pasien untuk mengurangi dan mencegah risiko penyakit yang bisa terjadi pada anak obes terutama yang berhubungan dengan defisiensi vitamin D dan peningkatan kadar resistin yang dapat mengakibatkan komplikasi jangka panjang seperti gangguan metabolisme tulang, penyakit metabolik, resistensi insulin dan penyakit kardiovaskuler.
- b. Dapat menurunkan angka kesakitan dan kematian yang berhubungan dengan penyakit metabolik yang disebabkan oleh metabolisme lemak tubuh akibat defisiensi vitamin D dan peningkatan resistin pada anak obes.
- c. Hasil penelitian ini dapat menjadi pertimbangan perlunya perbaikan gizi dan suplementasi vitamin D khususnya pada anak obes dengan peningkatan resistin.

1.5.3. Data penelitian selanjutnya

Data penelitian ini dapat dijadikan dasar penelitian selanjutnya di bidang nutrisi dan penyakit metabolik, khususnya penelitian *control trial* untuk menilai pemberian suplemen vitamin D untuk menurunkan kadar resistin pada anak obes.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Obesitas

II.1.1 Definisi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak tubuh secara berlebihan, yang dapat menyebabkan gangguan kesehatan. *Overweight* adalah kelebihan berat badan dibandingkan dengan berat badan ideal, yang dapat disebabkan oleh penimbunan jaringan lemak atau masa tubuh. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit mendefinisikan kelebihan berat badan sebagai pada atau di atas persentil ke-95 indeks massa tubuh (IMT) untuk usia dan "berisiko kelebihan berat badan" antara 85 hingga 95 persentil IMT untuk usia. Penelitian Eropa mengklasifikasikan kelebihan berat badan/ *overweight* pada atau di atas persentil ke-85 dan obesitas pada atau di atas persentil ke-95 IMT. Sebuah studi penelitian di India telah mendefinisikan kelebihan berat badan dan obesitas sebagai *overweight* (antara persentil 85 dan <95) dan obesitas (persentil 95). (Sahoo *et al*, 2015)

Obesitas menjadi masalah di seluruh dunia baik di negara maju maupun negara berkembang. Obesitas pada anak sampai saat ini masih merupakan masalah yang kompleks. Penyebabnya multifaktorial sehingga menyulitkan penatalaksanaannya. Obesitas mempunyai dampak terhadap tumbuh kembang anak terutama aspek perkembangan psikososial. Selain

itu obesitas pada masa anak berisiko tinggi menjadi obesitas di masa dewasa dan berpotensi mengalami pelbagai penyebab kesakitan dan kematian salah satunya penyakit kardiovaskuler. (Sjarif *et al*, 2014)

II.1.2 Epidemiologi

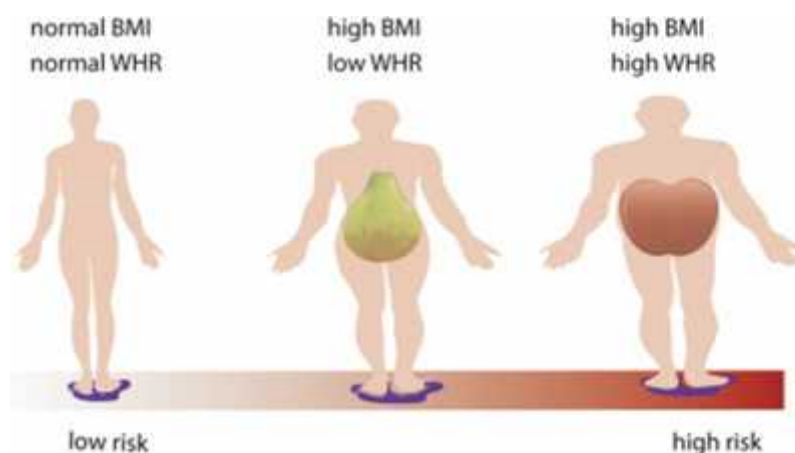
Peningkatan obesitas pada anak mencapai tiga kali lipat dalam tiga dekade terakhir dan 17% terjadi pada anak usia 2 sampai 19 tahun di Amerika Serikat. Angka kejadian *overweight* dan obesitas secara global meningkat dari 4,2% pada tahun 1990 menjadi 6,7% pada tahun 2010. Kecenderungan ini diperkirakan akan mencapai 9,1 % atau 60 juta ditahun 2020. Di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013, secara nasional menunjukkan bahwa masalah *overweight* dan obesitas pada anak umur 5 sampai 12 tahun berturut-turut sebesar 10,8% dan 8,8%, sudah mendekati perkiraan angka dunia di tahun 2020. Pada anak obesitas, sekitar 26,5% akan tetap obesitas hingga 2 dekade berikutnya dan 80% remaja yang obesitas akan menjadi dewasa yang obesitas. Peningkatan kejadian obesitas disertai dengan peningkatan komorbiditas yang berpotensi menjadi penyakit degeneratif seperti, penyakit jantung koroner, hipertensi, dislipidemia dan DM Tipe 2. (CDC/NCHS, 2012; Sjarif, 2014; Censani, 2017)

II.1.3 Kriteria Obesitas

Obesitas berarti terdapatnya timbunan lemak yang berlebihan. Obesitas dapat terjadi mulai prenatal, *early adiposity rebound*, atau remaja. Riwayat tumbuh kembang yang mendukung obesitas endogen,

keluhan mengorok (*snoring*), tidur tidak nyenyak (*restless sleep*), dan nyeri panggul. Riwayat gaya hidup perlu digali mengenai pola makan, kebiasaan makan serta aktifitas fisis. Riwayat keluarga dengan obesitas menjadi pertimbangan kemungkinan adanya faktor genetik, disertai dengan adanya risiko seperti penyakit kardiovaskuler di usia muda, hiperkolesterolemia, hipertensi dan diabetes melitus tipe 2. (Sjarif *et al*, 2014)

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak dibagian atas tubuh, yaitu pada dada dan pinggang maka disebut *apple shape body* (android) dan bila lebih banyak lemak dibagian bawah tubuh, yaitu pada pinggul dan paha disebut *pear shape body* (gynoid). Bentuk yang pertengahan adalah *intermediate*. *Apple shape body* cenderung berisiko lebih besar mengalami penyakit kardiovaskular, hipertensi dan diabetes dibandingkan *Pear shape body*. (Sjarif *et al*, 2014)



Gambar 1. Obesitas *Apple Shaped* dan Obesitas *Pear Shaped* (Fu *et al*, 2015)

Secara klinis obesitas dengan mudah dapat dikenal karena mempunyai mempunyai tanda dan gejala yang khas, antara lain wajah yang membulat, pipi yang temben, dagu rangkap leher relatif pendek, dada yang membusung jaringan lemak, perut membuncit disertai dinding perut yang berlipat-lipat (*pendulous abdomen*), *striae abdomen*, serta kedua tungkai umumnya berbentuk X (*genu valgum*) dengan kedua pangkal paha bagian dalam saling menempel dan bergesekan akibatnya menyebabkan laserasi dan ulserasi yang dapat menimbulkan bau yang kurang sedap. Pada anak lelaki, penis tampak kecil karena tersembunyi dalam jaringan lemak suprapubik (*burried penis*), ginekomastia dan pubertas dini. (Sjarif *et al*, 2014)

Berdasarkan antropometris, umumnya obesitas pada anak ditentukan berdasarkan metode pengukuran sebagai berikut : (Sweating *et al*, 2007)

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 diatas persentil 90, atau 120% dibandingkan berat badan ideal. Sedangkan berat badan lebih besar daripada 140% berat badan ideal didefinisikan sebagai superobesitas (Singh *et al*, 2015)
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*

Preventive Services telah merekomendasikan *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks masa tubuh (IMT) sebagai baku pengukuran obesitas pada anak dan remaja di atas usia 2 tahun. (Barlow *et al*,2007)

Pengukuran IMT merupakan petunjuk untuk menentukan kelebihan berat badan berdasarkan Indeks Quatelet {berat badan dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter (kg/m^2)}. Interpretasi IMT tergantung pada umur dan jenis kelamin anak, karena anak lelaki dan perempuan memiliki lemak tubuh yang berbeda. Pengukuran IMT adalah cara termudah untuk memperkirakan obesitas serta berkolerasi tinggi dengan massa lemak tubuh, selain itu juga penting untuk mengidentifikasi pasien obesitas yang mempunyai risiko mendapat komplikasi medis. Nilai batas IMT (*cut off point*) untuk kelebihan berat badan pada anak dan remaja adalah persentil ke-85 dan ke-95. (Sahoo *et al*, 2015)

Konsensus terbaru mengatakan bahwa IMT lebih dari atau sama dengan persentil ke-95 merupakan nilai patokan obesitas pada anak-anak dan remaja. Grafik IMT, terdiri dari garis kurva yang menggambarkan persentil. Klasifikasi IMT terhadap umur adalah sebagai berikut: < persentil ke - 5 adalah berat badan kurang; persentil ke-85 adalah *overweight*; dan persentil ke – 95 adalah gemuk atau obesitas. 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. (Singh *et al*, 2015)

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, subskapular, dan suprailiaka. Namun dikatakan bila TLK triseps di atas perseritil ke-85, merupakan indikator adanya obesitas. (Sjarif *et al*,2014)

II.1.4 Patogenesis Obesitas

Obesitas terjadi ketika tubuh mengonsumsi lebih banyak kalori daripada yang dibakar melalui makan berlebihan dan kurang olahraga. Obesitas pada anak disebabkan oleh konsumsi makanan yang berlebihan dan minum minuman manis berkalori tinggi, tidak berolahraga atau aktivitas fisik, serta faktor genetik. Berat badan diatur oleh berbagai mekanisme fisiologis yang menjaga keseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi. Sistem pengaturan ini dalam kondisi normal, misalnya, keseimbangan energi positif hanya 500 kJ (120 kkal) per hari (kira-kira satu porsi minuman ringan dengan pemanis gula) akan menghasilkan peningkatan massa tubuh sebesar 50 kg selama 10 tahun. Faktor yang dapat meningkatkan asupan energi atau menurunkan

pengeluaran energi menyebabkan terjadinya obesitas dalam jangka panjang. Faktor genetik memiliki pengaruh yang signifikan terhadap predisposisi individu, tetapi faktor perilaku dan lingkungan lainnya juga dapat berperan dalam obesitas pada masa kanak-kanak. (Xu *et al*, 2016)

Sejumlah faktor berkontribusi pada obesitas pada anak atau anak. Faktor-faktor ini dapat dibagi menjadi faktor genetik, perilaku dan lingkungan. Faktor genetik berasal dari gen orang tua, yang sering menyebabkan anak menjadi kelebihan berat badan. Faktor perilaku meliputi konsumsi makanan dan minum minuman manis berkalori tinggi yang mengandung gula dengan nilai gizi rendah, yang tersedia untuk anak-anak. Perilaku diet dan aktivitas fisik anak-anak dan remaja dipengaruhi oleh lingkungan komunitas, sekolah, tempat penitipan anak, lembaga berbasis agama, lembaga pemerintah, keluarga, media, serta industri makanan dan minuman. (Xu *et al*, 2016)

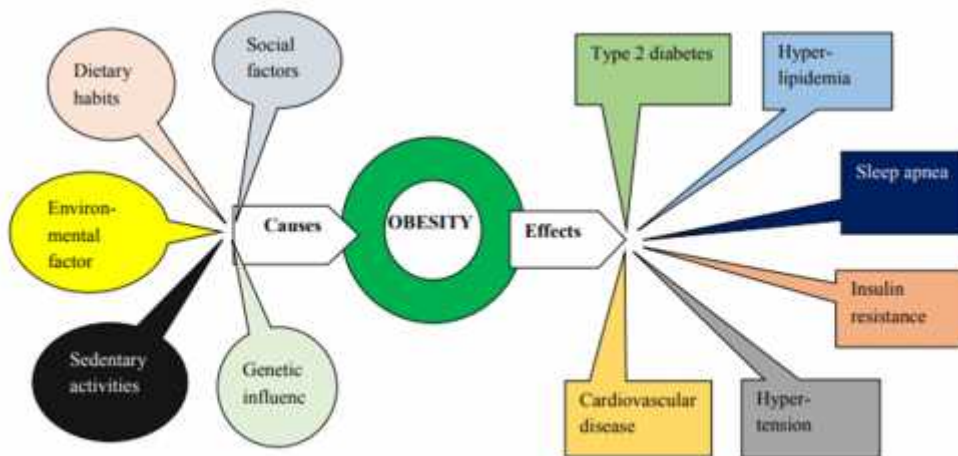
Faktor genetik diketahui mempunyai peranan kuat pada keluarga yang obesitas. Tetapi anggota keluarga tidak hanya berbagi gen, tetapi juga makanan dan kebiasaan gaya hidup yang mendorong terjadinya obesitas, seringkali sulit untuk memisahkan faktor gaya hidup dengan faktor genetik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rata-rata faktor genetik memberikan pengaruh sebesar 33% terhadap berat badan seseorang. Beberapa gen yang diketahui menyebabkan obesitas pada manusia yaitu gen *leptin receptor*, *melanocortin receptor-4 (MC4R)*, *alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH)*, *prohormone*

convertase-1 (PC1), *Leptin Bardert-Bledl*, dan *Dunnigan partial lypodystrophy*. Disamping itu minimal 20 gen diketahui mempengaruhi akumulasi lemak. Beberapa penelitian memperlihatkan adanya pengaruh hipotalamus terhadap berat badan. Walaupun demikian, beberapa gen yang baru ditemukan juga berekspresi di jaringan perifer. (Warden, 2001)

Kurangnya aktivitas fisik juga berkontribusi pada obesitas. Anak-anak menghabiskan banyak waktu untuk menggunakan teknologi seperti ponsel, televisi, komputer atau video game. Rata-rata, anak-anak berusia 8-18 tahun menghabiskan 7,5 jam per hari menggunakan gadget ini dan tidak berpartisipasi dalam aktivitas fisik dan bermain aktif. Mengenai faktor lingkungan, lingkungan rumah, sekolah, dan komunitas semuanya memainkan peran penting dalam perkembangan dan pemeliharaan anak terhadap pola makan yang sehat dan keterlibatan dalam aktivitas fisik. Mayoritas anak kecil bersekolah di sekolah yang menyediakan lingkungan optimal yang bertujuan untuk memperkuat perilaku makan sehat dan aktivitas fisik. Saat tidak bersekolah, pengalaman dalam penitipan anak atau pengaturan rumah terus membentuk perilaku diet dan aktivitas fisik. Faktor penting lainnya adalah komunitas tempat tinggal anak-anak karena mereka memberikan kesempatan untuk aktivitas fisik dan akses ke makanan yang terjangkau dan sehat (Xu *et al*, 2016)

Menurut Pudjiadi (2010), patogenesis dari obesitas dapat dibagi dalam dua jenis. Jenis pertama adanya gangguan pada *regulatory obesity* yang berkaitan dengan pusat yang mengatur masukan makanan (*central*

mechanism regulating food intake). Jenis kedua adanya *metabolic obesity*, terdapat kelainan pada metabolisme lemak dan karbohidrat. Keseimbangan energi dapat diatur pada level intake makanan dan energi yang dikeluarkan. (Pudjadi, 2010).



Gambar 2 . Patogenesis obesitas (Jafar *et al*, 2016)

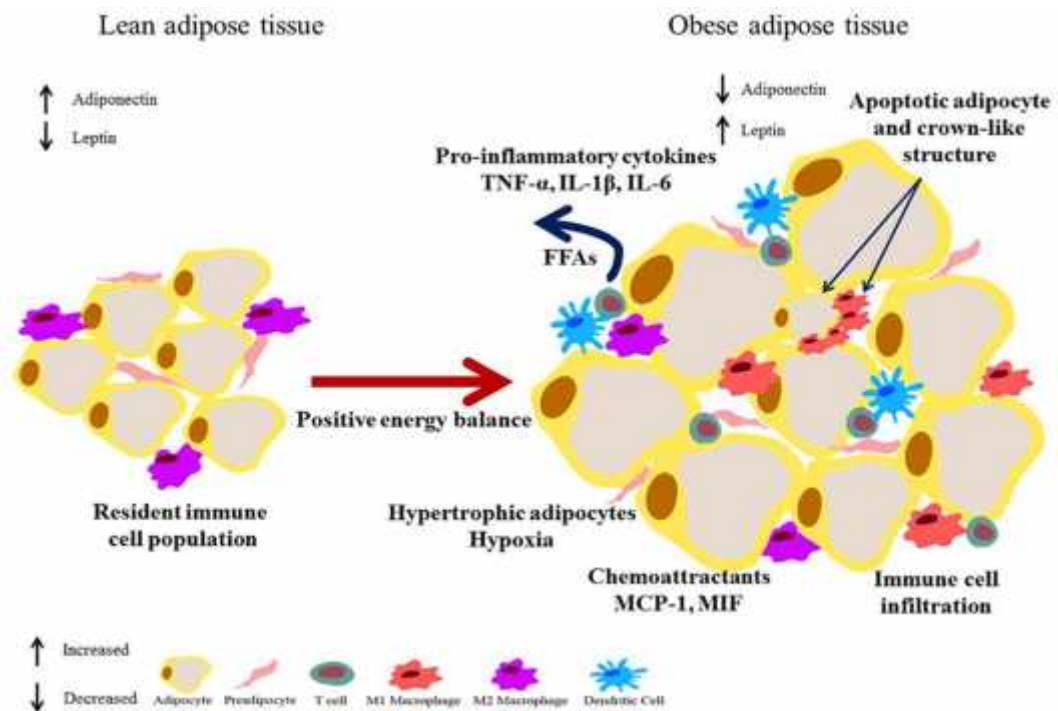
Teori lain menyebutkan, terjadinya obesitas dimulai dengan penimbunan lemak dalam sel lemak sehingga terjadi hipertropi sel tersebut. Bila hipertropi adiposit atau sel lemak mencapai tingkat tertentu akan terjadi rangsangan pembentukan sel lemak baru dari preadiposit atau bakal sel lemak sehingga terjadi hiperplasia. Belum diketahui secara tepat faktor apa yang merangsang terjadinya diferensiasi preadiposit ini menjadi adiposit. Protein yang diproduksi retikulum endoplasmik sel lemak, yaitu *adipose differentiation related protein (ADRP)* dan *perilipin* diduga berperan dalam diferensiasi adiposit. Regulasi negatif yang berfungsi untuk membatasi diferensiasi adiposit dan akumulasi lipid dilakukan oleh hasil fosforilasi faktor transkripsi *peroxisome-proliferation-*

activated-receptor 2 akan mengakselerasi diferensiasi adiposit dan menjadi salah satu faktor penyebab obesitas. (Subardja 2010)

Perkembangan baru yang penting dalam pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan. Dengan obesitas kronis, leukosit dalam jaringan adiposa menghasilkan tonus proinflamasi berkelanjutan yang memiliki efek negatif pada sensitivitas insulin adiposit dan berkontribusi terhadap resistensi insulin sistemik. Leukosit jaringan adiposa seperti eosinofil dan sel limfoid bawaan berinteraksi dengan makrofag jaringan adiposit dalam keadaan kurus untuk mempertahankan homeostasis dan melawan sinyal proinflamasi. Identifikasi pelepasan kronis sitokin seperti TNF- dari jaringan adiposa obesitas telah mengungkap sistem kekebalan jaringan adiposa yang kompleks dan terintegrasi yang mencakup komponen bawaan dan adaptif. Dalam jaringan ini, banyak jalur sinyal inflamasi bawaan seperti inflammasome, lisosom, NF- B, dan JNK diaktifkan di jaringan adiposa dan berkontribusi pada gangguan metabolisme. Sinyal inflamasi akut ini mungkin tidak selalu menghalangi adaptasi metabolik terhadap nutrisi berlebih dan pada kenyataannya mungkin diperlukan untuk respons yang tepat di jaringan adipose (Singer *et al*, 2017).

Jaringan adiposa putih memiliki keunikan dalam plastisitasnya, ia dapat beradaptasi dengan cepat terhadap kekurangan nutrisi dan kelebihan nutrisi. Fleksibilitas jaringan adiposa putih sebagian besar disebabkan oleh perubahan hipertrofi dan hiperplastik pada adiposit.

Plastisitas jaringan adiposa putih memiliki peran penting dalam menentukan kesehatan metabolisme. Ekspansi jaringan adiposa putih yang terjadi dengan penambahan berat badan disertai dengan perubahan sekresi sitokin dan kemokin, hipoksia, kematian sel, infiltrasi sel imun, dan disregulasi metabolisme dan penyimpanan asam lemak. Hipertrofi adiposit memodulasi sekretom adiposa. Adiposit dewasa mengeluarkan IL-6, protein kemoatraktan monosit (MCP) -1, leptin, dan adiponektin; yang dapat bertindak secara autokrin, parakrin, atau endokrin untuk mengatur homeostasis lipid dan glukosa. Ekspresi sintase oksida nitrat yang diinduksi (iNOS), MCP-1 dan IL-6 secara bersamaan meningkat pada fraksi adiposit obesitas, sejalan dengan peningkatan 11 β -hidroksisteroid dehidrogenase tipe I (HSD1). Peningkatan ekspresi MCP-1 mendorong infiltrasi monosit dari jaringan adiposa putih, ini kemudian berdiferensiasi menjadi makrofag jaringan adiposa. Adiposit juga menginduksi ekspresi molekul adhesi ICAM-1 dan PECAM-1 pada sel endotel yang selanjutnya menarik monosit ke wilayah tersebut. Makrofag jaringan adiposa mengeluarkan kemokin dan sitokin tambahan, yang selanjutnya memperburuk lingkungan pro-inflamasi (Mcardle et al, 2013)



Gambar 3. Obesitas sebagai inflamasi kronik. (McCardle *et al*, 2013)

Penambahan ukuran atau jumlah sel lemak atau keduanya menyebabkan bertambahnya jumlah lemak yang disimpan dalam tubuh, paling cepat terjadi pada masa anak dan mencapai puncaknya pada masa dewasa. Setelah masa dewasa, tidak akan terjadi penambahan jumlah sel, tetapi hanya terjadi pembesaran sel. Penderita obes, terutama yang mengalami obes sejak masa anak, memiliki sel lemak sampai 5 kali lebih banyak dibandingkan dengan anak tidak obes. Jumlah sel lemak tidak dapat dikurangi, karena itu penurunan berat badan hanya dapat dilakukan dengan cara mengurangi jumlah lemak di dalam setiap sel. Kurangnya aktivitas fisik kemungkinan merupakan salah satu penyebab utama dari meningkatnya angka kejadian obesitas. Anak yang tidak aktif memerlukan lebih sedikit kalori atau energi yang dikeluarkan. Seorang anak yang

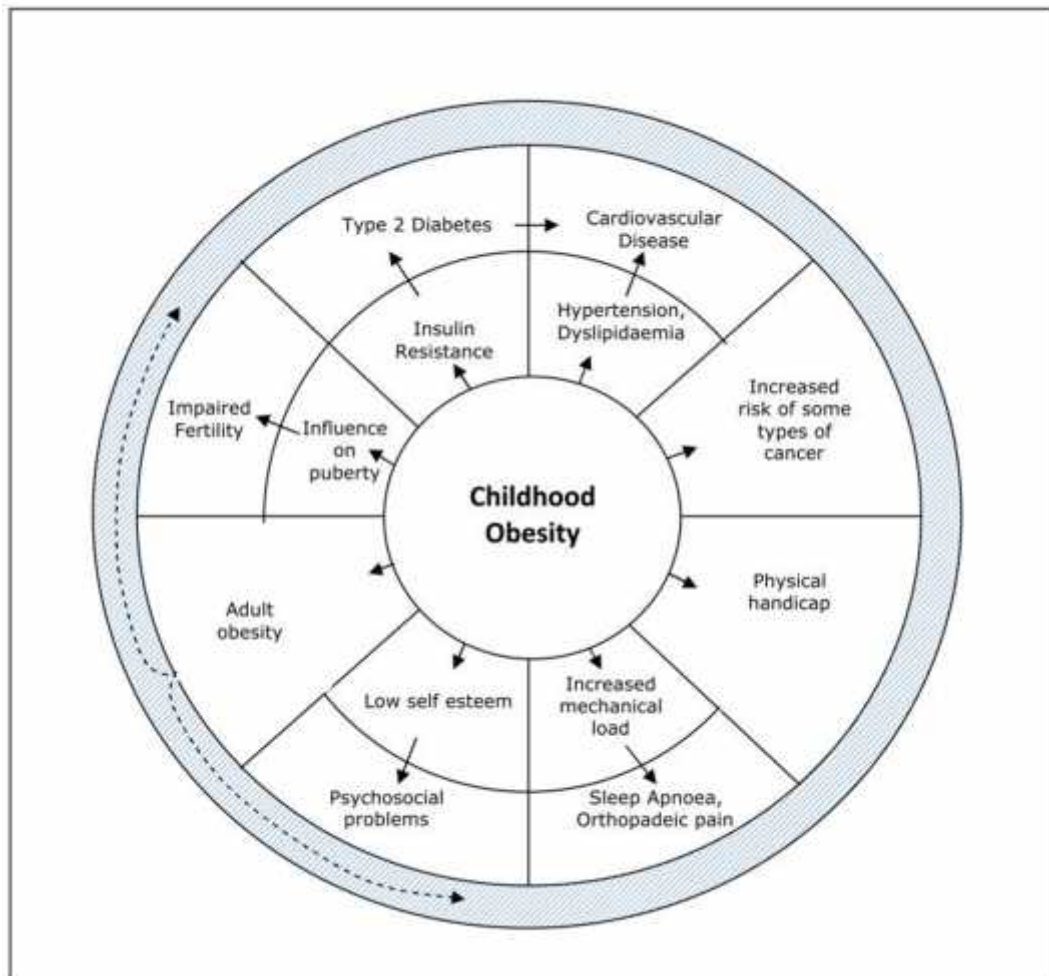
cenderung mengonsumsi makanan kaya lemak dan tidak melakukan aktivitas fisik yang seimbang akan mengalami obesitas. (Soetiningsih 2007)

II.1.5 Dampak Obesitas

Obesitas anak menyebabkan banyak masalah kesehatan akut dan banyak penderitaan selama masa kanak-kanak. Dampak masa kanak-kanak dan remaja terkait obesitas ini termasuk diabetes tipe 2, hipertensi, pubertas dini, ketidakteraturan menstruasi dan sindrom ovarium polikistik, steatohepatitis, sleep apnea, asma, hipertensi intrakranial jinak, gangguan muskuloskeletal dan masalah psikologis. Tinjauan sistematis terbaru juga menemukan bukti kuat bukti diabetes tipe 1 sebagai konsekuensi dari obesitas pada masa kanak-kanak; Tinjauan tersebut mengidentifikasi 9 studi, yang terdiri dari 2658 kasus diabetes tipe 1, dimana penilaian obesitas pada masa kanak-kanak mendahului diagnosis diabetes. Beberapa konsekuensi obesitas, seperti diabetes tipe 2, hipertensi dan hiperlipidemia, sebelumnya hanya terlihat pada orang dewasa, tetapi sekarang sering diamati pada anak-anak obesitas di beberapa populasi. Untuk diabetes tipe 2, usia yang lebih muda saat onset penyakit tidak hanya memperpanjang durasi penyakit, tetapi juga terkait dengan tingkat perkembangan yang lebih lanjut menjadi kegagalan sel beta pankreas dan cenderung mengarah pada presentasi awal dari komplikasi kehidupan orang dewasa seperti penyakit kardiovaskular., gagal ginjal, gangguan penglihatan dan amputasi tungkai (Lakshman *et al*, 2012).

Kelebihan adipositas selama masa kanak-kanak dapat mempengaruhi proses pertumbuhan dan pubertas. Obesitas masa kecil terkait dengan percepatan pertumbuhan linear selama prapubertas. Kematangan tulang lanjutan telah terbukti mendahului percepatan pertumbuhan linear pada individu yang kelebihan berat badan, serta penurunan kecepatan tinggi berikutnya karena percepatan pertumbuhan yang lebih rendah selama masa pubertas. Peningkatan sekresi insulin memegang peran dalam mengaktifkan reseptor insulin pada pelat pertumbuhan. Hiperinsulinemia yang terlihat pada obesitas adalah penyumbang penekanan GH pada obes. Anak-anak obesitas mengalami penurunan sekresi GH dengan tingkat IGF-1 yang normal. Obesitas dan peningkatan adipositas dapat mengubah sekresi dan sensitivitas hormon, termasuk leptin dan insulin. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada remaja dapat berpengaruh pada perubahan pubertas, sehingga mengganggu pada tingkat yang berbeda dalam proses perkembangan pubertas pada anak-anak obesitas. (Chung, 2017)

Selain itu, obesitas pada masa kanak-kanak dapat sangat mempengaruhi kualitas hidup melalui dampaknya pada fungsi sosial dan psikologis, yang dikaitkan dengan percaya diri yang rendah dan depresi, serta pencapaian pendidikan dan hubungan antarpribadi. Hubungan kausal antara banyak orang komplikasi terkait obesitas ini bersifat dua arah; kesehatan yang merugikan, stres atau fungsi psikososial yang buruk dapat menyebabkan gaya hidup menetap dan IMT yang lebih besar berikutnya (Lakshman *et al*, 2012).



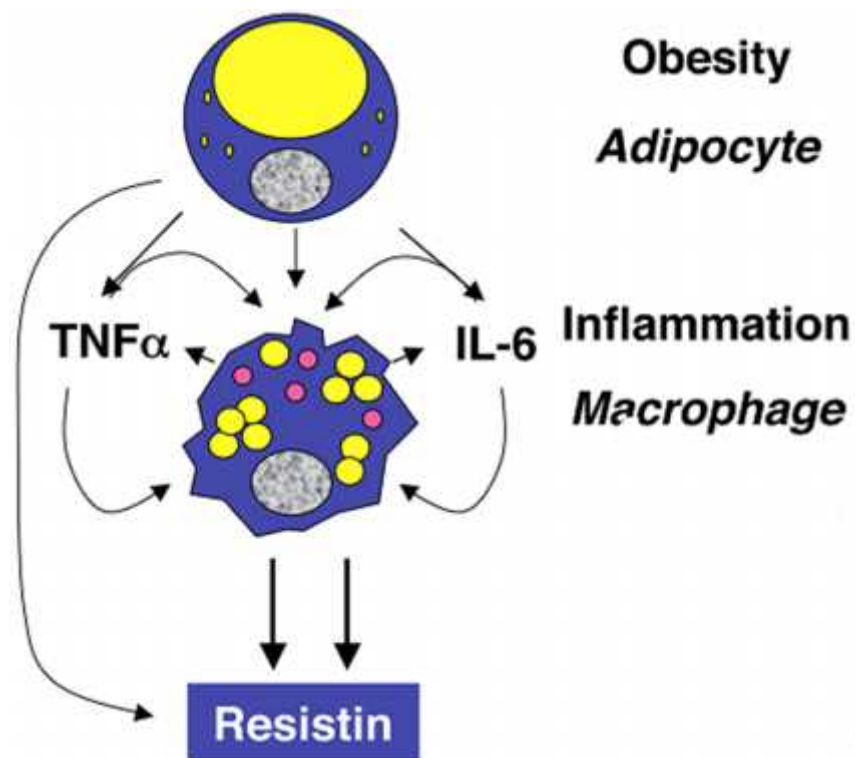
Gambar 4. Ringkasan skematis dari komplikasi obesitas pada anak (Lakshman *et al*, 2012).

II.2. Resistin

II.2.1 Struktur Resistin

Resistin merupakan protein yang kaya akan asam amino berjenis sisteina yang disekresi oleh adiposit. Resistin pada manusia terletak dalam kromosom 19p13.3 mengkodekan polipeptida yang kaya sistein dengan berat molekul 12,5 kDa yang terdiri dari 108 asam amino segmen

matur yang 55% identik dengan asam amino pada tikus. Resistin pada tikus memiliki berat molekul 11 kDa polipeptida yang kaya sistein, terletak di kromosom 8A1 dan memiliki 114 asam amino yang terdiri atas 20 asam amino peptida sinyal dan 94 asam amino segmen matur. Sumber utama resistin pada tikus adalah jaringan adiposa putih sedangkan pada manusia dominan diproduksi di *peripheral blood mononuclear cells* (PMBC), makrofag dan sel sumsum tulang. (Mostafazadeh *et al*, 2018)

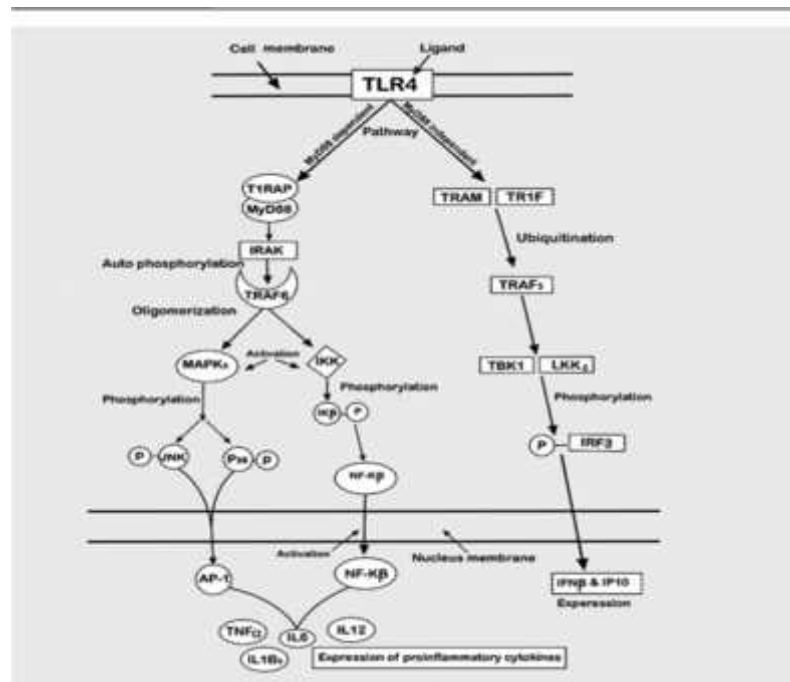


Gambar 5. Produksi resistin yang dipicu obesitas

II.2.2. Reseptor Resistin

Reseptor resistin khususnya pada manusia belum sepenuhnya dipahami. Tetapi *Toll-like receptor 4 (TLR4)* dan *adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1)* diterima sebagai kemungkinan reseptornya.

TRL diekspresikan pada berbagai organisme termasuk mamalia. Diantara 13 TLR yang dilaporkan (TLR1-TLR13), ada 10 TLR yang terdapat pada manusia dan ada 12 TLR pada tikus . TLR diekspresikan dalam sel *innate immune* seperti sel dendritik, dan makrofag begitupun juga pada sel non immune seperti sel fibroblast dan sel epitelial. TRL diklasifikasikan menjadi dua subfamili berdasarkan lokalisasinya, TRL permukaan sel dan TRL intraselular. TRL permukaan sel diantaranya TLR1,TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, dan TLR10 sedangkan yang termasuk TRL intraselular adalah TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, TLR11, TLR12, dan TLR13 yang ada dalam retikulum endoplasma, endosom, lisosom atau endolisosom . Diantara TLR, TLR4 yang unik karena setelah berikatan dengan ligand yang sesuai, reseptor ini bisa mengalami endositosis dan mengikuti langkahnya sebagai reseptor internal. Reseptor lain, CAP1 belum ditemukan data yang cukup untuk melihat efeknya sebagai reseptor resistin pada manusia.(Mostafazadeh *et al*, 2018; Park *et al*, 2017; Kawasaki *et al*, 2014).



Gambar 6. Beberapa ligand dapat mengaktifkan TLR4, termasuk diantaranya ligand endogen HSP22, EDA fibronectin, asam hyaluronat berat molekul rendah, fibrinogen, dan tenascin-C. Sedangkan ligand eksogen diantaranya asam lipoteichoic, LPS, motif CpG DNA bakteri dan RNA virus. Setelah berikatan dengan ligand, TLR4 selanjutnya bekerja melalui dua model klasik *signaling pathway*, yaitu jalur MyD88 (myeloid Differentiation primary Response gene 88) dan *Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor inducing interferon-beta (TRIF)*. Selanjutnya terjadi autofosforilasi *interleukin-1 receptor-associated kinase (IRAK)* dan oligomerisasi *TNF receptor-associated factor (TRAF6)*. Hal ini menyebabkan aktivasi IKK dan *mitogen activated protein kinase (MAPK)*. Akhirnya propagasi sinyal subsekuen menghasilkan translokasi *nuclear factor kappa B (NF-κB)* ke nukleus dan aktivasi program transkripsional

activator protein-1 (AP1). Pada sisi lain, jalur setelah TRIF, terjadi ubiquitinasi *TNF receptor-associated factor 3 (TRAF3)* yang menginduksi *TANK-binding kinase 1 (TBK1)* berikatan dengan I B (inhibitor NF- B) kinase epsilon (IKK). Selanjutnya kompleks TBK1-IKK memfosforilasi faktor transkripsi *interferon regulatory factor 3 (IRF3)* yang akan menghasilkan ekspresi *interferon beta (IFN)* dan *interferon-inducible protein 10 (IP-10)*. (Mostafazadeh *et al*, 2018; Leifer *et al*, 2016)

II.2.3. Efek Resistin

Pada penelitian eksperimental diperlihatkan bahwa injeksi resistin rekombinan menyebabkan gangguan toleransi glukosa, dan netralisasi imun oleh antibodi resistin endogen meningkatkan sensitivitas insulin. Resistin juga menetralkan efek inhibisi insulin pada produksi glukosa oleh hati, dan reduksi ambilan glukosa oleh otot skelet. Kadar resistin sejalan dengan peningkatan BMI pada pasien overweight dan obese. (zhang). Ekspresi resistin pada adiposit tikus distimulasi oleh glukosa kadar tinggi tetapi ditekan oleh tumor necrosis factor (TNF-) sementara resistin manusia secara kuat diinduksi oleh (Park *et al*, 2017; Haiaty *et al*, 2018)

Tidak sama pada rodent, peran resistin pada obesitas dan resistensi insulin pada manusia masih kontroversial. Orang obese yang memperlihatkan infiltrasi makrofag dari jaringan adiposa dibandingkan dengan orang yang kurus akan menunjukkan peningkatan ekspresi resistin di jaringan adiposa. Berkebalikan dengan jaringan adiposa putih pada rodent, ekspresi mRNA resistin pada jaringan adiposa putih manusia

sangat rendah. Rendahnya ekspresi resistin pada adiposit manusia dapat disebabkan oleh hilangnya PPAR *genomic binding site*, yang mengontrol ekspresi adiposit pada gen Retn tikus. (Haiaty *et al*, 2018)

Meskipun peran resistin pada obesitas dan resistensi insulin pada manusia belum definitif, namun perannya pada proses proinflamasi jelas berkaitan dengan progresi kejadian obesitas dan resistensi insulin. Ekspresi resistin dalam *peripheral blood mononuclear cell (PBMC)* ditingkatkan oleh sitokin proinflamasi (TNF- dan IL-6), sebaliknya resistin diinduksi oleh faktor ini. (Haiaty: 2018). Penumpukan jaringan adiposa yang berlebihan akan menyebabkan inflamasi kronik yang akan meningkatkan produksi sitokin proinflamasi seperti *tumor necrosis factor* (TNF-), interleukin IL-1, IL-6 dan resistin. (Noviarti *et al*, 2016). Resistin menginduksi ekspresi mRNA 20 sitokin dan kemokin termasuk TNF- , IL-1 , IL-1 , IL-12, CCL2, CCL3, CCL3L1, CCL4, CCL5, CCL8, CXCL2, CXCL3 pada chondrosit normal. (Haiaty: 2018)

Komplikasi kardiovaskular dari obesitas secara khusus telah dijelaskan melalui disfungsi endotel dan vaskular. Obesitas, diabetes tipe 2, dan penyakit kardiovaskular telah semakin dikenal sebagai kondisi peradangan karena peningkatan kehadiran mediator proinflamasi. Penelitian tentang adipokine dalam 20 tahun terakhir akhirnya memberikan hubungan yang masuk akal antara obesitas dan penyakit kardiovaskular. Kadar resistin plasma telah dikaitkan dengan penanda peradangan seperti TNF- , reseptor TNF- terlarut, atau IL-6 dan terlebih

lagi, resistin telah terbukti sebagai suatu faktor prediksi aterosklerosis koroner pada manusia. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa resistin berkorelasi dengan level biomarker untuk cedera jantung, dan telah diajukan sebagai penanda tingkat keparahan cedera iskemik miokardium. (Filkova *et al*, 2009)

Pada tikus, resistin sebagian besar berasal dari jaringan adiposa, dan hiperresistinemia merusak toleransi glukosa pada tikus. Berbeda dengan model hewan, sel imunokompeten tampak menjadi sumber utama resistin dibanding adiposit pada manusia. Resistin ditemukan secara intraseluler pada makrofag dan ekstraseluler pada atheroma. Hal ini berkontribusi terhadap peningkatan trigliserida dan massa seluler kolesterol yang bergantung pada glukosa yang tidak terjadi tanpa adanya resistin. (Filkova *et al*, 2009)

Resistin juga dianggap sebagai mediator disfungsi endotelial, dan telah terbukti mempromosikan aktivasi sel endotel melalui pelepasan endotelin (ET-1). Lebih lanjut, hal ini menginduksi ekspresi *vascular cell adhesion molecule* (VCAM-1), *inter-cellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), *vascular endothelial growth factor receptors* (VEGFR), *matrix metalloproteinases* (MMPs), dan MCP-1. Selanjutnya, pembentukan pembuluh darah yang abnormal juga berperan dalam hal patologi lainnya seperti tumor, retinopati diabetik, rheumatoid arthritis, atau lupus erythematosus sistemik. Secara keseluruhan, data ini menunjukkan bahwa resistin dapat berkontribusi pada akumulasi kolesterol dan

trigliserida pada makrofag, inflamasi arteri, disfungsi endotel, dan angiogenesis. Hal ini bisa berkontribusi terhadap percepatan atherogenesis dan penyakit jantung koroner. (Filkova *et al*, 2009)

II.3. Vitamin D

II.3.1 Bentuk dan Fungsi

Vitamin D yang termasuk vitamin larut dalam lemak, merupakan prohormon yang memiliki fungsi utama mengatur keseimbangan kalsium tubuh. Kalsium diketahui sebagai komponen utama kekuatan tulang, sehingga defisiensi vitamin D akan menyebabkan kelemahan tulang yang disebut *rickets* pada masa anak dan *osteomalacia* pada masa dewasa. (Sjarif *et al*, 2014)

Vitamin D memiliki dua bentuk, yaitu vitamin D2 (ergocalciferol) dan vitamin D3 (cholecalciferol). Vitamin D3 atau *the sunshine vitamin* di sintesis pada epidermis melalui ultraviolet atau dapat diperoleh dari mengonsumsi minyak ikan maupun suplemen. Vitamin D2 didapatkan dari tanaman sebagai produk iradiasi ergosterol. Manusia mendapatkan vitamin D dari makanan dan paparan sinar matahari. Sangat sedikit makanan yang secara natural mengandung vitamin D. Minyak ikan seperti salmon, mackerel, dan sardines kaya akan vitamin D. Kuning telur dilaporkan mengandung vitamin D dengan jumlah yang bervariasi. (Misra *et al*, 2008; Mozos *et al*, 2014)

Calsitriol merupakan bentuk aktif vitamin D, berikatan dengan reseptor vitamin D di saluran cerna, tulang dan ginjal untuk meningkatkan

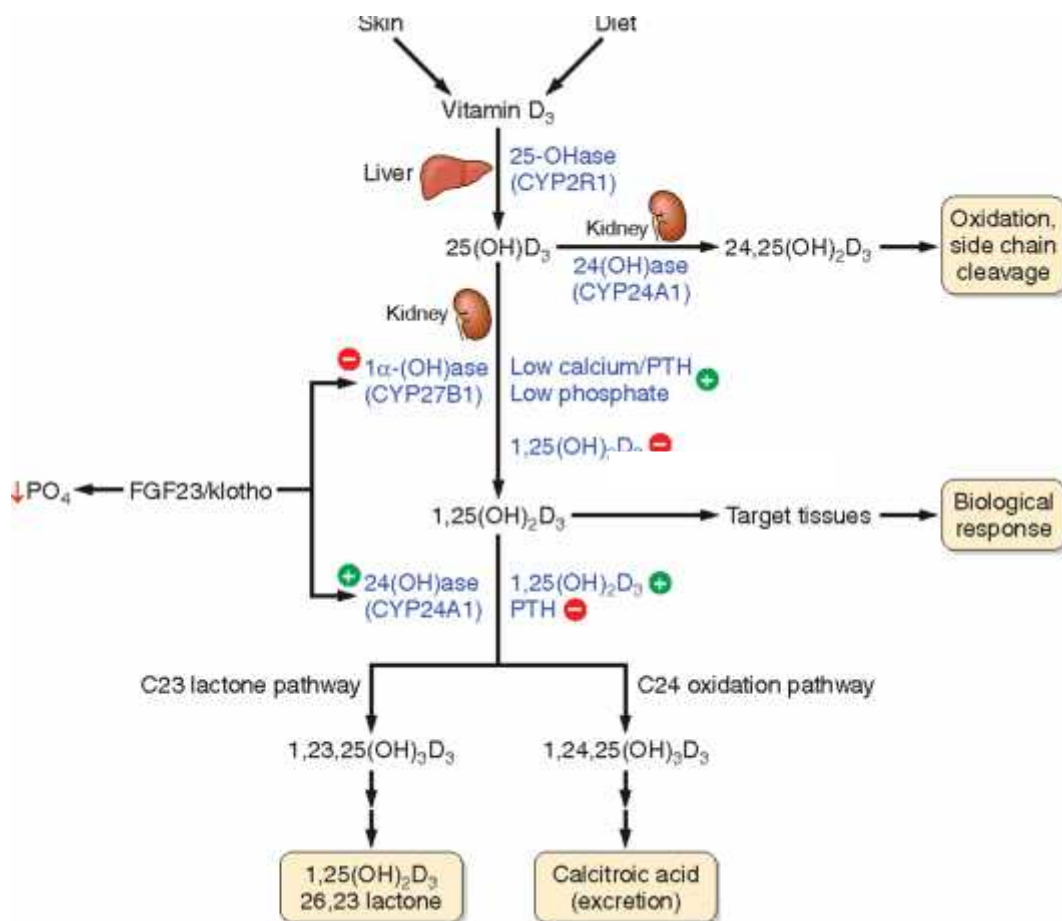
absorpsi kalsium di saluran cerna, meningkatkan penyimpanan kalsium pada tulang, dan menurunkan konsentrasi hormon paratiroid. Vitamin D reseptor juga ditemukan pada jaringan lain, seperti pada otak, kardiomyosit, sel otot polos pembuluh darah, sel beta pankreas, muskuloskeletal, payudara, prostat, colon, makrofag, kulit serta memberikan efek pleiotropik namun berkurang seiring usia. Aktivasi vitamin D mempengaruhi pertumbuhan sel, proliferasi dan apoptosis, stres oksidatif, transport membran, hemostasis matriks, adhesi sel, fungsi sistem imun dan mengatur sejumlah besar gen. (Mozos *et al*, 2014)

Fungsi utama vitamin D yaitu mempertahankan konsentrasi kalsium ekstraseluler dengan cara mengontrol absorpsi kalsium dan efek langsung pada tulang dan sekresi parathormon. Efek menguntungkan kalsium fosfat, terutama pada metabolisme saluran cerna yaitu metabolisme asam empedu, ekskresi asam lemak, dan modulasi mikroba saluran cerna. (Luong *et al*, 2013; Touin, *et al* 2013)

II.3.2 Metabolisme

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 memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan

diangkut ke hati. Vitamin D mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25-hidroksikolekalsiferol (25(OH)D₃), sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D₃ kemudian dihidroksilasi oleh enzim 1 α -hidroksilase (gen: CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (1,25(OH)₂D₃), 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. (Dong Y, Jorgensen, 2010, Christakos, Ajibade, 2010, Strange RC, Shipman KE, 2015)



Gambar 7. Metabolisme Vitamin D (Christakos *et al*, 2016)

Bentuk bioaktif Vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) berfungsi sebagai hormone pleiotropik yang mengontrol ekspresi gen pada berbagai tipe sel dan jaringan yang mengatur proliferasi, diferensiasi dan survival sel. Aktivitas ini pada prinsipnya dilakukan melalui jalur transduksi signal reseptor nukleus/sitosolik vitamin D (VDR) dan respon elemen vitamin D (VDRE) yang ditemukan pada banyak kunci gen, respon yang cepat terjadi melalui resptor vitamin D yang terdapat pada plasma dan membrane reticulum endoplasma.

Reseptor vitamin D ini ditemukan pada lebih dari empat puluh jaringan meliputi sel beta pankreas, sel otot polos, monosit dan adiposit. Sehingga dihipotesiskan bahwa defisiensi vitamin D dapat menimbulkan fenotip kompleks penyakit, meliputi obesitas. (Walker, 2014)

II.3.3. Defisiensi Vitamin D

Defisiensi vitamin D dapat disebabkan oleh 2 hal yaitu defisiensi berhubungan dengan paparan UVB dan defisiensi berhubungan dengan kondisi fisik. (Zhang, 2010)

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)₂D₃ menurun, dan asupan makanan yang difortifikasi vitamin D juga menurun.
- b. Kulit gelap. Pada populasi berkulit gelap kadar melanin kulit sangat tinggi sehingga akan menghambat paparan UVB untuk mensintesis vitamin D. Populasi berkulit gelap membutuhkan paparan UVB 10 – 50 kali lebih lama dibandingkan populasi berkulit putih untuk menghasilkan vitamin D yang sama.
- c. 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.

d. 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.
- b. Penggunaan obat-obatan antikonvulsi jangka panjang seperti fenobarbital, fenitoin dan karbamazepin, obat antimikroba seperti rifampisin dan obat antiretroviral dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Mekanisme kerja dengan menginduksi katabolisme $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.
- c. Penyakit ginjal kronis. Ginjal adalah tempat transformasi bentuk aktif vitamin D. Ginjal yang mengalami penyakit kronis, apalagi memerlukan dialisis akan menghambat transformasi vitamin D. Oleh karena itu penderita penyakit ginjal kronis memerlukan suplementasi $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.
- d. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar $25(\text{OH})\text{D}_3$ lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan *7-dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit

menyimpan dan menghambat₃ pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit kedalam sirkulasi darah.

- e. 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.
- f. Status vitamin D maternal. Vitamin D bisa ditransfer melalui plasenta. Ibu hamil yang menderita defisiensi vitamin D akan menyebabkan cadangan vitamin D bayi juga rendah. Bayi yang lahir prematur memiliki cadangan vitamin D rendah sehingga berisiko mengalami defisiensi vitamin D lebih tinggi.

Kadar vitamin D tersebut kemudian dikategorikan sebagai defisiensi (< 20 ng/mL), insufisiensi (20–30 ng/mL), dan normal (>30 ng/mL). (Utami *et al*, 2015) Tidak ada konsensus yang menyatakan nilai optimal konsentrasi serum 25(OH)D₃, walaupun demikian, titik potong 10 ng/mL hingga 15 ng/mL digunakan untuk mendefinisikan defisiensi vitamin D. Menurut *Dietary Reference Intakes, the Institute of Medicine*, defisiensi vitamin D terjadi bila konsentrasi 25(OH)D₃ kurang dari 11ng/mL. Konsentrasi serum 1,25(OH)₂D₃ terkadang normal pada keadaan defisiensi vitamin D oleh karena hiperparatiroidisme sekunder yang fisiologis yang meningkatkan produksi 1,25(OH)₂D₃ dari ginjal (Dehghan *et al*, 2005; Wagner *et al*, 2008; Turer *et al*, 2013).

II.4. Hubungan Resistin dan Vitamin D pada Anak dengan Obesitas

Penderita obesitas memiliki kadar 25(OH)D3 yang lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak obesitas, sehingga obesitas dianggap berperan dalam peningkatan prevalensi dari defisiensi 25(OH)D3 serum saat ini. Hal ini disebabkan karena pada penderita obesitas serum 25(OH)D3 yang diserap dalam jaringan lemak, peningkatan basal metabolik dan gaya hidup dari penderita obesitas yang cenderung kurang menyukai aktivitas di luar rumah serta kurangnya paparan sinar matahari. (Wortsman *et al*,2000; Saliba *et al*, 2012)

Penyebab lain dari rendahnya kadar 25(OH)D3 serum pada penderita obesitas adalah kadar lemak yang tinggi menyebabkan bioavailabilitas vitamin D menurun dan kadar 25(OH)D3 serum terdeteksi rendah di dalam darah. (Khor *et al*,2011) Kekurangan vitamin D yang dialami penderita obesitas tidak hanya disebabkan oleh rendahnya asupan vitamin D dan paparan sinar matahari, tetapi juga perbaikan status vitamin D yang tidak efektif dan efisien dibandingkan mereka yang bertubuh langsing. Sehubungan dengan kekurangan asupan vitamin D dan paparan sinar matahari, ada beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan rendahnya status vitamin D pada obesitas. Beberapa ahli menganggap individu obes mengalami kegagalan kemampuan mengkonversi pre vitamin D menjadi vitamin D3 di jaringan kulit, atau mengalami gangguan hormon paratiroid, yang mengawali peningkatan 1,25 (OH)2D3 dan menurunkan sintesa 25(OH)D3 di hati.

Ada dua teori yang berusaha menjelaskan rendahnya kadar vitamin D pada orang obesitas yaitu teori sekuestrasi dan teori degradasi.

1. Teori Sekuestrasi: menyatakan bahwa individu obese mengalami kegagalan dalam mengkonversi pre vitamin D menjadi vitamin D di jaringan kulitnya, di mana jaringan lemak yang berlebih yang dapat menyita vitamin yang larut dalam lemak sehingga kadar serum 25(OH)D3 menjadi rendah. (Wortsman, 2000)
2. Teori Degradasi: menyatakan bahwa banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi akan menyebabkan inflamasi jaringan adipose dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D pada kasus obesitas. (Lin *et al*, 2011)

Saat ini telah berkembang bahwa jaringan adipose adalah organ endokrin yang aktif, mengandung berbagai sel-sel imun yang mensekresi sitokin-sitokin pro inflamasi (Tumor Necrosis Factor- (TNF-), Interleukin (IL)-6, IL-1 , IL-8, Interferon- (IFN), C-Reactive Protein (CRP), sitokin anti inflamasi (IL-10, adiponektin), dan sitokin sitokin lain yang terlibat dalam proses inflamasi akan merangsang infiltrasi dari lekosit yang teraktivasi, terutama makrofag dan sel-sel T ke dalam jaringan adipose yang akan memproduksi sitokin pro inflamasi. Semakin banyak sel T dan sel B yang teraktivasi, sel-sel itu akan mengekspresikan VDR lebih tinggi. Bersamaan dengan itu sel-sel imun yang teraktivasi juga mengekspresi 1 hidroksilase, sehingga bisa mengkonversi 25(OH)D3 di sirkulasi menjadi

hormone aktif yaitu 1,25 (OH)₂D₃, yang dapat berikatan dengan VDR untuk penggunaan lokal. Tidak seperti enzim 1 hidroksilase yang terdapat di ginjal, 1 hidroksilase yang diproduksi oleh makrofag diatur oleh rangsangan sistem imun seperti IFN dan dengan peningkatan kadar 1,25 (OH)₂D₃. Sebagai respon terhadap tingginya kadar 1,25 (OH)₂D₃, ada beberapa bukti yang menyatakan aktivasi imun sel akan mengatur ekspresi 24-hidroksilase, untuk menginaktivasi hormone vitamin D, yang mengawali peningkatan degradasi dan ekskresi vitamin D sebagai 1,24,25 (OH)₃D₃. Meskipun 24 hidroksilase memiliki afinitas yang kuat dengan 1,25 (OH)₂D₃, enzim ini juga memecah 25 (OH)D₃ menjadi 24,25 (OH)₂D₃, yang kemudian mengurangi cadangan 25(OH)D₃ yang tersedia untuk 1 hidroksilasi.(Christakos *et al*,2010)

Terdapat bukti bahwa berbagai hormon, sitokin, faktor pertumbuhan, dan senyawa bioaktif, seperti adipokin, yang berpartisipasi dalam mengontrol homeostasis energi berhubungan dengan patofisiologi obesitas. Terdapat laporan yang menunjukkan bahwa jaringan adiposa dari subjek diabetes obesitas memiliki tingkat ekspresi mRNA resistin yang tinggi. Penelitian lain menunjukkan kadar resistin serum yang lebih tinggi pada subjek obesitas jika dibandingkan dengan subjek kurus, efek yang berkorelasi dengan perubahan massa tubuh indeks (IMT) dan area lemak visceral (Nieva-Vazquez *et al*, 2014)

Dalam penelitian Lopes dkk 2018, data menunjukkan peningkatan parameter antropometri dan kadar penanda inflamasi dalam plasma

contohnya resistin, pada individu yang *overweight* dan obes. (Lopes, 2018) Begitupun halnya dengan penelitian oleh Noviarti tahun 2016, kadar resistin meningkat pada pasien obesitas. (Noviarti *et al*, 2016).

Dengan demikian banyaknya jaringan lemak akan merangsang infiltrasi dari sel-sel imun yang teraktivasi yang akan menyebabkan inflamasi jaringan adiposa dan penurunan (degradasi) vitamin D, yang menyebabkan turunnya kadar vitamin D dan peningkatan sitokin yang salah satunya peningkatan resistin pada kasus obesitas.

Vaidya dkk. menemukan hubungan positif antara 25(OH)D3 dan konsentrasi resistin plasma pada pasien dengan diet tinggi natrium dan diet rendah natrium. Peningkatan status 25(OH)D3 dikaitkan dengan konsentrasi resistin yang lebih tinggi pada kedua kelompok. Vitamin D mungkin terlibat dalam regulasi resistin melalui mekanisme yang tidak diketahui (Koszowska *et al*, 2014).

Pada penelitian Roth dkk, pada pasien dengan obesitas terdapat penurunan dari kadar 25(OH)D3 disertai dengan penurunan kadar resistin. Pada penelitian tersebut dikatakan pada manusia, resistin disekresikan oleh adiposit dan oleh makrofag di jaringan adiposa dan hati, kemungkinan merangsang sekresi molekul proinflamasi dan defisiensi vitamin D disebabkan deposisi lemak tubuh.

Efek vitamin D pada fungsi makrofag telah menjadi pusat dari banyak pengamatan yang melibatkan vitamin D dalam regulasi respon imun. Secara umum dengan sel pembunuh alami (NK) dan limfosit T

sitotoksik (sel T sitotoksik), makrofag dan prekursor monositnya memainkan peran sentral dalam respons imun non-spesifik awal terhadap organisme patogen atau kerusakan jaringan. Aksi kunci vitamin D pada makrofag dianggap kemampuannya untuk merangsang diferensiasi monosit prekursor menjadi makrofag fagositik yang lebih matang. Konsep ini didukung oleh pengamatan yang menunjukkan perbedaan ekspresi reseptor vitamin D (VDR) dan 1-hidroksilase selama diferensiasi makrofag monosit manusia. Aktivasi respons imun melibatkan interaksi komponen seluler seperti makrofag, sel dendritik, dan sel T yang melepaskan dan merespons sejumlah besar sitokin dan kemokin, terutama interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-12, faktor nekrosis tumor (TNF) - α , dan interferon (IFN) - γ (Fiske *et al*, 2019). Vitamin D juga dapat memberikan pengaturan umpan balik jalur aktivasi kekebalan di mana 1,25(OH)₂D₃ telah terbukti secara potensial menurunkan regulasi ekspresi TLR2 dan TLR4 monosit, sehingga menekan respons inflamasi yang biasanya diaktifkan oleh reseptor ini (Hewison *et al*, 2010).

Mekanisme dimana 1,25 (OH)₂D₃ yang diproduksi oleh monosit dapat bekerja pada sel T atau sel B yang berdekatan. Baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa ekspresi epidermal 1,25(OH)₂D₃ menghubungkan lingkungan ke sistem kekebalan melalui perluasan sel-sel T regulatori CD4 + CD25 +. Setelah ini, respon kekebalan kulit yang dimediasi oleh sel-T perlu diturunkan dan diatur. Dalam konteks ini, sel T regulasi CD4 + CD25 + memainkan peran penting dalam penekanan respon imun seluler

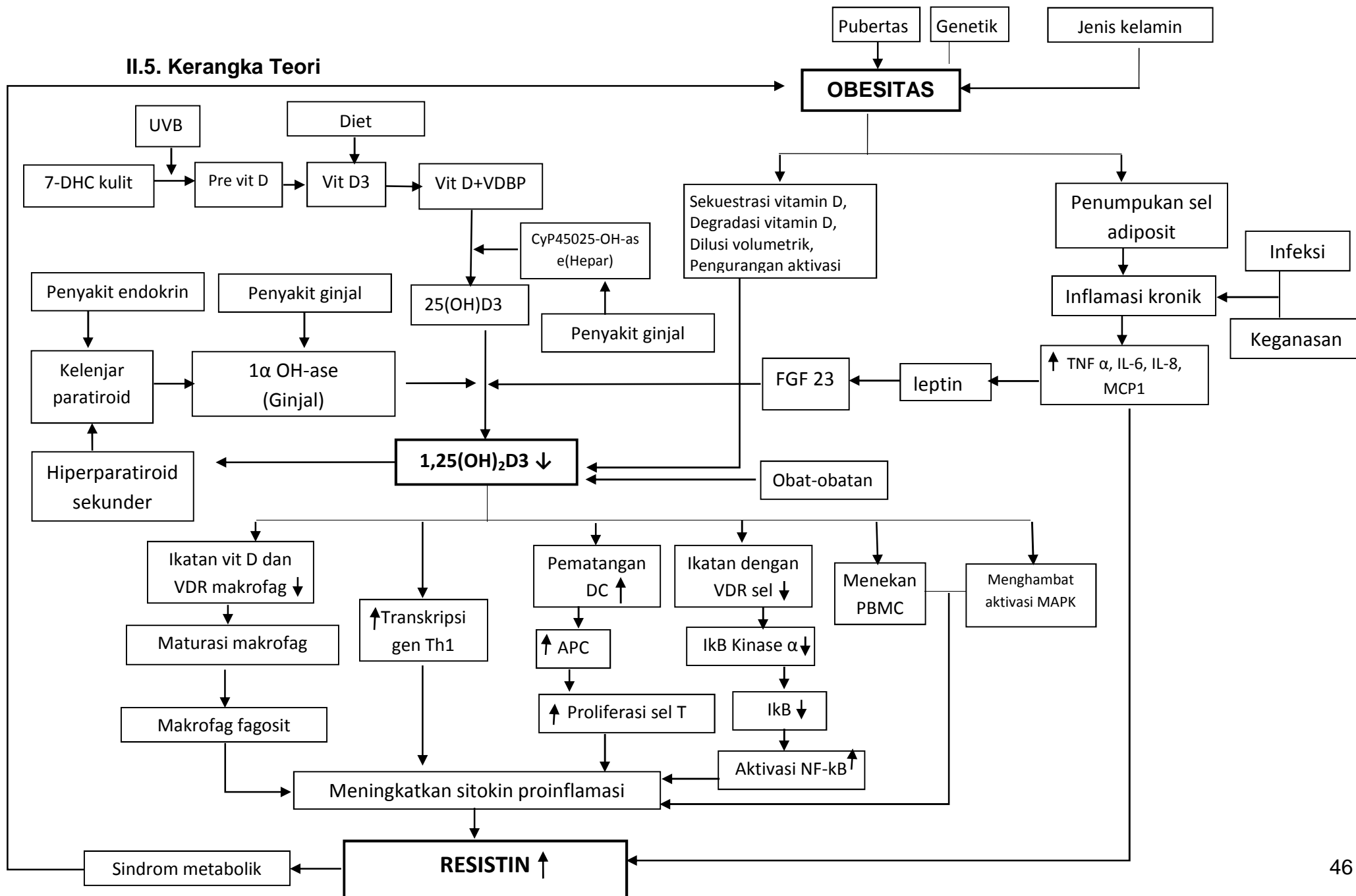
melalui penghambatan proliferasi sel T. Dalam skenario ini 1,25(OH)₂D₃ adalah penghambat pematangan sel dendritik (DC), sel penyaji antigen paling kuat, dan bekerja langsung pada limfosit T untuk menghambat proliferasi sel T. Sinyal 1,25(OH)₂D₃ menekan transkripsi gen yang mengkode kunci sitokin T helper tipe 1 (Th1), seperti interferon- γ (IFN- γ) dan interleukin-2 (IL-2). Efek 1,25(OH)₂D₃ adalah untuk mempolarisasi respons T-helper menuju fenotipe Th2 yang lebih regulasi, yang dianggap sebagai komponen kunci dari kapasitasnya untuk menekan respons autoimun yang digerakkan Th1 (Di Rosa et al, 2011).

Salah satu hormon inflamasi yang disebut ikut berperan pada obesitas adalah resistin. Jaringan adiposa terlibat dalam pengendalian metabolisme yakni organ endokrin aktif yang mengeluarkan sejumlah hormon dan sitokin yang disebut adipositokin. Pada pasien obesitas terjadi inflamasi yang berlebihan dan meningkatkan serta melepaskan berbagai sitokin. Hal ini termasuk leptin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , adiponectin, dan resistin. Adipositokin memiliki efek berbeda dan bekerja melalui jalur autokrin, parakrin, dan endokrin. (Amirhakimi *et al*, 2011)

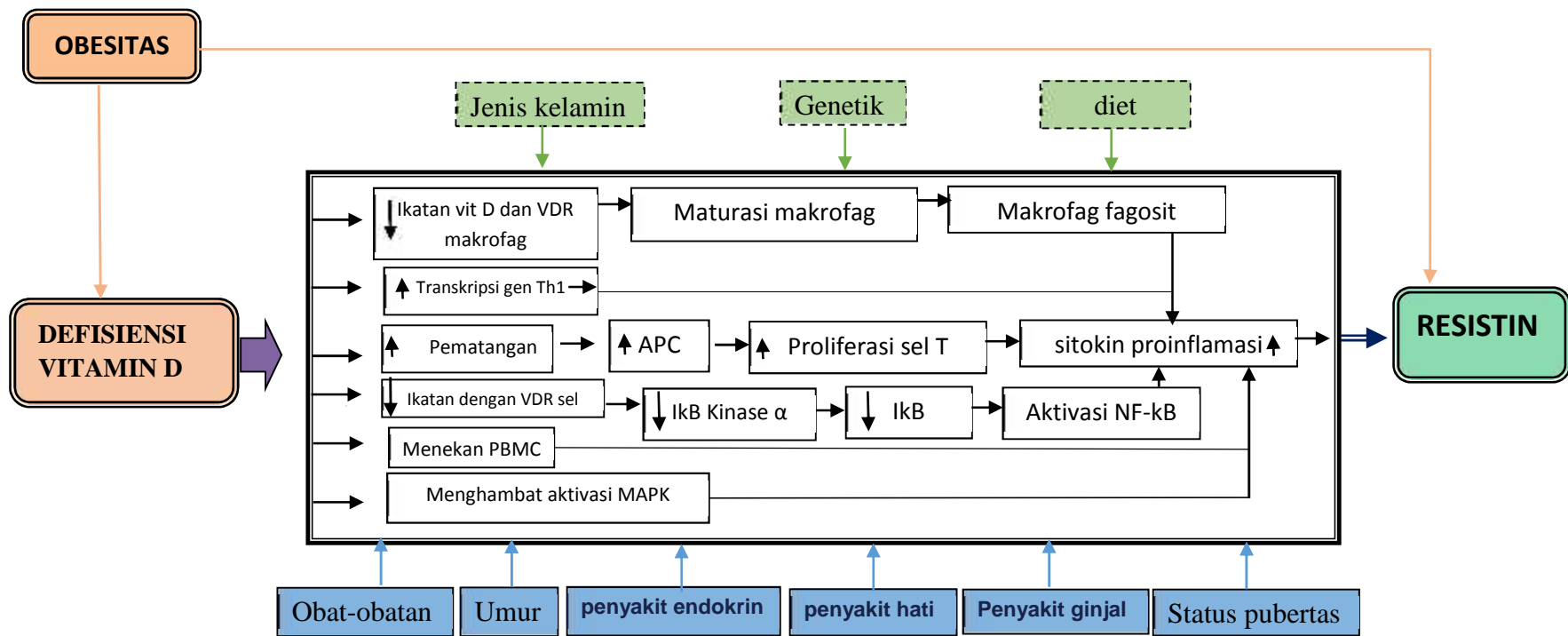
Reseptor vitamin D (VDR), reseptor hormon inti sel multifungsi, memiliki aktivitas anti-inflamasi yang kuat dengan memblokir aktivasi NF- κ B dan menghambat produksi sitokin proinflamasi. VDR diaktivasi oleh hormon vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D₃), atau analog aktifnya. Setelah diaktifkan, VDR berikat ditranslokasi ke inti untuk

bertindak sebagai faktor transkripsi untuk mengatur ekspresi gen target. VDR memblokir aktivasi NF- κ B dengan berinteraksi langsung dengan I κ B Kinase dan dengan demikian meningkatkan konsentrasi I κ B di sitoplasma. Ekspresi PBMC VDR berkorelasi terbalik dengan kadar NF- κ B p65, IL-6, dan TNF- α . Pengamatan ini menunjukkan bahwa penurunan regulasi VDR dapat berkontribusi pada peningkatan produksi sitokin proinflamasi (Sun et al, 2019). Peningkatan vitamin D makanan dikaitkan dengan perubahan jalur pensinyalan MAPK dan NF κ B selama tahap penyakit inflamasi akut. vitamin D mampu menekan aktivitas MAPK dan produksi sitokin proinflamasi berikutnya melalui peningkatan regulasi MAPK fosfatase dan sinyal NF κ B melalui peningkatan regulasi I κ B α , penghambat aktivasi NF κ B (Meeker et al, 2014). NF- κ B adalah faktor transkripsi penting untuk ekspresi protein yang berhubungan dengan inflamasi. Konsentrasi fisiologis adiponektin menginduksi aktivitas NF- κ B. Efek ini relatif kuat dibandingkan dengan adipokin proinflamasi seperti leptin, resistin, dan IL-6 (Haugen et al, 2007)

II.5. Kerangka Teori



BAB III KERANGKA KONSEP



Keterangan :



Variabel bebas



variabel kendali



Hubungan variabel bebas



Hubungan variabel kendali



Variabel tergantung



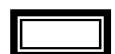
Variabel moderator



Hubungan variabel tergantung



Hubungan variabel moderator



Variabel antara



Hubungan variabel antara