

**KARYA AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN RASIO LEPTIN  
ADIPONEKTIN (L/A) PADA ANAK OBES**

**CORRELATION OF VITAMIN D LEVEL WITH LEPTIN  
ADIPONECTIN RATIO (L/A) IN OBES CHILDREN**

**GUSTIAN RANTE TIBALLA**

**C105 182 004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN RASIO LEPTIN  
ADIPONEKTIN (L/A) PADA ANAK OBES**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**GUSTIAN RANTE TIBALLA**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**LEMBAR PENGESAHAN TUGAS AKHIR**

**HUBUNGAN KADAR VITAMIN D DENGAN RASIO LEPTIN  
ADIPONEKTIN (L/A) PADA ANAK OBES**

Disusun dan diajukan oleh:

**GUSTIAN RANTE TIBALLA**  
NIM: C 105 18 2 004

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 6 Januari 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

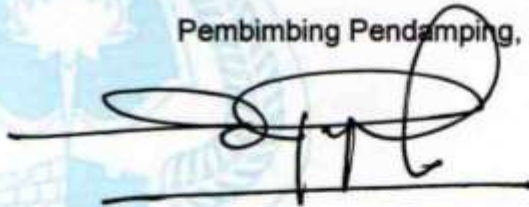
Menyetujui,

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. Sy Alzah Lawang, M.Kes, Sp.A(K)  
NIP. 19740321 200812 2 002

Dekan Fakultas/  
Sekolah Pascasarjana,



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

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Gustian Rante Tiballa  
Nomor Mahasiswa : C105182004  
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, 06 Januari 2022

Yang menyatakan,



Gustian Rante Tiballa

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang telah melimpahkan kasih dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

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

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

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **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, Sp.A(K), MARS, dan dr. Urfianty, M.Kes, Sp.A(K).**

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas 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 ibunda **Martha Rante Pademme (Almh)** dan ayah **Yohanis Maruru (Alm)**, yang selalu menjadi inspirator sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.
7. Saudara kandung saya **Robert Tiballa, Junaedi Tiballa, Darto Tiballa, Jefri Tiballa, Ervan Tiballa, Fitriwati Tiballa, Ratmawati Tiballa, Andika Tiballa, dan Ardianto Tiballa** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
8. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Januari 2019 (*Golden Generation*): **dr. Muh Alief Akbar, dr. Syahrurrahman, dr Viqa Faiqah, dr. Liesa Ferawaty Lesomar, dan dr Cut Wirdatussa'adah** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka 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, Desember 2022

Gustian Rante Tiballa



## ABSTRAK

GUSTIAN RANTE TIBALLA. *Hubungan kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes (dibimbing oleh Aidah Juliaty A. Baso dan Idham Jaya Ganda).*

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D pada anak. Hal ini mengganggu regulasi adipokin, yaitu leptin dan adiponektin. Vitamin D turut memengaruhi sintesis leptin dan adiponektin melalui pengaruhnya terhadap adipogenesis dan regulasi sitokin proinflamasi. *Rasio leptin-adiponektin (L/A)* merupakan indikator yang menunjukkan risiko penyakit metabolik, resistensi insulin, serta penyakit vaskuler dibandingkan dengan mengukur kedua adipokin ini secara terpisah. Untuk itu, diperlukan penelitian yang dapat membuktikan hubungan antara vitamin D dan *rasio leptin-adiponektin (L/A)* pada anak obes. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara defisiensi vitamin D dan *rasio leptin-adiponektin (L/A)* pada anak obes. Studi ini merupakan studi *cross sectional* yang dilakukan pada Agustus sampai dengan Oktober 2021 dan dipilih secara *multistage cluster random sampling*. Sasaran penelitian ini adalah siswa SMP dan SMA di kota Makassar yang berusia 11 sampai 17 tahun dengan kriteria obesitas. Sampel dibagi ke dalam dua kelompok; 1) kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D; dan 2) kelompok anak obes tanpa defisiensi vitamin D. Hasil penelitian menunjukkan bahwa median *rasio leptin-adiponektin (L/A)* pada kelompok anak obes defisiensi vitamin D lebih tinggi, yaitu 1,48 dibandingkan dengan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D, yaitu 0,13. Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna median *rasio leptin-adiponektin (L/A)* antara kelompok anak obes defisiensi vitamin D dan anak obes tidak defisiensi vitamin D dengan nilai  $p = 0,000$  ( $p = 0,05$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa median *rasio leptin-adiponektin (L/A)* pada kelompok anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok anak obes tidak defisiensi vitamin D. Terdapat korelasi negatif antara kadar vitamin D dan *rasio leptin-adiponektin (L/A)* pada anak obes.

Kata kunci: defisiensi vitamin D, rasio leptin-adiponektin (L/A), anak obes





## ABSTRACT

GUSTIAN RANTE TIBALLA. *Correlation of Vitamin D Level with Leptin Adiponectin Ratio (L/A) in Obes Children* (Supervised by Aidah Juliaty A Baso and Idham Jaya Ganda).

Obesity is a risk factor for vitamin D deficiency in children. As a result it will interfere with the regulation of adipokines, namely leptin and adiponectin. Vitamin D also influences the synthesis of leptin, and adiponectin through its influence on adipogenesis and regulation of proinflammatory cytokines. The leptin-adiponectin ratio (L/A) is an excellent indicator of the risk of metabolic disease, insulin resistance, and vascular disease compared to measuring these two adipokines separately. This research is needed to prove the correlation between vitamin D and the leptin-adiponectin ratio (L/A) in obese children. The aim of this study is to determine the correlation between vitamin D deficiency and leptin-adiponectin ratio (L/A) in obese children. This study was a cross-sectional study that conducted from August 2021 to October 2021 by multistage cluster random sampling with the target of junior school and high school students in Makassar city aged 11 to 17 that conclude the criteria for obesity. The sample of study was divided into two groups, the obese children group with vitamin D deficiency and the obese children group without vitamin D deficiency. The results show that the median leptin-adiponectin ratio (L/A) in the group of obese children with vitamin D deficiency is 1.48 higher than the group of obese children without vitamin D deficiency, which was 0.13. Statistical analysis show that there is a significant difference in the median leptin-adiponectin ratio (L/A) between the group of obese children with vitamin D deficiency and obese children without vitamin D deficiency with p-value = 0.000 ( $p < 0.05$ ). So it is concluded that the median leptin-adiponectin ratio (L/A) in the group of obese children with vitamin D deficiency is higher than the group of obese children without vitamin D deficiency. There is a negative correlation between vitamin D levels and the leptin-adiponectin ratio (L/A) in obese children.

Keywords: vitamin D deficiency, leptin-adiponectin ratio (L/A), obese children



## DAFTAR ISI

|                                              |      |
|----------------------------------------------|------|
| <b>HALAMAN JUDUL</b> .....                   | i    |
| <b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....               | ii   |
| <b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....              | iii  |
| <b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> ..... | iv   |
| <b>KATA PENGANTAR</b> .....                  | v    |
| <b>ABSTRAK</b> .....                         | viii |
| <b>ABSTRACT</b> .....                        | ix   |
| <b>DAFTAR ISI</b> .....                      | x    |
| <b>DAFTAR TABEL</b> .....                    | xiii |
| <b>DAFTAR GAMBAR</b> .....                   | xv   |
| <b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....                 | xvi  |
| <b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....                | xvii |
| <b>BAB.I. PENDAHULUAN</b> .....              | 1    |
| I.1. Latar Belakang .....                    | 1    |
| I.2. Rumusan Masalah .....                   | 7    |
| I.3. Tujuan Penelitian.....                  | 7    |
| I.3.1 Tujuan Umum Penelitian .....           | 7    |
| I.3.2 Tujuan Khusus Penelitian.....          | 7    |
| I.4. Hipotesis Penelitian.....               | 8    |
| I.5. Manfaat Penelitian.....                 | 8    |
| <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....        | 10   |
| II.1.Obesitas .....                          | 10   |
| II.1. 1. Definisi.....                       | 10   |
| II.1. 2. Epidemiologi.....                   | 10   |
| II.1.3. Etiologi .....                       | 11   |
| II.1.4. Patofisiologi .....                  | 17   |
| II.1.5. Kriteria Obesitas .....              | 20   |
| II.2. Leptin dan Adiponektin .....           | 21   |
| II.2. 1. Leptin .....                        | 21   |
| II.2. 2. Adiponektin.....                    | 27   |

|                                                             |           |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| II.3. Vitamin D.....                                        | 32        |
| II.3. 1. Sumber Vitamin D .....                             | 32        |
| II.3. 2. Metabolisme Vitamin D.....                         | 33        |
| II.3. 3. Etiologi Defisiensi Vitamin D.....                 | 35        |
| II.3. 4. Pengukuran Kadar Vitamin D .....                   | 37        |
| II.4. Hubungan Obesitas, Vitamin D, Leptin, dan Adiponektin | 37        |
| II.4.1 Hubungan Obesitas dan Vitamin D .....                | 37        |
| II.4.2 Hubungan Obesitas, Leptin, dan Adiponektin.....      | 39        |
| II.4.3 Hubungan Vitamin D dan Leptin pada Anak Obes         | 41        |
| II.4.4 Hubungan Vitamin D dan Adiponektin pada Anak Obes    | 43        |
| II.4.5 Rasio Leptin-Adiponektin pada Anak Obes .....        | 45        |
| II.5. Kerangka Teori .....                                  | 47        |
| II.5.1 Kerangka Teori I.....                                | 47        |
| II.5.2 Kerangka Teori II.....                               | 48        |
| <b>BAB III. KERANGKA KONSEP.....</b>                        | <b>49</b> |
| <b>BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN .....</b>                  | <b>50</b> |
| IV.1. Desain Penelitian .....                               | 50        |
| IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....                     | 50        |
| IV.3. Populasi Penelitian .....                             | 50        |
| IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....               | 51        |
| IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                   | 58        |
| IV.5.1.Kriteria Inklusi .....                               | 58        |
| IV.5.2.Kriteria Eksklusi .....                              | 58        |
| IV.6. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....    | 59        |
| IV.7. Cara Kerja.....                                       | 59        |
| IV.7.1.Alokasi Subyek.....                                  | 59        |
| IV.7.2.Cara Penelitian.....                                 | 60        |
| IV.7.3. Prosedur Penelitian .....                           | 60        |
| IV.7.4. Alur Penelitian.....                                | 63        |
| IV.8. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel .....           | 64        |
| IV.8.1. Identifikasi Variabel .....                         | 64        |

|                                                                                                                      |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| IV.8.2. Klasifikasi Variabel .....                                                                                   | 64         |
| IV.9. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....                                                               | 64         |
| IV.9.1. Definisi Operasional .....                                                                                   | 64         |
| IV.9.2. Kriteria Obyektif .....                                                                                      | 67         |
| IV.10. Analisis Uji Reabilitas dan Validitas dalam Mengukur Berat Badan dan Tinggi Badan.....                        | 68         |
| IV.10.1 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Berat Badan .....                                                   | 68         |
| IV.10.2 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Berat Badan .....                                                      | 69         |
| IV.10.3 Analisis Uji Reliabilitas dalam Mengukur Tinggi Badan .....                                                  | 70         |
| IV.10.4 Analisis Uji Validitas dalam Mengukur Tinggi Badan .....                                                     | 70         |
| IV.11. Pengolahan dan Analisis Data.....                                                                             | 71         |
| IV.11.1. Analisis Karakteristik Sampel .....                                                                         | 71         |
| IV.11.2. Analisis Bivariat .....                                                                                     | 71         |
| IV.11.3. Penilaian Hasil Uji Hipotesis.....                                                                          | 73         |
| <b>BAB V. HASIL PENELITIAN .....</b>                                                                                 | <b>74</b>  |
| V.1. Jumlah Sampel.....                                                                                              | 74         |
| V.2. Karakteristik Sampel .....                                                                                      | 75         |
| V.3. Analisis Hubungan Antara Defisiensi Vitamin D dengan Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) pada Anak Obes.....         | 80         |
| V.4. Penentuan nilai titik potong ( <i>Cut-off point</i> ) nilai Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) pada Anak Obes ..... | 81         |
| <b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>                                                                                      | <b>88</b>  |
| <b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>                                                                           | <b>98</b>  |
| VII.1. Kesimpulan .....                                                                                              | 98         |
| VII.2. Saran.....                                                                                                    | 98         |
| <b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>                                                                                          | <b>100</b> |
| <b>LAMPIRAN .....</b>                                                                                                | <b>105</b> |

## DAFTAR TABEL

| Nomor                                                                                                                           | halaman |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 1. Kelainan Genetik Penyebab Obesitas pada Anak.....                                                                            | 13      |
| 2. Gangguan Endokrin Penyebab Obesitas pada Anak .....                                                                          | 15      |
| 3. Faktor yang berperan dalam Sekresi Leptin .....                                                                              | 23      |
| 4. Jumlah siswa SMP Rajawali dan SMA Zion.....                                                                                  | 53      |
| 5. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VII.....                                                                     | 54      |
| 6. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VII .....                                                                              | 54      |
| 7. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan VIII.....                                                                    | 55      |
| 8. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas VIII .....                                                                             | 55      |
| 9. Jumlah siswa SMP Rajawali berdasarkan tingkatan IX .....                                                                     | 55      |
| 10. Jumlah sampel SMP Rajawali tiap kelas IX.....                                                                               | 56      |
| 11. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan I .....                                                                         | 56      |
| 12. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas I.....                                                                                    | 57      |
| 13. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan II.....                                                                         | 57      |
| 14. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas II .....                                                                                  | 57      |
| 15. Jumlah siswa SMA Zion berdasarkan tingkatan III .....                                                                       | 58      |
| 16. Jumlah sampel SMA Zion tiap kelas III .....                                                                                 | 58      |
| 17. Uji realibilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur berat badan.....                                                      | 68      |
| 18. Analisis validitas pengukuran berat badan <i>inter-examiner</i> .....                                                       | 69      |
| 19. Uji korelasi <i>Pearson</i> verifikator dan peneliti .....                                                                  | 69      |
| 20. Uji realibilitas <i>intra-examiner</i> dalam mengukur tinggi badan .....                                                    | 70      |
| 21. Analisis validitas pengukuran tinggi badan <i>inter-examiner</i> .....                                                      | 71      |
| 22. Uji korelasi <i>Pearson</i> verifikator dan peneliti .....                                                                  | 71      |
| 23. Karakteristik sampel penelitian .....                                                                                       | 76      |
| 24. Analisis distribusi jenis kelamin pada kelompok defisiensi vitamin<br>D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes ..... | 77      |
| 25. Median umur pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak<br>defisiensi vitamin D pada anak obes.....                        | 78      |

|                                                                                                                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 26. Analisis frekuensi defisiensi vitamin D berdasarkan status pubertas pada anak obes .....                                                                                     | 78 |
| 27. Analisis median kadar leptin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes .....                                                          | 79 |
| 28. Analisis median kadar adiponektin pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes .....                                                     | 79 |
| 29. Analisis median rasio leptin-adiponektin (L/A) pada kelompok defisiensi vitamin D dan tidak defisiensi vitamin D pada anak obes                                              | 80 |
| 30. Korelasi kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes .....                                                                                          | 80 |
| 31. Nilai titik potong ( <i>cut-off point</i> ) sensitivitas dan spesifisitas dari masing-masing nilai Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) .....                                      | 82 |
| 32. Analisis perbandingan sensitivitas, spesifisitas, NPP, NPN, dan Area Under Curve pada setiap nilai titik potong ( <i>cut-off point</i> ) Rasio Leptin-Adiponektin (L/A)..... | 85 |
| 33. Hubungan Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) dengan Defisiensi Vitamin D pada Anak Obes Menggunakan <i>Cut-off</i> .....                                                          | 86 |

## DAFTAR GAMBAR

| <b>nomor</b> |                                                                                                      | <b>halaman</b> |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1.           | Proporsi Status Gizi Gemuk pada Balita Menurut Provinsi .....                                        | 11             |
| 2.           | Skema Jalur Pengaturan Keseimbangan Energi .....                                                     | 18             |
| 3.           | Regulasi Keseimbangan Energi .....                                                                   | 19             |
| 4.           | Algoritma Penggunaan Grafik Pertumbuhan pada Obesitas .....                                          | 21             |
| 5.           | Gambaran Struktur Molekul Leptin .....                                                               | 22             |
| 6.           | Mekanisme Kerja Leptin .....                                                                         | 24             |
| 7.           | Sistem Transduksi Sinyal Leptin .....                                                                | 26             |
| 8.           | Struktur Adiponektin .....                                                                           | 27             |
| 9.           | Reseptor Adiponektin .....                                                                           | 28             |
| 10.          | Peranan Adiponektin dalam Metabolism Lemak dan Karbohidrat pada Otot Skelet.....                     | 29             |
| 11.          | Peranan Adiponektin sebagai Anti Inflamasi .....                                                     | 31             |
| 12.          | Struktur Vitamin D .....                                                                             | 33             |
| 13.          | Metabolisme Vitamin D .....                                                                          | 34             |
| 14.          | <i>Feedback</i> antara Sistem Endokrin Vitamin D dan Adiposit.....                                   | 41             |
| 15.          | Desain Penelitian .....                                                                              | 75             |
| 16.          | Grafik korelasi kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) .....                          | 81             |
| 17.          | Kurva titik potong ( <i>cut-off point</i> ) nilai rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes..... | 85             |
| 18.          | <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) Curve .....                                           | 86             |



## DAFTAR LAMPIRAN

| <b>nomor</b> |                                                                                          | <b>halaman</b> |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1.           | Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Keluarga/<br>Subjek Penelitian .....   | 105            |
| 2.           | Formulir Persetujuan Orang Tua Mengikuti Penelitian Setelah<br>Mendapat Penjelasan ..... | 108            |
| 3.           | Prosedur Pengambilan Sampel .....                                                        | 112            |
| 4.           | Anamnesis dan Pemeriksaan Fisis.....                                                     | 115            |
| 5.           | Rekomendasi Persetujuan Etik .....                                                       | 118            |
| 6.           | Data Dasar .....                                                                         | 119            |
| 7.           | Analisis Data .....                                                                      | 121            |

## DAFTAR SINGKATAN

| Singkatan  | Arti dan Keterangan                                                      |
|------------|--------------------------------------------------------------------------|
| AAP        | : <i>American Academy of Pediatrics</i>                                  |
| ACC        | : <i>Asetil-KoA Karboksilase</i>                                         |
| ACO        | : <i>Acyl-CoA Oxidase</i>                                                |
| AgRP       | : <i>Agouti-Related Peptide</i>                                          |
| AMPK       | : <i>Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase</i>                |
| CC2        | : <i>CC-chemokine 2</i>                                                  |
| DNA        | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                                           |
| EDTA       | : <i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>                              |
| ELISA      | : <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>                               |
| FAT        | : <i>Fatty Acid Translocase</i>                                          |
| FGF        | : <i>Fibroblast Growth Factor</i>                                        |
| HMW        | : <i>High Molecular Weight</i>                                           |
| HOMA-IR    | : <i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>                 |
| HUMRC      | : <i>Hasanuddin University Medical Research Center</i>                   |
| IDAI       | : <i>Ikatan Dokter Anak Indonesia</i>                                    |
| IL-6       | : <i>Interleukin-6</i>                                                   |
| IMT        | : <i>Indeks Massa Tubuh</i>                                              |
| JAK        | : <i>Janus Kinase</i>                                                    |
| JAK- STAT3 | : <i>Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription-3</i> |
| LDL        | : <i>Low Density Lipoprotein</i>                                         |
| LPS        | : <i>Lipopolysaccharide</i>                                              |
| MAPK       | : <i>Mitogen-activated protein kinase</i>                                |
| MC4R-4     | : <i>melanocortin receptor-4</i>                                         |
| mRNA       | : <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>                                      |
| mTOR       | : <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>                                   |
| NAFLD      | : <i>Non Alcoholic Fatty Liver Disease</i>                               |

| <b>Singkatan</b> | <b>Arti dan Keterangan</b>                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| NF               | : <i>Nuclear Factor</i>                                                 |
| NPY              | : <i>Neuro Peptide Y</i>                                                |
| PC1              | : <i>Proprotein Convertase-1</i>                                        |
| PDGF             | : <i>Platelet Derived Growth Factor</i>                                 |
| PI3K             | : <i>Phospatidyl Inositol 3-Kinase</i>                                  |
| POMC             | : <i>Pro Opiomelanocortin</i>                                           |
| PPAR $\alpha$    | : <i>peroxisome proliferator-activated receptor <math>\alpha</math></i> |
| PYY              | : <i>Peptida YY</i>                                                     |
| RAAS             | : <i>Renin-Angiotensin-Aldosteron</i>                                   |
| ROC              | : <i>Receiver Operating Characteristics</i>                             |
| SMA              | : <i>Sekolah Menengah Atas</i>                                          |
| SMP              | : <i>Sekolah Menengah Pertama</i>                                       |
| SSP              | : <i>Susunan Saraf Pusat</i>                                            |
| STAT             | : <i>Special Tertiary Admissions Test</i>                               |
| Teff             | : <i>T Efektor</i>                                                      |
| TLK              | : <i>Tebal Lipatan Kulit</i>                                            |
| TNF- $\alpha$    | : <i>Tumor Nekrosis Faktor-<math>\alpha</math></i>                      |
| Treg             | : <i>T Regulator</i>                                                    |
| TSH              | : <i>Thyroid Stimulating Hormone</i>                                    |
| UV               | : <i>Ultraviolet</i>                                                    |
| UVB              | : <i>Ultraviolet B</i>                                                  |
| VCAM             | : <i>Vascular Cell Adhesion Molecule</i>                                |
| VDR              | : <i>Vitamin D Receptor</i>                                             |
| WHO              | : <i>World Health Organization</i>                                      |
| $\alpha$ -MSH    | : <i><math>\alpha</math>-Melanocortin Stimulating Hormone</i>           |

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1 Latar Belakang**

Obesitas pada anak merupakan suatu masalah besar yang dihadapi secara global. Masalah ini telah terjadi secara menyeluruh dan terus berdampak pada negara dengan pendapatan rendah sampai menengah, terutama terjadi pada masyarakat kota. Pada tahun 2016, anak dibawah 5 tahun dengan kelebihan berat badan atau *overweight* di seluruh dunia mencapai lebih dari 41 juta dan sekitar 92 juta anak dengan risiko mengalami *overweight*. Untuk anak usia 5-19 tahun prevalensi obesitas yaitu sekitar 18% dari jumlah anak dan remaja di seluruh dunia. Jumlah ini sangat meningkat secara drastis dibandingkan tahun 1975 yaitu sekitar 4%. Bila tren ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2021 terdapat sekitar 60 juta untuk usia dibawah 5 tahun dan sekitar 340 juta untuk anak dan remaja usia 5-19 tahun akan mengalami obesitas dan kelebihan berat badan atau *overweight*. Hampir setengah dari jumlah tersebut berada di benua Asia, dan seperempat berada di benua Afrika. (Peterson, 2014) (WHO, 2016) Berdasarkan riskesdas kementerian kesehatan tahun 2018, anak balita yang mengalami obesitas dan *overweight* di Indonesia mencapai 8% dari jumlah seluruh balita. Jumlah ini menurun dibanding tahun 2013 yang mencapai 11,9% dari jumlah seluruh balita. Prevalensi obesitas pada usia remaja 13-15 tahun sebesar 16% (meningkat bila dibandingkan tahun 2013 sebesar 10,7%). Remaja usia 16-18 tahun dengan prevalensi 13,5%. Secara khusus di provinsi Sulawesi Selatan kejadian anak balita dengan obesitas dan *overweight* mencapai 7% dari jumlah seluruh balita. (Kemenkes RI, 2018)

Obesitas adalah lemak tubuh yang berlebihan yang disimpan dalam tubuh. Obesitas didiagnosis berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) seseorang. (IDAI, 2014) Indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran berat badan terhadap tinggi badan merupakan metode yang berguna untuk menilai lemak tubuh dan diukur dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). (IDAI, 2017) Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang

berperan penting dalam metabolisme tulang, pengaturan sistem imun, dan anti peradangan. (IDAI, 2016) Status Vitamin D diukur dengan mengukur kadar konsentrasi 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D3) dalam darah. (Christakos, 2010)

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D. Studi klinis dan epidemiologi menunjukkan bahwa anak dengan obesitas memiliki kadar vitamin D yang rendah. Rendahnya konsentrasi kadar 25(OH)D3 serum disebabkan karena malabsorpsi vitamin D atau sekuestrasi 25(OH)D3 dalam jaringan lemak. Sekuestrasi berarti vitamin D yang dikonsumsi baik secara oral maupun disintesis melalui kulit terikat erat pada deposit lemak sehingga mengurangi pelepasan vitamin D dalam sirkulasi. Bertambahnya luas permukaan tubuh pula pada obesitas, tidak mempengaruhi jumlah prekursor vitamin D di kulit yang dapat menyebabkan perbedaan jumlah 7-*dehydrocholesterol* di kulit pada individu obes dan non obes karena paparan sinar matahari. Obesitas dapat menyebabkan berkurangnya kadar *25-hidroksilase* (CYP2J2) dan *1 $\alpha$ -hidroksilase* (CYP27B1), enzim yang berperan sebagai pengaktif vitamin D yang terdapat dalam jaringan adiposa. (Abbas, 2019) (Savastano et al, 2017)

Selain itu, peningkatan basal metabolik dan gaya hidup anak obesitas yang cenderung kurang menyukai aktivitas di luar rumah serta kurangnya paparan sinar matahari. Hal ini menyebabkan bioavailabilitas vitamin D menurun dan kadar 25(OH)D3 serum terdeteksi rendah dalam darah. Obesitas menyebabkan ukuran tubuh dan simpanan lemak meningkat. Hal ini berkorelasi terbalik dengan kadar 25(OH)D3. Korelasi ini berkaitan dengan distribusi vitamin D dan kadar 25(OH)D3 dalam jaringan karena bertambahnya massa jaringan pada obesitas. Keadaan ini disebut sebagai pengenceran volumetrik vitamin D. (Abbas, 2019)

Leptin dan adiponektin merupakan adipositokin, molekul seperti sitokin, yang disekresikan oleh jaringan adiposa. Leptin berfungsi mengatur massa jaringan adiposa dan berat badan dengan menghambat asupan makanan dan merangsang pengeluaran energi. Leptin mempengaruhi asupan makanan dengan mengontrol nafsu makan di hipotalamus dan batang otak. Pada obesitas mengalami peningkatan kadar leptin karena leptin akan meningkat saat simpanan

lemak dalam tubuh meningkat. Kadar leptin yang berlebihan menyebabkan sensitivitas otak terhadap leptin berkurang, sehingga terjadi gangguan fungsi pengontrolan nafsu makan dan pengeluaran energi yang disebut resistensi leptin. Resistensi leptin merupakan salah satu dasar patologi pada kejadian obesitas. Leptin terdapat dalam sirkulasi sebagai adipokin bebas atau berikatan dengan protein, terutama reseptor solubelnya. Terdapat hubungan antara kadar leptin dan indeks massa tubuh, yang artinya semakin besar indeks massa tubuh seseorang, semakin tinggi pula kadar leptin di dalam tubuh.(Alamari, 2017, Karbowska, 2006)

Adiponektin berperan dalam regulasi glukosa dan katabolisme asam lemak dalam tubuh. Kadar adiponektin akan meningkat bila kandungan lemak tubuh menurun. Kadar adiponektin yang rendah dalam plasma sangat berhubungan dengan obesitas. Kadar adiponektin plasma ditentukan terutama oleh lemak visceral dan bukan oleh lemak subkutan. Oleh karena itu distribusi lemak tubuh dan perbedaan jenis kelamin berperan dalam perbedaan kadar adiponektin. (Ouchi N, 2007) Adiponektin mempunyai sifat anti inflamasi dan juga berperan dalam terjadinya resistensi insulin dan aterosklerosis. Adiponektin mempunyai efek anti fibrotik jaringan hepar, anti diabetik dan anti lipidemik. Hal ini berarti adiponektin berperan dalam berbagai penyakit metabolik, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit hati. Oleh karena itu, kadar adiponektin yang rendah dan berlangsung lama dapat menjadi salah satu faktor yang berperan dalam kejadian penyakit metabolik yang diderita oleh anak saat dewasa. Selain itu, hal yang ditakutkan adalah bertambahnya kejadian penyakit metabolik yang terjadi di usia anak yang akan mengganggu kualitas kehidupan. (Ouchi N, 2007) Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kedua adipositokin yaitu leptin dan adiponektin telah diketahui berperan dalam banyak proses metabolisme, termasuk regulasi berat badan dan keseimbangan energi. Obesitas berkaitan dengan terjadinya hiperleptinemia dan hipoadiponektinemia yang berpengaruh terhadap komplikasi metabolik yaitu resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskuler. (Abbas, 2019)

Leptin menstimulasi produksi *Fibroblast growth factor* (FGF-23) osteoblast dan osteosit. FGF-23 menghambat kerja *1 $\alpha$ -hidroksilase* di ginjal sehingga menghambat produksi 1,25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Selain itu, leptin secara langsung dapat menekan ikatan 25-hidroksi vitamin D yang berada di sirkulasi dengan *1 $\alpha$ -hidroksilase* (CYP27B1) dan 1,25-hidroksi vitamin D dengan 24-hidroksilase (CYP24) pada ginjal dan jaringan adiposa. (Matsunuma & Horiuchi 2007)

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

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Status vitamin D yang rendah pada obesitas salah satunya disebabkan karena adanya sekuesterasi vitamin D pada jaringan adiposa. Hal ini menyebabkan bertambahnya vitamin D yang terdapat dalam jaringan adiposa sehingga meningkatkan produksi leptin oleh jaringan adiposa. (Abbas, 2017) Status vitamin D yang rendah juga dapat meningkatkan adipogenesis melalui pengaruhnya terhadap faktor transkripsi sel preadiposit yang pada akhirnya meningkatkan kadar leptin. (Lee et al, 2012) Telah dilaporkan juga pada penelitian Kaneko et al (2015), bahwa 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> juga menekan langsung mRNA leptin pada jaringan adiposa 3T3-L1.

Adipogenesis adalah suatu kaskade diferensiasi dengan tujuan menjadikan sel adiposit yang matur. Leptin dan adiponektin adalah hormon yang diproduksi di jaringan adiposa. Adiposit dapat mempengaruhi banyak fungsi yang berhubungan dengan adipogenesis, seperti sekresi adipokin, sintesis lipid, transfeksi asam lemak, dan respon pensinyalan insulin. Sejumlah besar interaksi molekuler terlibat selama adipogenesis, dan komponen utamanya adalah ekspresi



C/EBP $\beta$  dan PPARc. C/EBP $\beta$  dan C/EBP $\delta$  diekspresikan pada tahap awal adipogenesis. Adipogenesis dikontrol oleh regulasi C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\delta$ . 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  dapat menghambat diferensiasi preadiposit 3T3-L1 dengan menurunkan regulasi C / EBP $\beta$  dan PPARc. Ketika dikombinasikan dengan genistein, 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  menghambat ekspresi lipid yang terikat protein dan akumulasi lemak dalam jaringan preadiposit 3T3-L1. (Miao, 2020)

*Vitamin D Receptor* (VDR) memainkan peran penting dalam adipogenesis. Aktivasi vitamin D dilakukan melalui ikatan 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ -VDR, dan target organ VDR adalah hati, ginjal, saluran genitourinari, usus, tulang, otak, dan berbagai sel imun tubuh. VDR diekspresikan pada tahap awal diferensiasi adiposa. Reaksi inflamasi oleh makrofag dapat menyebabkan ekspresi VDR. Pada penelitian penghancuran VDR pada tikus dapat menyebabkan massa lemak rendah, tingkat oksidasi  $\beta$  tinggi, dan penghambatan adipogenesis. (Miao, 2020)

Pada kondisi berkurangnya 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ , VDR tanpa ligan juga menghambat diferensiasi preadiposit 3T3-L1. Data ini menunjukkan korelasi potensial antara VDR dan adipogenesis. Dalam fase adipogenesis yang berbeda, 1,25 (OH) $_2$ D $_3$  dapat mengerahkan aktivitas antiadipogenik melalui jalur WNT/ $\beta$ -catenin, ekspresi modulasi mRNA, dan fosforilasi kinase yang diatur ekstraseluler melalui jalur pensinyalan protein yang diaktifkan mitogen. (Miao, 2020)

Pada anak obes dengan defisiensi vitamin D, bentuk multimerik adiponektin, khususnya bentuk *High Molecular Weight* (HMW), ditemukan mengalami penurunan regulasi. Secara *In vitro*, pengobatan vitamin D meningkatkan regulasi adiponektin dan ikatan disulfida-A oksidore-duktase seperti protein (DsbA-L), protein yang mengatur multimerisasi adiponektin. (Walker, 2014) Dalam studi lain, vitamin D *fortified* diberikan kepada pasien diabetes melitus tipe 2. Hal ini menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam kadar adiponektin serum. (Neyestani, 2012)

Suatu studi oleh Walker dkk (2014) yang merupakan suatu penelitian *invitro*, melaporkan adanya efek langsung vitamin D terhadap sintesis *High Molecular Weight* (HMW) adiponektin. Disimpulkan bahwa kadar 25(OH) $_2$ D $_3$  berhubungan positif dengan kadar HMW-adiponektin di sirkulasi. Hasil penelitian

ini menyokong hubungan kausalitas vitamin D dengan morbiditas obesitas, seperti resistensi insulin, gangguan metabolik, risiko diabetes melitus, penyakit kardiovaskular pada individu obesitas melalui mekanisme siologi molekular yang diperantarai oleh molekul HMW adiponektin. (Pangestu, 2015)

Berdasarkan uraian diatas mengenai obesitas dapat menjadi salah satu faktor risiko terjadinya defisiensi vitamin D dan menyebabkan terjadinya resistensi leptin serta penurunan kadar adiponektin, dan terdapat bukti bahwa vitamin D mempengaruhi kadar leptin dan sebaliknya serta berpengaruh terhadap kadar adiponektin, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.

Sindrom metabolik merupakan sekelompok faktor risiko penyakit kardiometabolik, termasuk obesitas sentral, intoleransi glukosa, hipertensi dan dislipidemia. Sindrom metabolik dikaitkan dengan resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2 serta penyakit kardiovaskular. Diantara banyaknya adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa, leptin dan adiponektin merupakan adipokin yang memiliki hubungan dengan gangguan metabolik. (Li G, 2017). Pada penelitian Fassauer (2015) dan Erhardt et al (2014) menunjukkan terjadinya hiperleptinemia dan hipoadiponektinemia sebagai petanda dini gangguan metabolik pada anak dan dewasa.

Rasio leptin-adiponektin (L/A) adalah perbandingan antara kadar leptin (dalam ng/ml) dibandingkan dengan kadar adiponektin (dalam ug/ml) yang diukur secara matematis dan dinyatakan dalam angka. Rasio leptin-adiponektin (L/A) telah dijelaskan dapat berperan sebagai indikator yang menunjukkan resistensi insulin. Rasio leptin-adiponektin (L/A) merupakan indikator obesitas yang sangat baik dan dapat menjadi penanda yang berguna untuk perkembangan sklerosis arteri karena kadar kedua hormon tersebut berfluktuasi ke arah yang berlawanan tergantung pada jumlah lemak visceral. (Oda, 2008) Penelitian lain menunjukkan bahwa rasio leptin-adiponektin (L/A) sebagai penanda yang berguna untuk penyakit metabolik. (Kardas, 2013). Penelitian Inoue et al (2006) menunjukkan rasio leptin-adiponektin (L/A) memiliki korelasi yang lebih baik sebagai indikator

resistensi insulin dibandingkan menilai kadar leptin dan adiponektin secara terpisah. Studi terbaru menjelaskan rasio leptin-adiponektin (L/A) dapat digunakan sebagai petanda yang dapat digunakan oleh klinisi dalam mengklasifikasikan risiko kardiometabolik dan resistensi insulin pada anak dengan obesitas dan overweight. (Fritthiof, 2020) Rasio leptin-adiponektin (L/A) sebagai petanda resistensi insulin berkorelasi terbalik dengan konsentrasi 25 (OH)D3 tetapi berkorelasi positif dan lebih kuat dengan *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR). (Rambhojan C, 2016)

Berdasarkan hal tersebut di atas, peneliti menganggap **perlu** dilakukan penelitian untuk menilai hubungan kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.

Penelitian yang membahas hubungan antara defisiensi vitamin D dan adipositokin seperti rasio leptin-adiponektin (L/A) masih sangat terbatas. Selain itu, penelitian yang menghubungkan antara kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes **belum pernah** dilakukan di Sulawesi Selatan. Atas dasar inilah, maka penelitian ini dilakukan untuk menilai hubungan kadar vitamin D dan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.

## **I.2 Rumusan Masalah**

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

Bagaimana hubungan kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes ?

## **I.3 Tujuan Penelitian**

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

Mengetahui hubungan kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.

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

1. Mengukur kadar vitamin D pada anak obes.

2. Mengukur nilai rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes dengan kadar vitamin D normal.
3. Mengukur nilai rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes dengan defisiensi vitamin D.
4. Membandingkan nilai rerata atau nilai tengah rasio leptin-adiponektin (L/A) antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes dengan kadar vitamin D normal.
5. Menentukan korelasi antara kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.
6. Menentukan *cut-off point* rasio leptin-adiponektin (L/A) antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes dengan kadar vitamin D normal.
7. Mengetahui sensitivitas, spesifitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan *area under curve (AUC) cut-off point* rasio leptin-adiponektin (L/A) antara anak obes dengan defisiensi vitamin D dan anak obes dengan kadar vitamin D normal.

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

1. Nilai rerata atau nilai tengah rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes dengan defisiensi vitamin D lebih tinggi dibandingkan pada anak obes dengan kadar vitamin D normal.
2. Ada korelasi antara kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A): makin rendah kadar vitamin D makin tinggi rasio leptin-adiponektin (L/A).

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

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberi manfaat sebagai berikut :

1. Manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan
  - a. Meningkatkan pengetahuan kita tentang hubungan antara kadar vitamin D dengan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.

- b. Memberikan informasi baru tentang kadar vitamin D dan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes.
  - c. Sebagai dasar penelitian lebih lanjut dalam bidang patomekanisme dan patobiologik tentang rasio leptin-adiponektin (L/A) dengan kadar vitamin D pada anak obes.
2. Manfaat untuk pengembangan / pemecahan masalah medis
- a. Mengurangi angka kesakitan dan kematian yang berkaitan dengan obes pada anak.
  - b. Memberikan informasi dasar tentang keadaan kadar vitamin D dan rasio leptin-adiponektin (L/A) pada anak obes yang dapat digunakan sebagai sasaran pengobatan di masa depan sekaligus mampu mencegah berbagai efek yang diakibatkan oleh masalah tersebut.
  - c. Memberikan informasi tentang status vitamin D, kadar leptin, adiponektin, dan nilai rasio leptin-adiponektin (L/A) bagi subjek penelitian.
3. Data Penelitian selanjutnya
- Sebagai tambahan data untuk penelitian-penelitian selanjutnya di bidang nutrisi dan metabolik khususnya yang berhubungan dengan obesitas pada anak.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

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

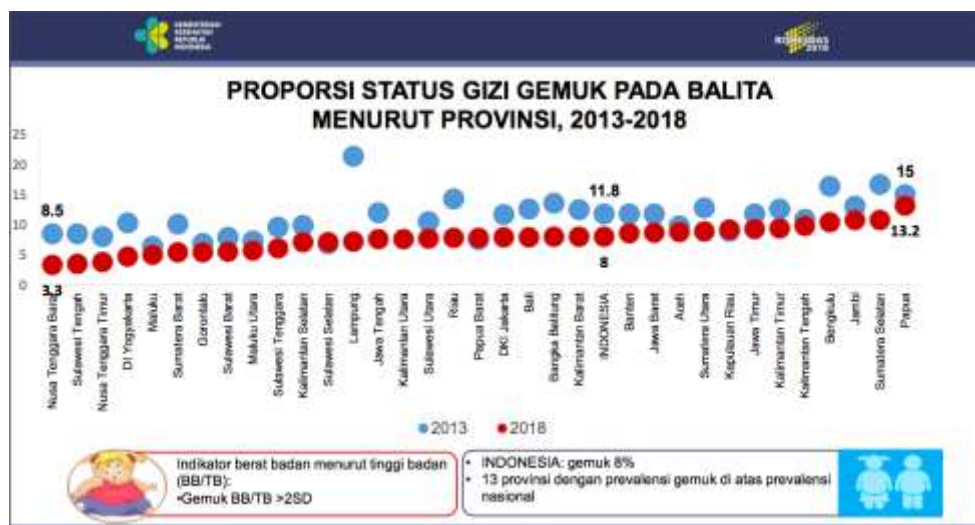
Obesitas adalah lemak tubuh yang berlebihan yang disimpan dalam tubuh. Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi (*energy expenditures*), sehingga terjadi kelebihan energi yang selanjutnya disimpan dalam bentuk jaringan lemak. Kelebihan energi tersebut dapat disebabkan oleh asupan energi yang tinggi atau keluaran energi yang rendah. (Peterson, 2014)

Lemak tubuh yang berlebihan pada obesitas berhubungan dengan peningkatan risiko kesehatan, khususnya faktor risiko kardiovaskular. Indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran berat badan terhadap tinggi badan merupakan metode yang berguna untuk menilai lemak tubuh dan diukur dengan cara berat badan (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat dari tinggi badan (dalam meter). (IDAI, 2014)

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

Masalah obesitas telah menjadi masalah global dan berdampak pada negara dengan pendapatan rendah sampai menengah, terutama terjadi pada masyarakat kota. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2016, anak dibawah 5 tahun dengan kelebihan berat badan atau *overweight* di seluruh dunia mencapai lebih dari 41 juta dan sekitar 92 juta anak dengan risiko mengalami *overweight*. (Peterson, 2014) (WHO, 2016). Untuk anak usia 5-19 tahun prevalensi obesitas yaitu sekitar 18% dari jumlah anak dan remaja di seluruh dunia. Jumlah ini sangat meningkat secara drastis dibandingkan tahun 1975 yaitu sekitar 4%. Bila tren ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2021 terdapat sekitar 60 juta untuk usia dibawah 5 tahun dan sekitar 340 juta untuk anak dan remaja usia 5-19 tahun akan mengalami obesitas dan kelebihan berat badan atau *overweight*. Hampir setengah dari jumlah tersebut berada di benua Asia, dan seperempat berada di benua Afrika. (WHO, 2016) (Peterson, 2014)

Berdasarkan risekdas kementerian kesehatan tahun 2018, anak balita yang mengalami obesitas dan *overweight* di Indonesia mencapai 8% dari jumlah seluruh balita. Jumlah ini menurun dibanding tahun 2013 yang mencapai 11,9% dari jumlah seluruh balita. Secara khusus di provinsi Sulawesi Selatan kejadian anak balita dengan obesitas dan *overweight* mencapai 7% dari jumlah seluruh balita. Prevalensi obesitas pada usia remaja 13-15 tahun sebesar 16% (meningkat bila dibandingkan tahun 2013 sebesar 10,7%). Remaja usia 16-18 tahun dengan prevalensi 13,5%. (Kemenkes RI, 2018)



Gambar 1. Proporsi Status Gizi Gemuk pada Balita Menurut Provinsi (Kemenkes RI, 2018)

### II.1.3 Etiologi

Obesitas terjadi karena ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. (IDAI, 2016) 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. (IDAI, 2017) Obesitas pada anak terjadi karena interaksi antara faktor lingkungan, genetik, dan ekologi seperti asupan nutrisi, aktifitas fisik, dan tingkah laku. Faktor lingkungan seperti aturan dan kebijakan di sekolah, demografi, dan tuntutan pekerjaan orang tua yang berpengaruh terhadap kebiasaan makan dan aktivitas. (Sahoo K, 2015) (Kumar, 2016)



a. Faktor Lingkungan

1) Keluarga

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

2) Sosial budaya

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

b. Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu faktor penting penyebab terjadinya obesitas. Namun, kecenderungan genetik juga dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan kebiasaan yang dapat menaikkan berat badan. (Sahoo K, 2015) Anak dengan obesitas terkait dengan kelainan genetik ditandai dengan obesitas yang terjadi secara dini dengan karakteristik yang dapat ditemukan pada pemeriksaan fisis yaitu, perawakan pendek, dismorfik, gangguan perkembangan, dan gangguan intelektualitas (retardasi mental), gangguan pada retina, serta ketulian. Sindrom *Prader-Willi* adalah suatu sindrom yang paling sering berkaitan dengan obesitas yang ditandai dengan hipotonia dan gangguan makan selama bayi sehingga menyebabkan gagal tumbuh, diikuti dengan hiperplegia dan selanjutnya menjadi obesitas. (Kumar, 2016)

Gen yang pertama kali diketahui berkaitan dengan obesitas pada anak yaitu mutase pada gen *melanocortin receptor-4* (MC4R). Selanjutnya gen *leptin*, *leptin receptor*, *proopiomelanocortin*, *proprotein convertase-1* (PC1).(Kumar, 2016)

Tabel 1. Kelainan Genetik Penyebab Obesitas pada Anak (Kliegman R, 2016)

| Penyakit                                      | Gejala                                                                                                             | Laboratorium                             |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <i>Alstrom syndrome</i>                       | Gangguan kognitif, retinitis pigmentosa, diabetes mellitus, gangguan pendengaran, hipogonadisme, degenerasi retina | <i>ALMS1 gene</i>                        |
| <i>Bardet-Biedl syndrome</i>                  | Retinitis pigmentosa, gangguan ginjal, polidaktili, hipogonadisme                                                  | <i>BBS1 gene</i>                         |
| <i>Biemond syndrome</i>                       | Gangguan kognitif, iris coloboma, hipogonadisme, polidaktili                                                       |                                          |
| <i>Carpenter syndrome</i>                     | Polidaktili, sindaktili, <i>cranial synostosis</i> , retardasi mental                                              | Mutasi <i>RAB23 gene</i> pada kromosom 6 |
| <i>Cohen syndrome</i>                         | Obesitas ringan, perawakan pendek, hipotoni, retardasi mental, mikrosefal, penurunan tajam penglihatan.            | Mutasi VPS13B                            |
| <i>Deletion 9q34</i>                          | Obesitas onset dini, retardasi mental, brakhicefal, gangguan perilaku dan tidur.                                   | Delesi 9q34                              |
| <i>Down syndrome</i>                          | Perawakan pendek, wajah dismorfik, retardasi metal                                                                 | Trisomi 21                               |
| <i>ENPP1 gene mutations</i>                   | Resistensi insulin                                                                                                 | Mutasi pada kromosom 6q                  |
| <i>Fröhlich syndrome</i>                      | Tumor hipotalamus                                                                                                  |                                          |
| <i>FTO gene polymorphism</i>                  | Disregulasi <i>orexigenic hormone acyl-ghrelin</i> , <i>poor postprandial appetite suppression</i>                 | Homozigot untuk alel FTO AA              |
| Leptin atau <i>leptin receptor deficiency</i> | Obesitas berat onset dini, infertilitas                                                                            | Leptin                                   |

|                                            |   |                                                                                                                      |                            |
|--------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <i>Melanocortin receptor gene mutation</i> | 4 | Obesitas berat onset dini, peningkatan pertumbuhan linear, hiperfagi, hiperinsulinemia                               | Mutasi MC4R                |
| Prader-Willi syndrome                      |   | Hipotoni neonatal, perlambatan pertumbuhan bayi, kaki dan tangan kecil, retardasi mental, hipogonadisme, hiperfagia. | Delesi parsial kromosom 15 |
| Proopiomelanocortin deficiency             |   | Obesitas, rambut berwarna merah, insufisiensi adrenal                                                                | Mutasi POMC gene           |
| <i>Turner syndrome</i>                     |   | Disgenesis ovarium, limfedema, perawakan pendek, gangguan kognitif                                                   | Kromosom XO                |

#### c. Gangguan Endokrin

Gangguan endokrin sebagai penyebab ditemukan hanya sekitar kurang dari 1% obesitas anak dan remaja. Pada umumnya anak dengan kelainan endokrin ditandai dengan peningkatan berat badan secara linear, perawakan pendek, dan atau hipogonad. Gangguan endokrin menyebabkan peningkatan berat badan termasuk bertambahnya glukokortikoid endogen dan eksogen (penggunaan kortikosteroid atau Sindrom Cushing), hipotiroid, defisiensi hormone pertumbuhan, dan *pseudohypoparathyroidism* tipe 1a (*Albright hereditary osteodystrophy*). (Kumar S, 2016)

Tabel 2. Gangguan Endokrin Penyebab Obesitas pada Anak (Kliegman R, 2016)

| Penyakit                         | Gejala                                                                                                                            | Laboratorium                         |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Cushing syndrome</i>          | Obesitas sentral, hirsutisme, <i>moon face</i> ,                                                                                  | <i>Dexametasone suppression test</i> |
| Defisiensi <i>Growth Hormone</i> | Perawakan pendek, pertumbuhan linier yang lambat                                                                                  | <i>IGF-1, evoked GH response</i>     |
| Hiperinsulin                     | Nesidioblastosis, adenoma pankreas, Mauriac syndrome.                                                                             | Kadar insulin                        |
| Hipotiroid                       | Metacarpal yang pendek, klasifikasi subkutan, wajah dismorfik, retardasi mental, perawakan pendek, hipokalsemia, hiperfosfatemia. | TSH dan FT4                          |

#### d. Asupan Nutrisi

##### 1) Minuman mengandung gula

Konsumsi minuman yang mengandung gula merupakan suatu faktor yang berkontribusi dalam peningkatan obesitas. Banyak studi yang telah dilakukan untuk menghubungkan antara konsumsi minuman mengandung gula dengan berat badan. Studi tersebut menunjukkan konsumsi minuman mengandung gula merupakan faktor yang berkontribusi terhadap kelebihan berat badan. (Sahoo K, 2015)

##### 2) Makanan ringan (*snack foods*)

Faktor lain yang turut berperan dalam obesitas pada anak yaitu konsumsi makanan ringan. Makanan ringan atau *snack foods* yang dimaksud seperti kerupuk, makanan yang dipanggang, dan permen. Banyak studi yang menunjukkan makanan tersebut berhubungan dengan kejadian obesitas pada anak. (Sahoo K, 2015)

##### 3) Porsi makanan

Ukuran porsi makanan yang disajikan meningkat drastis dalam 10 tahun terakhir. Konsumsi dengan porsi yang besar, ditambah makanan ringan

berdampak pada peningkatan asupan kalori. Ketidakseimbangan energi ini dapat menyebabkan peningkatan berat badan selanjutnya menjadi obesitas. (Sahoo K, 2015)

#### e. Aktifitas Fisik

Pengaruh yang sangat besar dari media seperti televisi, komputer, telepon dan media elektronik yang lain menyebabkan munculnya gaya hidup yang malas karena mengurangi aktifitas fisik yang dilakukan oleh anak. Waktu yang dihabiskan untuk menonton televisi di dalam kamar menunjukkan hubungan yang langsung terhadap kejadian obesitas pada anak. (Kumar,2016) Meningkatnya waktu yang dihabiskan untuk menonton televisi berdampak berkurangnya waktu anak untuk melakukan aktifitas fisik. Selain itu, waktu yang dihabiskan menonton televisi memiliki korelasi terhadap konsumsi makanan dan minuman selama menonton seperti sereal, minuman manis, dan makanan ringan yang mengandung garam. (Sahoo K, 2015)

Pada umumnya dahulu anak-anak berjalan kaki atau menggunakan sepeda menuju ke sekolah. Suatu studi di tahun 2002, menunjukkan bahwa 53% orang tua mengantar anaknya ke sekolah. Dari jumlah tersebut, sekitar 66% orang tua mengatakan jarak antara rumah dan sekolah anaknya cukup jauh. Alasan lainnya orang tua mengantar anaknya ke sekolah karena keamanan, ancaman predator anak, dan kenyamanan anak. Hal ini berkaitan dengan berkurangnya aktifitas fisik yang dilakukan anak. (Sahoo K, 2015)

#### f. 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. (Sahoo K, 2015) (Kumar S, 2016)

##### 1) Depresi dan kecemasan

Studi yang terbaru saat ini umumnya menyimpulkan terdapat hubungan antara gangguan makan dan depresi. Namun, hubungan ini tidak searah, depresi dapat menjadi penyebab dan akibat dari obesitas. Selain itu, dalam sebuah penelitian klinis remaja dengan obesitas, terdapat prevalensi remaja dengan

kecemasan lebih tinggi bila dibandingkan kelompok remaja non obesitas. Walaupun terdapat beberapa studi yang menunjukkan terdapat hubungan signifikan antara peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dengan gejala kecemasan yang terjadi. Dengan demikian, hubungan antara obesitas dan kecemasan belum searah dan belum mencapai kesimpulan. (Sahoo K, 2015)

## 2) Masalah sosioemosional

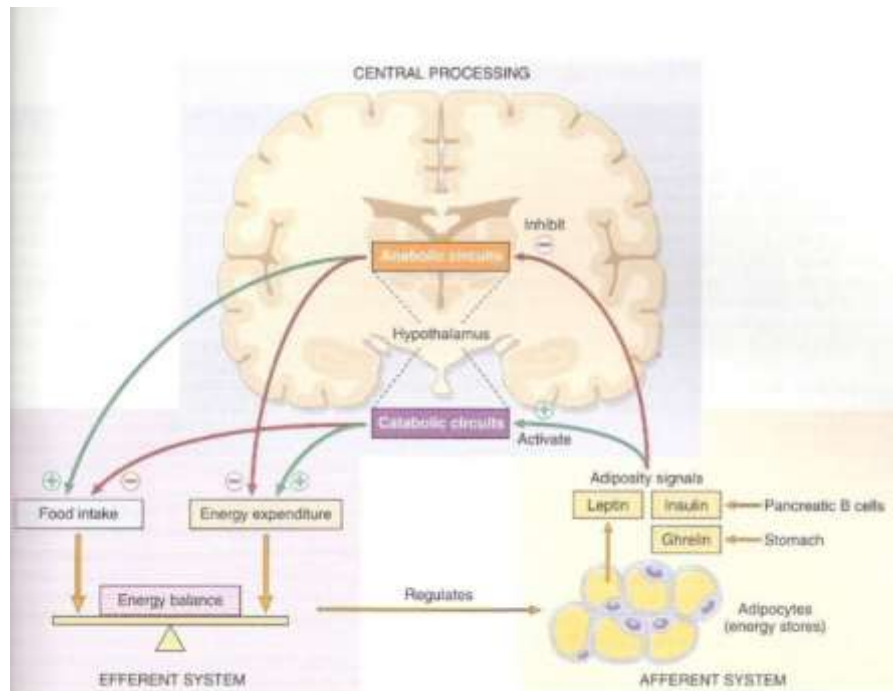
Dari sedikit penelitian yang mencari hubungan faktor psikologis dengan terjadinya obesitas pada anak, terdapat 10 publikasi ilmiah selama 10 tahun terakhir dengan sampel lebih dari 50 orang menunjukkan bahwa semua peneliti melaporkan terdapat efek psikososial sebagai akibat dari status obesitas. Obesitas digambarkan sebagai suatu stigma dan kondisi yang tidak dapat diterima pada masa kanak-kanak. (Sahoo K, 2015)

### II.1.4 Patofisiologi

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

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

- 1) Sistem aferen, menghasilkan sinyal humoral dari jaringan adiposa (leptin), pankreas (insulin), dan lambung (ghrelin).
- 2) *Central processing unit*, terutama terdapat pada hipotalamus, yang mana terintegrasi dengan sinyal aferen.
- 3) Sistem efektor, membawa perintah dari *hypothalamic nuclei* dalam bentuk reaksi untuk makan dan pengeluaran energi.

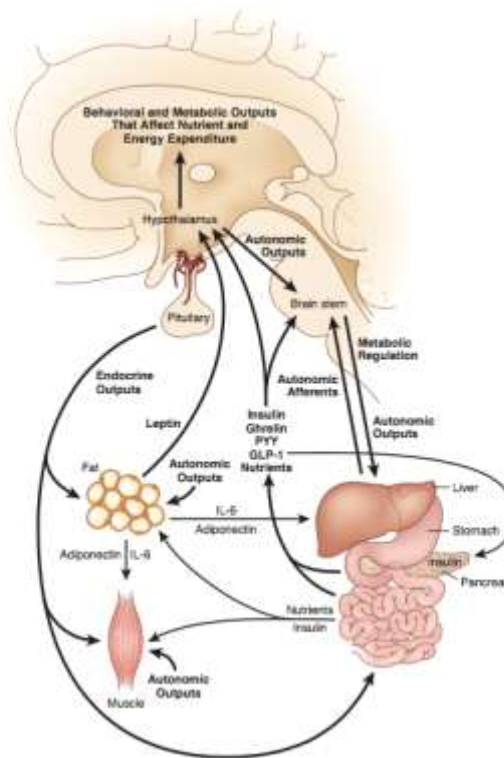


Gambar 2. Skema Jalur Pengaturan Keseimbangan Energi (Purnamawati, 2009)

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

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

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



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

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



mengurangi asupan makanan dan mempromosikan faktor pengeluaran energi. Oleh karena itu, dalam beberapa saat, energi yang tersimpan dalam sel-sel adiposa mengalami reduksi dan mengakibatkan berat badan berkurang. Pada keadaan ini, equilibrium atau *energy balance* tercapai. Siklus ini akan terbalik jika jaringan adiposa habis dan jumlah leptin berada di bawah ambang batas normal. (Purnamawati, 2009)

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

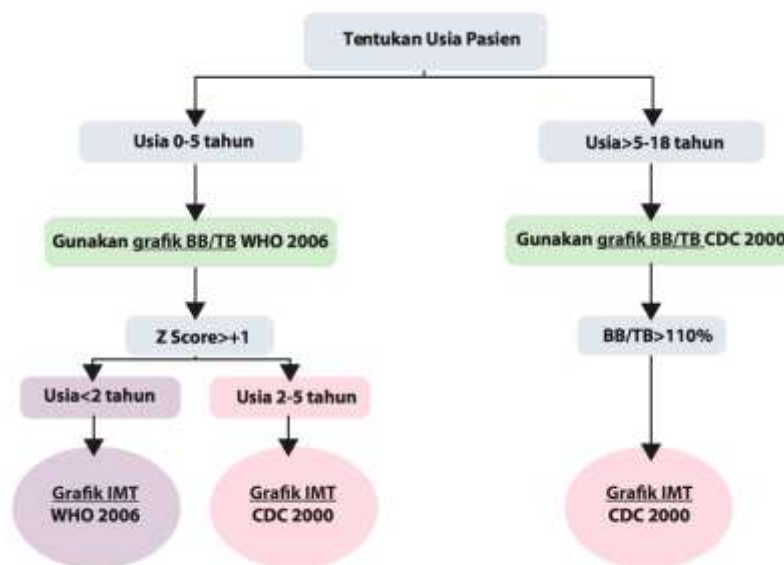
### **II.1.5 Kriteria Obesitas**

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

1. Klasifikasi WHO tahun 2006 untuk anak dengan umur sampai 5 tahun berdasarkan Z score sebagai berikut : Z score  $\geq +1$  berisiko 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.
2. Berdasarkan CDC tahun 2000 dengan menentukan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang diplotkan atau ditentukan titiknya pada grafik IMT CDC 2000 (khusus untuk anak usia 2-20 tahun) sesuai usia dan jenis kelamin. Jika usia di bawah 2 tahun, maka grafik yang dipakai adalah grafik WHO. Anak usia  $> 2$  tahun disebut *overweight* jika nilai IMT sedangkan untuk

anak < 2 tahun disebut *overweight* jika nilai IMT anak berada di atas Z-skor +2, dan obesitas jika di atas Z-skor +3.

3. Pengukuran langsung lemak subkutan yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit (TLK). Terdapat empat macam cara pengukuran TLK yang ideal untuk mendapatkan proporsi lemak tubuh yaitu TLK biceps, triseps, subkapsular, dan suprailiaka. Tebal lipatan kulit triseps di atas persentil ke-85, merupakan indikator adanya obesitas.



Gambar 4. Algoritma Penggunaan Grafik Pertumbuhan pada Obesitas (IDAI, 2011)

## II.2 Leptin dan Adiponektin

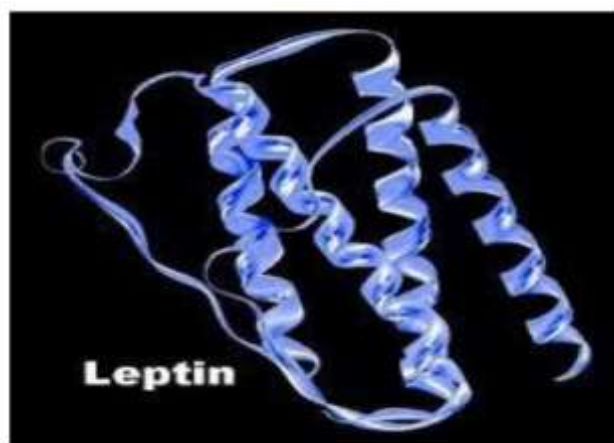
Jaringan adiposa tidak hanya sebagai tempat penyimpanan energi, tetapi juga merupakan organ endokrin aktif. Adipokin, seperti leptin dan adiponektin, disekresikan oleh adiposit ke dalam sirkulasi sistemik, dianggap sebagai hormon terpenting yang terlibat dalam pengaturan sensitivitas insulin, metabolisme lipid, dan keseimbangan energi. (Gruszfeld D, 2016) (Eastwood M, 2003)

### II.2.1 Leptin

Leptin berasal dari bahasa Yunani “leptos” yang berarti *thin* atau kurus. Leptin merupakan hormon dengan berat molekul 18 kDa, yang disekresi oleh jaringan adiposa. Leptin adalah suatu protein yang berasal dari 167 asam amino,

merupakan hormon yang di produksi oleh jaringan adiposa putih dan coklat. (Limanan D, 2013) Leptin berfungsi mengatur massa jaringan adiposa dan berat badan dengan menghambat asupan makanan dengan mengontrol nafsu makan di hipotalamus dan batang otak. Hal ini berarti leptin memainkan peran yang besar dalam regulasi keseimbangan antara asupan nutrisi dan pengeluaran energi. (Wasim, 2015) Leptin juga memiliki peran di jaringan tubuh lain seperti organ reproduksi, kelenjar payudara, sistem imun, ginjal, paru, dan tulang. (Limanan D, 2013)

Seperti halnya hormon lain, leptin disekresikan secara berkala dan memiliki variasi diurnal, konsentrasi leptin tinggi pada pagi hari dan sore hari. Ekspresi leptin meningkat setelah makan dan adanya insulin, glukokortikoid, endotoksin, dan sitokin. Eksresi leptin menurun pada keadaan lapar dan adanya testosteron, hormon tiroid, dan suhu rendah. Kadar leptin yang beredar dalam darah 5-15 ng/mL darah pada orang kurus. (Limanan D, 2013)



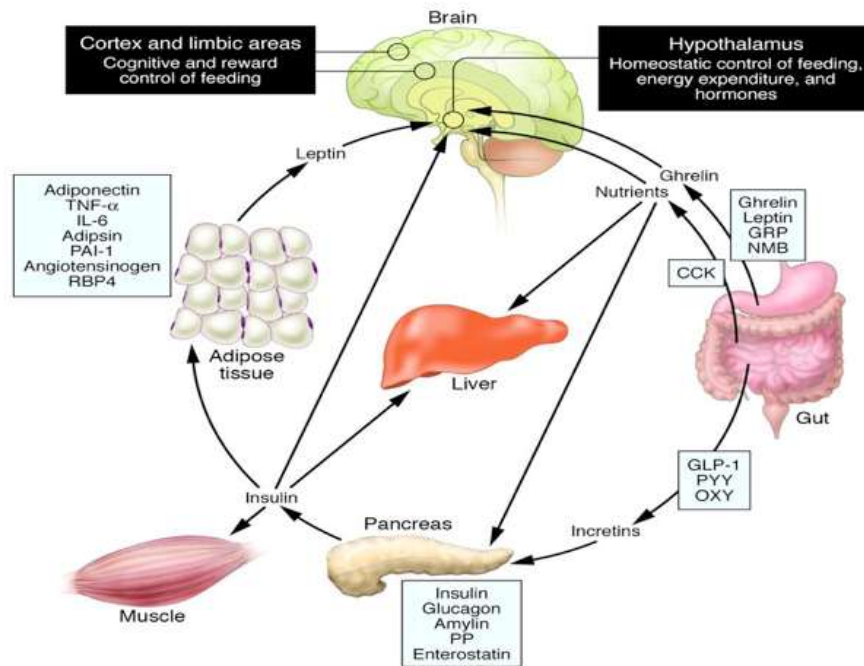
Gambar 5. Gambaran Struktur Molekul Leptin (Cahyaningrum A, 2015)

Struktur leptin memiliki kesamaan dengan rantai panjang bentuk helik dari kelompok sitokin seperti pada interleukin-6 (IL-6) dan IL-11. Leptin bekerja pada susunan saraf pusat (SSP) untuk menurunkan berat badan dengan cara menurunkan asupan makanan dan meningkatkan metabolisme dengan meningkatkan thermogenesis dan peningkatan pemakaian *energy expenditure*. (Cahyaningrum A, 2016)

Tabel 3. Faktor yang berperan dalam Sekresi Leptin (Limanan D, 2013)

| <i>Increasing</i>                      | <i>Decreasing</i>                          |
|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Positive energy balance</i>         | <i>Negative energy balance</i>             |
| <i>Plentiful food intake</i>           | <i>Starvation / fasting</i>                |
| <i>High fat or carbohydrate intake</i> | <i>Cold environment</i>                    |
| <i>Insulin, Glucocorticoid</i>         |                                            |
| <i>Puberty</i>                         |                                            |
| <i>Luteal phase of menstrual cycle</i> | <i>Follicular phase of menstrual cycle</i> |
| <i>Fertile Women</i>                   | <i>Post-menopausal women</i>               |
| <i>Pregnancy</i>                       | <i>Falling to normal 24h post delivery</i> |
| <i>Foetus</i>                          |                                            |
| <i>Placenta</i>                        |                                            |
| <i>Bone formation</i>                  | <i>Reduced bone formation</i>              |

Fungsi utama leptin adalah menyediakan sinyal simpanan energi yang ada dalam tubuh pada sistem saraf pusat sehingga otak dapat melakukan penyesuaian yang dibutuhkan untuk menyeimbangkan asupan energi dan pengeluaran. Leptin berfungsi mengatur metabolisme untuk keseimbangan energi dan berat badan. Secara umum leptin berperan dalam menghambat rasa lapar dan meningkatkan metabolisme energi. Pada individu dengan jaringan lemak yang berukuran besar mengandung lebih banyak leptin dibandingkan dengan jaringan lemak yang lebih kecil, sedangkan pada obesitas sering dijumpai adanya resistensi leptin. Keadaan ini terjadi akibat gangguan transportasi leptin pada otak sehingga hipotalamus pada individu dengan obesitas menjadi kekurangan leptin. (Cahyaningrum A, 2016)



Gambar 6. Mekanisme Kerja Leptin dalam Regulasi Keseimbangan Energi  
(Kliegman R, 2016)

Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot). Sinyal-sinyal tersebut bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi) dan dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal yang diperankan oleh kolesistokinin (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat derived hormone*, leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi. (Kliegman R, 2016) (Cahyaningrum A, 2016)

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Leptin kemudian merangsang *anorexigenic center* di hipotalamus agar menurunkan produksi *Neuro Peptide Y* (NPY), sehingga terjadi penurunan nafsu

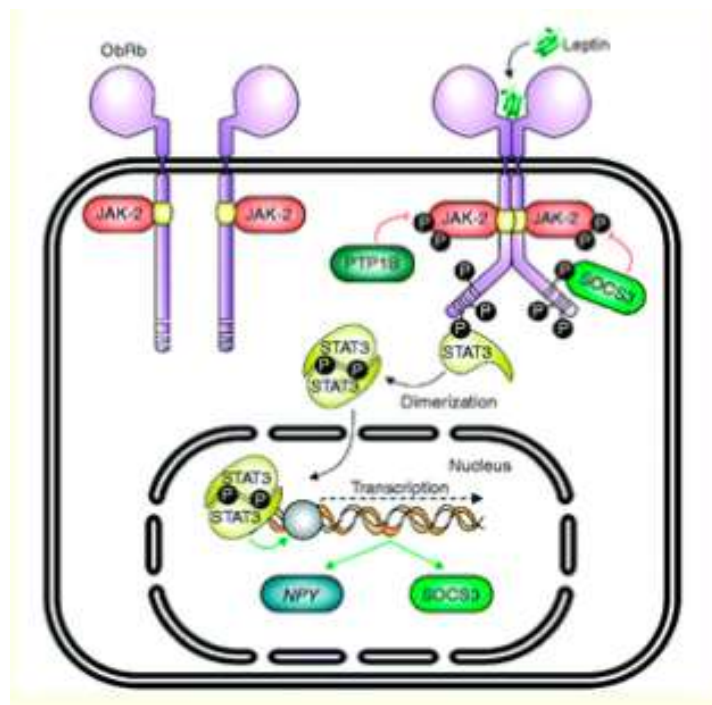
makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* di hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan. (Kliegman R, 2016) (Cahyaningrum A, 2016)

#### Transduksi Sinyal Leptin

Leptin merupakan hasil ekspresi gen LEP yang terletak di kromosom 7, terdiri atas tiga ekson yang dipisahkan oleh dua intron, sedangkan reseptor leptin (LEPR) terletak di kromosom 1p31. Terdapat 6 isoform dari reseptor leptin (Ob-Ra-f) dan memiliki hubungan dengan keluarga reseptor sitokin kelas I. Pengikatan antara leptin dan reseptornya akan mengaktifkan sistem transduksi sinyal, paling dominan adalah jalur *janus kinase-signal transducer and activator of transcription-3* (JAK- STAT3). Selain itu mengaktifkan *phosphatidyl inositol 3-kinase* (PI3K), *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *5' adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK), dan *mammalian target of rapamycin* (mTOR). (Wasim M, 2015) (Alamari N, 2017)

Leptin bekerja dengan menghambat aksi *neuropeptide Y* (NPY) dan *agouti-related peptide* (AgRP) serta meningkatkan aksi  *$\alpha$ -melanocortin stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH). Dengan adanya interaksi dengan SSP, leptin harus melewati sawar darah otak. Hal ini terjadi melalui reseptor leptin pada sel endotel yang berfungsi sebagai transporter. Pada saat terjadi ikatan dengan Ob-Rb reseptor, maka menimbulkan dua efek, yaitu reaksi anabolik, menyebabkan penurunan asupan makanan dan pengeluaran energi. Aksi leptin pada hipotalamus menyebabkan *down-regulation* NPY dan AgRP. Keduanya sangat poten sebagai molekul *orexigenic* (merangsang nafsu makan) yang meningkatkan asupan energi. Aktifasi katabolik, juga disebabkan penurunan asupan makanan dan pengeluaran energi. Leptin pada umumnya diperlukan pemecahan *pro opiomelanocortin* (POMC) sebagai molekul prekursor. Hal ini diperbolehkan oleh  *$\alpha$ -melanocortin stimulating hormone* ( $\alpha$ -MSH) untuk diproduksi. (Wasim M, 2015) (Alamari N, 2017)

Leptin bekerja melalui ikatan leptin dengan reseptornya yang akan menginduksi proses signaling selanjutnya melalui *janus kinase* (JAK) kemudian menginduksi *phosphorylation of tyrosine* (Y) pada reseptor yang terletak pada sitoplasma membentuk ikatan *phosphotyrosine* pada protein STAT. Setelah terjadi proses *phosphorylation* dan terbentuk residu *tyrosine* pada protein STAT, ikatan ini akan memisahkan diri dari reseptor dan akan berfungsi sebagai regulator aktif pada proses transkripsi gen. Setelah ditransportasikan ke dalam nukleus akan mengalami ikatan dengan element STAT dan DNA untuk menstimulasi proses transkripsi gen target. (Wasim M, 2015) (Alamari N, 2017)

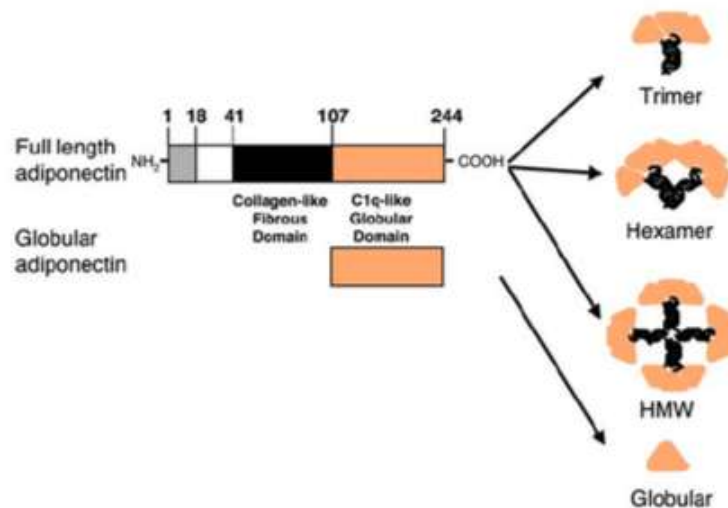


Gambar 7. Sistem Transduksi Sinyal Leptin (Alamari N, 2017)

Jalur STAT3 tidak diaktivasi pada jaringan lainnya. *Signaling STAT3 leptin-dependent* dan *adenosine monophosphate kinase* (AMPK) dapat menginduksi dan mengorganisasikan *peroxisome proliferator activated receptor* (PPAR) serta *gamma coactivator* (PGC) dan mampu mensupport integritas serta fungsi mitokondria. Leptin meningkatkan ekspresi fos yang merupakan target dari STAT3 serta meningkatkan ekspresi beberapa gen lainnya secara spesifik pada hipotalamus. (Alamari N, 2017)

## II.2.2 Adiponektin

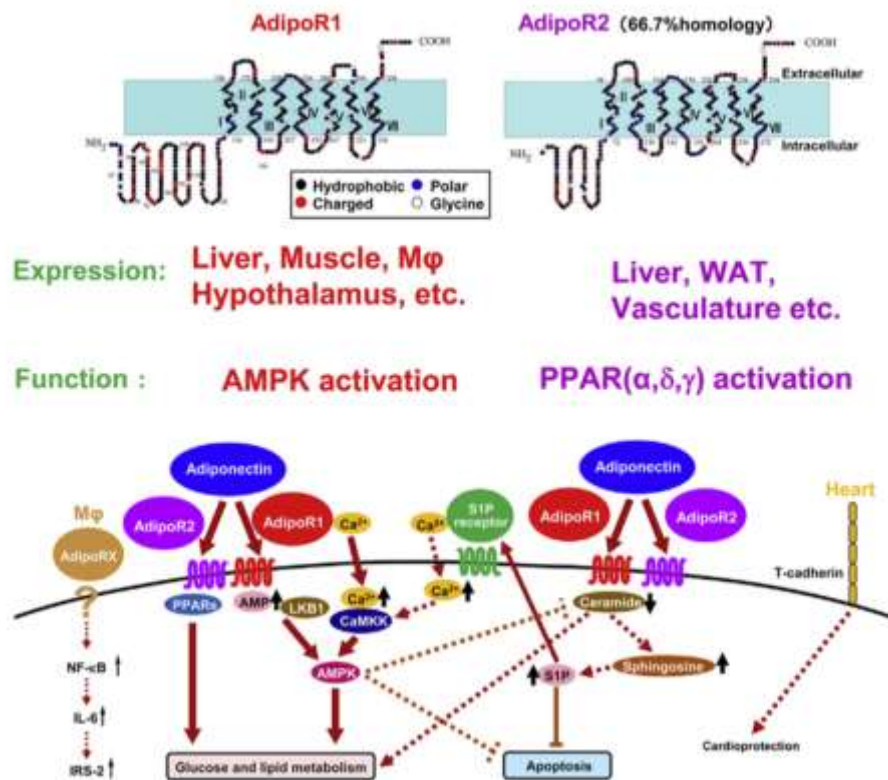
Adiponektin (disebut juga ACRP30, AdipoQ, apM1, dan GBP28) adalah suatu peptida hormon dengan 247 asam amino yang ditemukan pada tahun 1995. (Silaen B, 2019) Adiponektin diinduksi pada awal diferensiasi sel-sel lemak (adiposit) dan sekresinya distimulasi oleh insulin, terdiri dari suatu kolagen dengan terminal N dan domain globular dengan terminal C, dan memiliki struktur yang homolog dengan subunit faktor komplemen C1q. Berlawanan dengan hormon lain yang berasal dari jaringan adiposa, adiponektin bersirkulasi dengan konsentrasi yang relatif tinggi pada aliran darah, terhitung sebanyak 0,05% dari total serum protein. (Silaen B, 2019) (Debora K, 2017)



Gambar 8. Struktur Adiponektin (Romadhona S, 2019)

Adiponektin adalah protein plasma yang berukuran lebih dari 30-kd yang sampai saat ini diketahui disekresi khususnya oleh jaringan adiposa. Dua bentuk reseptor telah diklonkan untuk adiponektin yang memiliki distribusi dan afinitas khas untuk bentuk molekuler protein, yaitu adipoR1 dan adipoR2. AdipoR1 diproduksi terutama di otot skelet dan merupakan reseptor dengan afinitas tinggi untuk *gAd*, sebaliknya terhadap *fAd*. AdipoR2 ditemukan di jaringan hepatic dan memiliki afinitas intermedia untuk kedua bentuk adiponektin. (Debora K, 2017) (Romadhona S, 2019)

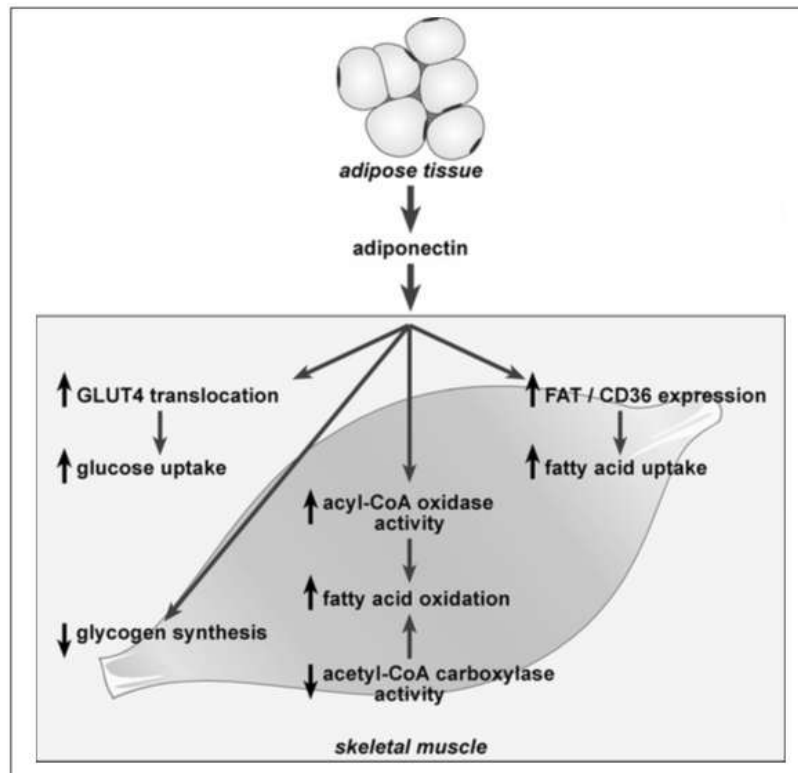




Gambar 9. Reseptor Adiponektin (Yamauchi T, 2014)

a) Adiponektin dalam metabolisme lemak dan karbohidrat

Adiponektin berperan dalam regulasi glukosa dan katabolisme asam lemak dalam tubuh. Adiponektin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat di otot skelet. Adiponektin bekerja pada otot melalui reseptor, yaitu adipoR1 dan adipoR2. Pada otot skelet manusia, adipoR1 dihasilkan dengan kadar yang tinggi, dan adipoR2 dihasilkan dengan kadar yang rendah. (Yamauchi T, 2014)



Gambar 10. Peranan Adiponektin dalam Metabolism Lemak dan Karbohidrat pada Otot Skelet (Karbowska J, 2006)

Mekanisme molekuler yang mendasari *adiponectin-dependent* dalam oksidasi asam lemak otot mencakup regulasi beberapa gen yang terlibat dalam metabolisme lemak otot, seperti *fatty acid translocase* (FAT/ CD36), *acyl-CoA oxidase* (ACO), suatu enzim pada jalur oksidasi  $\beta$  dalam peroksisom, dan *mitochondria uncoupling protein 2* (UCP2), disertai dengan induksi ekspresi gen *peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$*  (PPAR $\alpha$ ) dan peningkatan aktivitas PPAR $\alpha$ . Reseptor inti PPAR $\alpha$  diperlukan untuk transkripsi banyak gen yang terlibat dalam jalur oksidasi asam lemak, sehingga aktivasi oleh adiponektin dapat meningkatkan penggunaan asam lemak dalam otot. (Karbowska J, 2006)

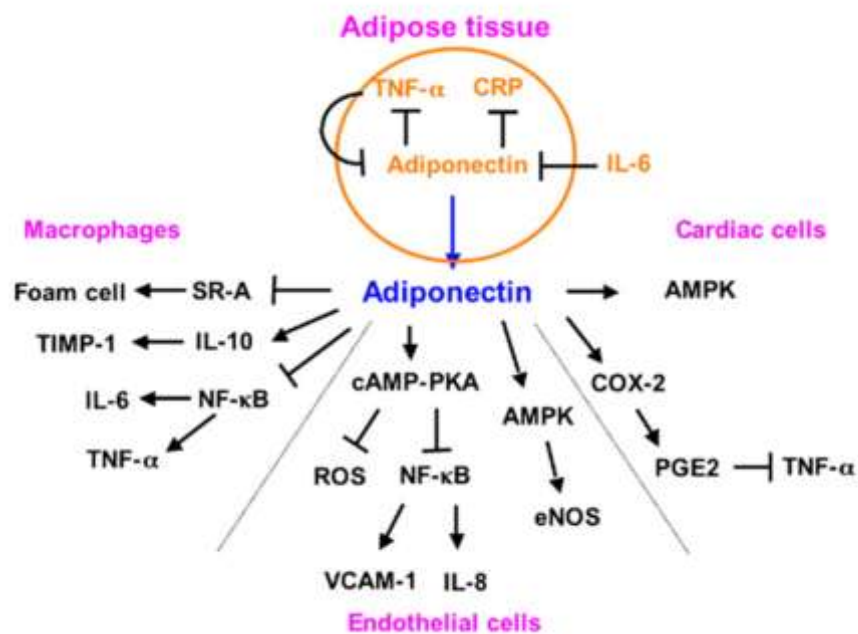
Efek tambahan adiponektin pada otot skelet adalah peningkatan fosforilasi *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Aktivasi AMPK memicu banyak perubahan metabolisme yang bertindak untuk mengembalikan keseimbangan energi dalam sel otot, seperti peningkatan penyerapan glukosa dan

metabolisme, dan peningkatan oksidasi asam lemak. Regulasi jalur oksidasi asam lemak oleh AMPK melibatkan fosforilasi *asetil-KoA karboksilase* (ACC), yang mengarah pada penghambatan aktivitas ACC diikuti oleh penurunan kadar *malonil-KoA*. Aktivasi AMPK yang bergantung adiponektin pada otot skelet dikaitkan dengan peningkatan fosforilasi ACC dan penurunan konsentrasi *malonil-CoA*. *Malonyl-CoA* adalah allosterik inhibitor dari *karnitin palmitoyl transferase 1* (CPT-1), enzim yang bertanggung jawab untuk pengangkutan asam lemak ke mitokondria, tempat di mana terjadi oksidasi asam lemak. (Karbowska J, 2006)

Pada otot skelet, jalur metabolisme glukosa meliputi sintesis glikogen, oksidasi glukosa dan produksi laktat. Adiponektin globular telah dilaporkan menstimulasi transpor glukosa baik pada otot skelet maupun pada kultur miosit. Ceddia et al baru-baru ini menunjukkan bahwa adiponektin globular meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam sel otot skelet melalui peningkatan translokasi molekul transporter glukosa 4 (GLUT4) ke membran sel. Adiponektin juga mengurangi laju sintesis glikogen dalam sel otot. (Karbowska J, 2006)

b) Adiponektin sebagai anti inflamasi

Adiponektin secara negatif mengatur pengeluaran CRP dan TNF- $\alpha$  dalam jaringan adiposa, sedangkan pengeluaran adiponektin dihambat oleh TNF- $\alpha$  dan IL-6. Secara *in vitro*, adiponektin menghambat signal transkripsi *nuclear factor* (NF)- $\kappa\beta$  di endotel, yang memediasi efek TNF- $\alpha$  dan sitokin proinflamasi lain. Adiponektin juga menunjukkan dapat menstimulasi produksi *nitric oxyde* (NO) di sel endotel vascular melalui aktivasi AMPK dan menghambat ekspresi molekul-molekul adhesi, menghambat ekspresi reseptor *scavenger* kelas A di makrofag dan menghambat proliferasi dan migrasi sel-sel otot polos aorta pada manusia. (Karbowska J, 2006) (Ouchi N, 2007)



Gambar 11. Peranan Adiponektin sebagai Anti Inflamasi (Ouchi N, 2007)

Adiponektin dapat menekan produksi TNF- $\alpha$  dalam sel jantung melalui kemampuannya untuk merangsang jalur COX-2-PGE2. Dalam makrofag, adiponektin mengurangi produksi TNF- $\alpha$  dan IL-6 melalui kemampuannya untuk menekan aktivasi NF- $\kappa$ B, dan meningkatkan ekspresi IL-10 yang menghasilkan peningkatan produksi TIMP-1. Adiponektin menghambat pembentukan *foam cell* dengan mengurangi ekspresi SR-A. (Ouchi N, 2007)

c) Adiponektin sebagai anti aterogenik

Aterosklerosis ditandai oleh peradangan sistemik yang bersifat kronis. Aktivasi sel endotel yang dirangsang oleh pro inflamasi dan *monocyte adherent* menyebabkan kerusakan endotel. Peristiwa ini memicu terjadinya aterosklerosis. (Ouchi N, 2007)

Adiponektin bersifat anti aterogenik melalui penekanan respon inflamasi pada endotel, menghambat proliferasi sel otot polos, dan menurunkan ekspresi mRNA *vascular cell adhesion molecule* (VCAM)-1. Adiponektin juga dapat menghambat perubahan ekspresi molekul adhesi monosit yang diinduksi oleh *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  dan menekan transformasi makrofag menjadi sel

busa. Adiponektin secara negatif mengatur pertumbuhan sel progenitor myelomonotik dan produksi TNF- $\alpha$  di makrofag, adiponektin menekan proliferasi yang diinduksi oleh *platelet derived growth factor* (PDGF), efek dari TGF $\beta$ -1 dan *connective tissue growth factor*. Adiponektin juga menghambat ekspresi reseptor *scavenger* kelas A-1 di makrofag, menghasilkan penurunan LDL teroksidasi dan menghambat pembentukan sel busa. (Karbowska J, 2006) (Ouchi N, 2007)

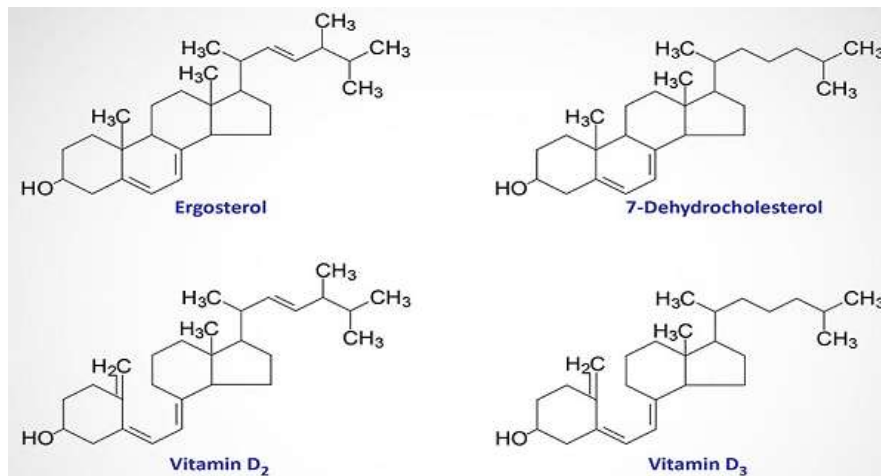
## **II.3 Vitamin D**

### **II.3.1 Sumber Vitamin D**

Vitamin D adalah vitamin larut lemak yang berperan penting dalam metabolisme tulang, pengaturan sistem imun, dan anti peradangan. Kadar vitamin D yang cukup dalam tubuh dapat memelihara kesehatan tulang, meningkatkan ketahanan tubuh, dan menurunkan risiko penyakit autoimun & keganasan. (IDAI, 2016) Vitamin D memiliki dua bentuk, yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) dan vitamin D3 (*cholecalciferol*). (Christakos S, 2016)

Vitamin D3 (*cholecalciferol*) diambil dalam makanan (dari produk susu yang difortifikasi dan minyak ikan) atau disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol oleh iradiasi ultraviolet. Vitamin D yang dihasilkan oleh 7-dehydrocholesterol tergantung pada intensitas radiasi UV yang bervariasi sesuai musim dan lokasi daerah berdasarkan garis lintang. (Christakos S, 2016)

Vitamin D2 didapatkan dari tanaman sebagai produk iradiasi ergosterol pada tumbuhan dan jamur. Vitamin D2 dapat dianggap sebagai analog vitamin D pertama. Manusia mendapatkan vitamin D dari makanan dan paparan sinar matahari. Sangat sedikit makanan yang secara natural mengandung vitamin D. Minyak ikan seperti salmon dan sardines kaya akan vitamin D. Kuning telur dilaporkan mengandung vitamin D dengan jumlah yang bervariasi. (Alaklabi A, 2018)

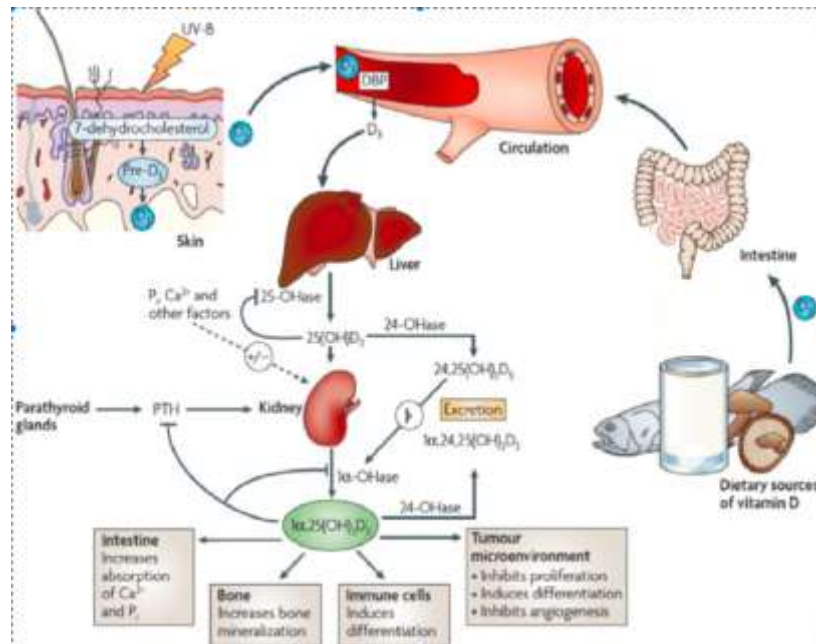


Gambar 12. Struktur Vitamin D (Christakos, 2016)

### II.3.2 Metabolisme Vitamin D

Tiga tahapan dalam metabolisme vitamin D meliputi 25-hidroksilasi,  $1\alpha$ -hidroksilasi, dan 24-hidroksilasi yang semua dilakukan oleh enzim sitokrom P450 *mixed-function* oksidase (CYPs). Enzim ini terletak baik di retikulum endoplasma (ER) (CYP2R1) atau dalam mitokondria (CYP27A1, CYP27B1, dan CYP24A1). Enzim CYP yang terlibat dalam metabolisme vitamin D, hanya CYP2R1 dan CYP24A1 yang telah dikristalisasi. (Alaklabi A, 2018)

Vitamin D<sub>3</sub> disintesis di kulit dari 7-dehydrocholesterol melalui paparan radiasi ultraviolet B menjadi pre-vitamin D (*pre cholecalciferol*) kemudian dikonversi menjadi vitamin D<sub>3</sub> (*cholecalciferol*) melalui isomerisasi termal. Meskipun sumber utama vitamin D<sub>3</sub> adalah melalui sintesis endogen di kulit, vitamin ini juga bisa diperoleh dari makanan dan ini penting bagi mereka yang jarang terpapar sinar matahari. Vitamin D<sub>3</sub>, apakah berasal dari sinar matahari maupun dari diet, memasuki sirkulasi berikatan dengan protein yang mengikat vitamin D dan diangkut ke hati. (Zakharova, 2019)



Gambar 13. Metabolisme Vitamin D (Zakharova, 2019)

Vitamin D<sub>3</sub> mengalami hidroksilasi di hati untuk membentuk 25-*hidroksikolekalsiferol* (25 (OH) D<sub>3</sub>) oleh gen CYP2R1. 25-*hidroksikolekalsiferol* (25 (OH) D<sub>3</sub>) sebagai metabolit utama yang berada di sirkulasi, 25 (OH) D<sub>3</sub> kemudian dihidroksilasi oleh enzim 1α - hidroksilase atau 1α (OH) ase (gen CYP27B1), dan ini terjadi terutama di ginjal untuk menghasilkan 1, 25-dihidroksikolekalsiferol (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), bentuk biologis aktif vitamin D. (Alaklabi, 2018) Sehubungan dengan regulasi metabolisme vitamin D, diet rendah kalsium dan fosfat menghasilkan peningkatan aktivitas 1α (OH) ase. Peningkatan PTH yang dihasilkan dari hipokalsemia adalah sinyal utama yang memediasi induksi sintesis 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dalam ginjal. PTH merangsang transkripsi 1α (OH) ase. (Christakos S, 2016)

Vitamin D yang disintesis di kulit atau dicerna dengan makanan memasuki sirkulasi sistemik dan mengalami 2 tahap hidroksilasi. Tahap pertama terjadi di hati membentuk 25 (OH) D<sub>3</sub>, tahap kedua terjadi di ginjal membentuk 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Metabolit aktif ini memberikan efek klasik dasar (kalsemik), metabolisme fosfor-kalsium dengan hormon paratiroid, dan ketika berinteraksi dengan reseptor VDR (reseptor Vitamin D) dalam jaringan (efek non-kalsemik). Metabolit aktif

vitamin D mempengaruhi ginjal, mengatur sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), memodulasi imunitas bawaan dan didapat, memberikan efek pada jaringan adiposa dan sel beta pankreas, mengubah sensitivitas insulin sel, dan meningkatkan profil lipid. Sebagai akibat pengaruhnya pada pankreas, dan sel-sel beta khususnya, ekspresi reseptor insulin meningkat dan sensitivitas insulin meningkat. (Christakos S, 2016)

### **II.3.3 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 and Naughton, 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)D 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 dapat 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(OH)D.
- 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(OH)D untuk mempertahankan keseimbangan kadar kalsium dan hormon paratiroid.
- d. Obesitas. Anak obes memiliki risiko defisiensi vitamin D karena memiliki kadar 25(OH)D lebih rendah dibandingkan anak non obese. Mekanismenya bukan karena kekurangan 7-*dehydrocholesterol*, akan tetapi karena sel lemak bawah kulit menyimpan dan menghambat pelepasan vitamin D darah yang sudah terbentuk di kulit ke dalam 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.

### **II.3.4 Pengukuran Kadar Vitamin D**

Status klinis vitamin D biasanya dinilai dengan pengukuran kadar serum 25 (OH) D<sub>3</sub>, bentuk utama vitamin D dalam sirkulasi, dengan waktu paruh antara 15 sampai 50 hari. Vitamin D dikatakan normal apabila kadar 25(OH)D<sub>3</sub> berkisar antara 20-250 nmol/L atau 20-100 ng/mL. Dikatakan defisiensi berat apabila kadar 25(OH)D  $\leq$  12,5 nmol/L (5 ng/mL), defisiensi bila kadar kadar 25(OH)D < 37,5 nmol/L (15 ng/mL), dan insufisiensi bila kadar 25(OH)D 37,5 -50 nmol/L (15 – 20) ng/mL. Kadar 25-hydroxyvitamin D 20 ng/mL terkait dengan tidak adanya rakhitis dan osteomalacia pada 98% dari populasi di semua kelompok umur. Mengingat bahwa kadar optimal *25-hydroxyvitamin-D* untuk menentukan kekurangan vitamin D mungkin berbeda untuk hasil non skeletal. Bogacka dkk memperkirakan prevalensi kekurangan vitamin D pada kadar < 30 ng / mL dan defisiensi berat pada kadar < 12 ng / mL. (Koszowska A, 2014)

## **II.4 Hubungan Obesitas, Vitamin D, Leptin, dan Adiponektin**

### **II.4.1 Hubungan Obesitas dan Vitamin D**

Studi klinis dan epidemiologi menunjukkan bahwa anak dengan obesitas memiliki kadar vitamin D yang rendah. Rendahnya konsentrasi kadar 25(OH)D<sub>3</sub> serum disebabkan karena malabsorpsi vitamin D atau sekuestrasi 25(OH)D dalam jaringan lemak, peningkatan basal metabolik dan gaya hidup anak obesitas yang cenderung kurang menyukai aktivitas di luar rumah serta kurangnya paparan sinar matahari. Hal ini menyebabkan bioavailabilitas vitamin D menurun dan kadar 25(OH)D serum terdeteksi rendah dalam darah. (Zakharova, 2019)

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak dan tersimpan dalam jaringan adiposa dan dapat mengalami sekuestrasi dalam jaringan adiposa. Sekuestrasi berarti vitamin D yang dikonsumsi baik secara oral maupun disintesis melalui kulit terikat erat pada deposit lemak sehingga mengurangi pelepasan vitamin D dalam sirkulasi. Hal ini berakibat pada rendahnya kadar 25(OH)D serum. Bertambahnya luas permukaan tubuh pula pada obesitas, tidak mempengaruhi jumlah prekursor vitamin D di kulit yang dapat menyebabkan

perbedaan jumlah 7-dehydrocholesterol di kulit pada individu obes dan non obes karena paparan sinar matahari. (Abbas, 2017) (Savastano, et al 2017)

Obesitas menyebabkan ukuran tubuh dan simpanan lemak meningkat. Hal ini berkorelasi terbalik dengan kadar 25(OH)D. Korelasi ini berkaitan dengan distribusi vitamin D dan kadar 25(OH)D dalam jaringan karena bertambahnya massa jaringan pada obesitas. Keadaan ini disebut sebagai pengenceran volumetrik vitamin D. Obesitas dapat menyebabkan berkurangnya kadar 25-hidroksilase CYP2J2 dan 1 $\alpha$ -hidroksilase CYP27B1, enzim yang berperan sebagai pengaktif vitamin D yang terdapat dalam jaringan adiposa. (Abbas, 2017)

Studi baru-baru ini menunjukkan bahwa vitamin D yang rendah pada obesitas terjadi akibat konsekuensi dari pengenceran volumetrik vitamin D<sub>3</sub> yang disintesis dalam kulit pada pasien obes dengan massa lemak besar. Drincic et al (2012) melaporkan bahwa pengenceran volumetrik pada dasarnya menyebabkan penurunan semua variabilitas dalam konsentrasi serum 25 (OH) D<sub>3</sub> yang disebabkan oleh kegemukan. (Wortsman et al, 2000)

Status vitamin D yang rendah diketahui menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder yang menyebabkan melimpahnya kalsium ke dalam adiposit, dengan demikian meningkatkan lipogenesis. Peningkatan kalsium intraseluler dalam adiposit meningkatkan ekspresi sintesis asam lemak, enzim pengatur utama dalam pengendapan lipid, dan mengurangi lipolisis. Rendahnya jumlah 1,25(OH)<sub>2</sub>D dapat menurunkan kalsium dan menyebabkan hiperparatiroidisme sekunder, sehingga menstimulasi lipogenesis dan penyimpanan lemak. Hal tersebut meningkatkan jumlah leptin yang dihasilkan oleh jaringan lemak, yang mana akan menstimulasi pembentukan *fibroblast growth factor 23* oleh osteoblast. Faktor tersebut akan menghambat kerja dari *1 $\alpha$  hydroxylase* di ginjal yang mana akan menurunkan pembentukan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dan menyebabkan defisiensi vitamin D. (Abbas, 2017)

Steatosis hati pada subjek obesitas dapat menghasilkan sintesis yang rendah 25(OH)D<sub>3</sub> oleh hati. *Non alcoholic fatty liver disease* (NAFLD) umumnya ditemukan di antara individu gemuk, terutama terkait dengan kerusakan yang disebabkan oleh infiltrasi lemak, stres oksidatif dan gangguan regenerasi sel

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

Penelitian terbaru telah menunjukkan bahwa jaringan adiposa mengekspresikan VDR dan enzim yang bertanggung jawab untuk metabolisme vitamin D3, termasuk *1 $\alpha$ -hidroksilase*, secara lokal mengubah 25(OH)D3 menjadi  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Dengan demikian, adiposit dapat terlibat pada sintesis lokal serta degradasi secara biologis aktif vitamin D3 dan kemudian jaringan adiposa mungkin langsung menjadi target vitamin D. Modulasi vitamin D3 dari adiposit bisa melibatkan genomik dan nongenomik. Meskipun hasil yang diperoleh bertentangan mengenai efek vitamin D3 pada adipogenesis, banyak penelitian yang mendukung keterlibatan vitamin D/VDR sistem dalam memodulasi metabolisme lipid adiposit. Khususnya, vitamin D3 tampaknya memainkan peran sentral dalam metabolisme adiposit melalui penghambatan adipogenesis oleh hormon paratiroid. (Miao, 2020)

#### **II.4.2 Hubungan Obesitas, Leptin dan Adiponektin**

Leptin dan adiponektin merupakan adipositokin, molekul seperti sitokin, yang disekresikan oleh jaringan adiposa. Leptin berfungsi mengatur massa jaringan adiposa dan berat badan dengan menghambat asupan makanan dan merangsang pengeluaran energi. Leptin mempengaruhi asupan makanan dengan mengontrol nafsu makan di hipotalamus dan batang otak. Leptin akan mengirim signal ke otak (hipotalamus) tentang cadangan energi di jaringan adiposa yang meningkat. Hipotalamus akan mengirim signal rasa kenyang, nafsu makan orang

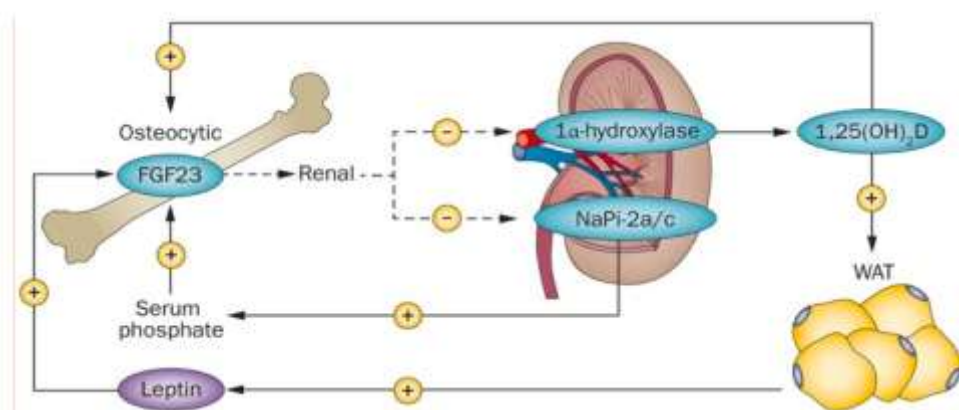
akan turun karena merasa kenyang, makanan yang dikonsumsi sedikit sehingga berat badan menurun. Pada obesitas mengalami peningkatan kadar leptin karena leptin akan meningkat saat simpanan lemak dalam tubuh meningkat. Kadar leptin yang berlebihan menyebabkan sensitivitas otak terhadap leptin berkurang, sehingga terjadi gangguan fungsi pengontrolan nafsu makan dan pengeluaran energi yang disebut resistensi leptin. Resistensi leptin merupakan salah satu dasar patologi pada kejadian obesitas. Leptin terdapat dalam sirkulasi sebagai adipokin bebas atau berikatan dengan protein, terutama reseptor solubelnya. Terdapat hubungan antara kadar leptin dan indeks massa tubuh, yang artinya semakin besar indeks massa tubuh seseorang, semakin tinggi pula kadar leptin di dalam tubuh. (Alamari, 2017, Karbowska, 2006)

Adiponektin berperan dalam regulasi glukosa dan katabolisme asam lemak dalam tubuh. Kadar adiponektin akan meningkat bila kandungan lemak tubuh menurun. Kadar adiponektin yang rendah dalam plasma sangat berhubungan dengan obesitas. Kadar adiponektin plasma ditentukan terutama oleh lemak visceral dan bukan oleh lemak subkutan. Oleh karena itu distribusi lemak tubuh dan perbedaan jenis kelamin berperan dalam perbedaan kadar adiponektin. Adiponektin mempunyai sifat anti inflamasi dan juga berperan dalam terjadinya resistensi insulin dan aterosklerosis. Adiponektin mempunyai efek anti fibrotik jaringan hepar, anti diabetik dan anti lipidemik. Hal ini berarti adiponektin berperan dalam berbagai penyakit metabolik, seperti diabetes mellitus, penyakit kardiovaskuler, dan penyakit hati. Oleh karena itu, kadar adiponektin yang rendah dan berlangsung lama dapat menjadi salah satu faktor yang berperan dalam kejadian penyakit metabolik yang diderita oleh anak saat dewasa. Selain itu, hal yang ditakutkan adalah bertambahnya kejadian penyakit metabolik yang terjadi di usia anak yang akan mengganggu kualitas kehidupan. (Ouchi N, 2007) Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa kedua adipositokin yaitu leptin dan adiponektin telah diketahui berperan dalam banyak proses metabolisme, termasuk regulasi berat badan dan keseimbangan energi. Obesitas berkaitan dengan terjadinya hiperleptinemia dan hipoadiponektinemia yang berpengaruh terhadap komplikasi metabolik yaitu resistensi insulin, diabetes melitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskuler. (Abbas, 2017)

Adiponektin disintesis oleh adiposit dan memiliki efek biologis terutama melalui reseptor-nya, AdipoR1 dan AdipoR2. Meskipun menjadi hormon yang dikeluarkan terutama oleh jaringan adiposa, kadar adiponektin secara paradoks berbanding terbalik dengan berat badan, atau indeks massa tubuh. Terdapat umpan balik negatif antara adiponektin dan jaringan adiposa. (Antoniades, 2009). Kadar adiponektin berkurang pada obesitas. Hal ini berkaitan dengan akumulasi lemak visceral dapat menyebabkan penurunan kadar adiponektin. Namun, mekanisme lemak visceral menurunkan kadar adiponektin belum jelas. (Matzusawa, 2005). Adiponektin diproduksi dari jaringan adiposa putih dan khususnya oleh jaringan adiposit matur. Kadar plasma adiponektin berkaitan erat dengan jumlah lemak visceral daripada total lemak tubuh. Ini menggambarkan hubungan erat antara adiponektin dan obesitas visceral. (Vaiopoulos, 2011).

#### II.4.3 Hubungan Vitamin D dan Leptin pada Anak Obes

Leptin menstimulasi produksi *Fibroblast growth factor* (FGF-23) osteoblast dan osteosit. FGF-23 menghambat kerja  $1\alpha$ -hidroksilase di ginjal sehingga menghambat produksi 1,25-dihidroksikolekalsiferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Selain itu, FGF-23 meningkatkan kehilangan fosfat renal melalui penurunan produksi *sodium-dependent phosphate transporters*, yaitu NaPi-2a and NaPi-2c. (Abbas, 2017)



Gambar 14. *Feedback* antara Sistem Endokrin Vitamin D dan Adiposit. (Abbas, 2017)

Vitamin D merupakan vitamin yang larut dalam lemak. Status vitamin D yang rendah pada obesitas salah satunya disebabkan karena adanya sekuesterasi vitamin D pada jaringan adiposa. Hal ini menyebabkan bertambahnya vitamin D yang terdapat dalam jaringan adiposa sehingga meningkatkan produksi leptin oleh jaringan adiposa. Sebaliknya, suatu penelitian yang dilakukan secara *in vivo* justru menjelaskan bahwa vitamin D dapat menghambat sekresi leptin oleh jaringan adiposa. (Abbas, 2017)

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

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

Beberapa studi *in vitro* pada tikus 3T3-L1 dan jaringan adiposa manusia menunjukkan bahwa 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menghambat peradangan kronis dalam jaringan adiposa. Bukti terbaru fokus pada keterlibatan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pada regulasi peradangan jaringan adiposa dengan mengurangi sitokin proinflamasi yang dikeluarkan dari jaringan lemak. (Miao, 2020)

Dalam jaringan adiposa manusia yang berbeda, 25(OH)2D<sub>3</sub> melemahkan TNF- $\alpha$  yang diinduksi oleh sekresi MCP-1, sementara itu

menghambat sekresi adiponektin tanpa mempengaruhi tingkat mRNA-nya. (Lorente-Cebrian et al., 2012) Dalam fragmen jaringan adiposa subkutan manusia, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> mengurangi ekspresi gen inflamasi yang diinduksi I-1 $\beta$  MCP-1, IL-6 dan IL-8. Namun, hasil dari kultur sel eksperimen belum konsisten dengan temuan in vivo. Pada tikus dengan diet tinggi lemak, pemberian suplemen 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menurunkan IL-6 pada jaringan lemak epidermal sedangkan pada tikus 3T3-L1 melalui stimulasi LPS. (Lira et al, 2011)

Transduksi signal jalur inflamasi pada jaringan lemak mengaktifkan NF- $\kappa$ B dan translokasi dari p65 menuju nukleus yang dimediasi oleh degradasi I $\kappa$ B $\alpha$  menunjukkan bahwa 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menekan stimulasi LPS yang distimulasi sekresi IL-6 pada jaringan lemak matur dan difrensiasi lemak MSC. (Tourniaire et al, 2013) Defisiensi vitamin D pada obesitas meningkatkan sitokin proinflamasi. Keberadaan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menghambat sekresi kemokin dan sitokin pada jaringan adiposa. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dengan kuat menghambat aktivasi dari jalur NF- $\kappa$ B dan signal MAPK, yang mana merupakan gen transkripsi dari sejumlah faktor proinflamasi. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> telah diteliti pada beberapa model percobaan dengan sifatnya menurunkan inflamasi di jaringan lemak (Ding et al, 2013).

#### **II.4.4 Hubungan Vitamin D dan Adiponektin pada Anak Obes**

Adiponektin adalah hormon yang diproduksi di jaringan adiposa. Adiposit dapat mempengaruhi banyak fungsi yang berhubungan dengan adipogenesis, seperti sekresi adipokin, sintesis lipid, transfeksi asam lemak, dan respon pensinyalan insulin. Sejumlah besar interaksi molekuler terlibat selama adipogenesis, dan komponen utamanya adalah ekspresi C/EBP $\beta$  dan PPAR $\gamma$ . C/EBP $\beta$  dan C/EBP $\delta$  diekspresikan pada tahap awal adipogenesis. Adipogenesis dikontrol oleh regulasi C/EBP $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\delta$ . 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dapat menghambat diferensiasi preadiposit 3T3-L1 dengan menurunkan regulasi C/ EBP $\beta$  dan PPAR $\gamma$ . Ketika dikombinasikan dengan genistein, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> menghambat ekspresi lipid yang terikat protein dan akumulasi lemak dalam jaringan preadiposit 3T3-L1. (Miao, 2020)

*Vitamin D Receptor* (VDR) memainkan peran penting dalam adipogenesis. Aktivasi vitamin D dilakukan melalui ikatan 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR, dan target



organ VDR adalah hati, ginjal, saluran genitourinari, usus, tulang, otak, dan berbagai sel imun tubuh. VDR diekspresikan pada tahap awal diferensiasi adiposa. Reaksi inflamasi oleh makrofag dapat menyebabkan ekspresi VDR. Pada penelitian penghancuran VDR pada tikus dapat menyebabkan massa lemak rendah, tingkat oksidasi  $\beta$  tinggi, dan penghambatan adipogenesis. (Miao, 2020)

Pada obesitas, jaringan adiposa mengalami pembesaran hipertrofik, yang menghasilkan aliran darah yang tidak seimbang yang menyebabkan hipoksia, peradangan dan infiltrasi makrofag. (Trayhurn, 2013) Hipertrofi adiposit ditandai dengan ciri khas oleh berkurangnya sekresi adiponektin dan peningkatan sekresi beberapa sitokin proinflamasi seperti interleukin IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , resistin dan MCP1. (Mauryand dan Brichard, 2010)

Pada kondisi berkurangnya 1,25 (OH) 2D3, VDR tanpa ligan juga menghambat diferensiasi preadiposit 3T3-L1. Data ini menunjukkan korelasi potensial antara VDR dan adipogenesis. Dalam fase adipogenesis yang berbeda, 1,25 (OH)2D3 dapat mengarahkan aktivitas antiadipogenik melalui jalur WNT/ $\beta$ -catenin, ekspresi modulasi mRNA, dan fosforilasi kinase yang diatur ekstraseluler melalui jalur pensinyalan protein yang diaktifkan mitogen. (Miao, 2020)

Pada anak obes dengan defisiensi vitamin D, bentuk multimerik adiponektin, khususnya bentuk *High Molecular Weight* (HMW), ditemukan mengalami penurunan regulasi. Secara In vitro, pengobatan vitamin D meningkatkan regulasi adiponektin dan ikatan *disulfida-A oksidore-duktase* seperti protein (DsbA-L), protein yang mengatur multimerisasi adiponektin. (Walker, 2014) Dalam studi lain, vitamin D *fortified* diberikan kepada pasien diabetes melitus tipe 2. Hal ini menghasilkan peningkatan yang signifikan dalam kadar adiponektin serum. (Neyestani, 2012)

Suatu studi oleh Walker dkk (2014) yang merupakan suatu penelitian in vitro, melaporkan adanya efek langsung vitamin D terhadap sintesis *High Molecular Weight* (HMW) adiponektin. Disimpulkan bahwa kadar 25(OH)D3 berhubungan positif dengan kadar HMW-adiponektin di sirkulasi. Hasil penelitian ini menyokong hubungan kausalitas vitamin D dengan morbiditas obesitas, seperti resistensi insulin, gangguan metabolik, risiko diabetes melitus, penyakit

kardiovaskular pada individu obesitas melalui mekanisme biologis molekular yang diperantarai oleh molekul HMW-adiponektin. (Pangestu, 2015)

#### **II.4.5 Rasio Leptin-Adiponektin (L/A) pada Anak Obes**

Sindrom metabolik merupakan sekelompok faktor risiko penyakit kardiometabolik, termasuk obesitas sentral, intoleransi glukosa, hipertensi dan dislipidemia. Sindrom metabolik dikaitkan dengan resistensi insulin, diabetes mellitus tipe 2 serta penyakit kardiovaskular. Banyak indikator potensial selain karena ukuran massa sel adiposit yang mungkin lebih mencerminkan fungsi jaringan adiposa, seperti adipokin. Diantara banyaknya adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa, leptin dan adiponektin merupakan adipokin yang memiliki hubungan dengan gangguan metabolik. (Li G, 2017)

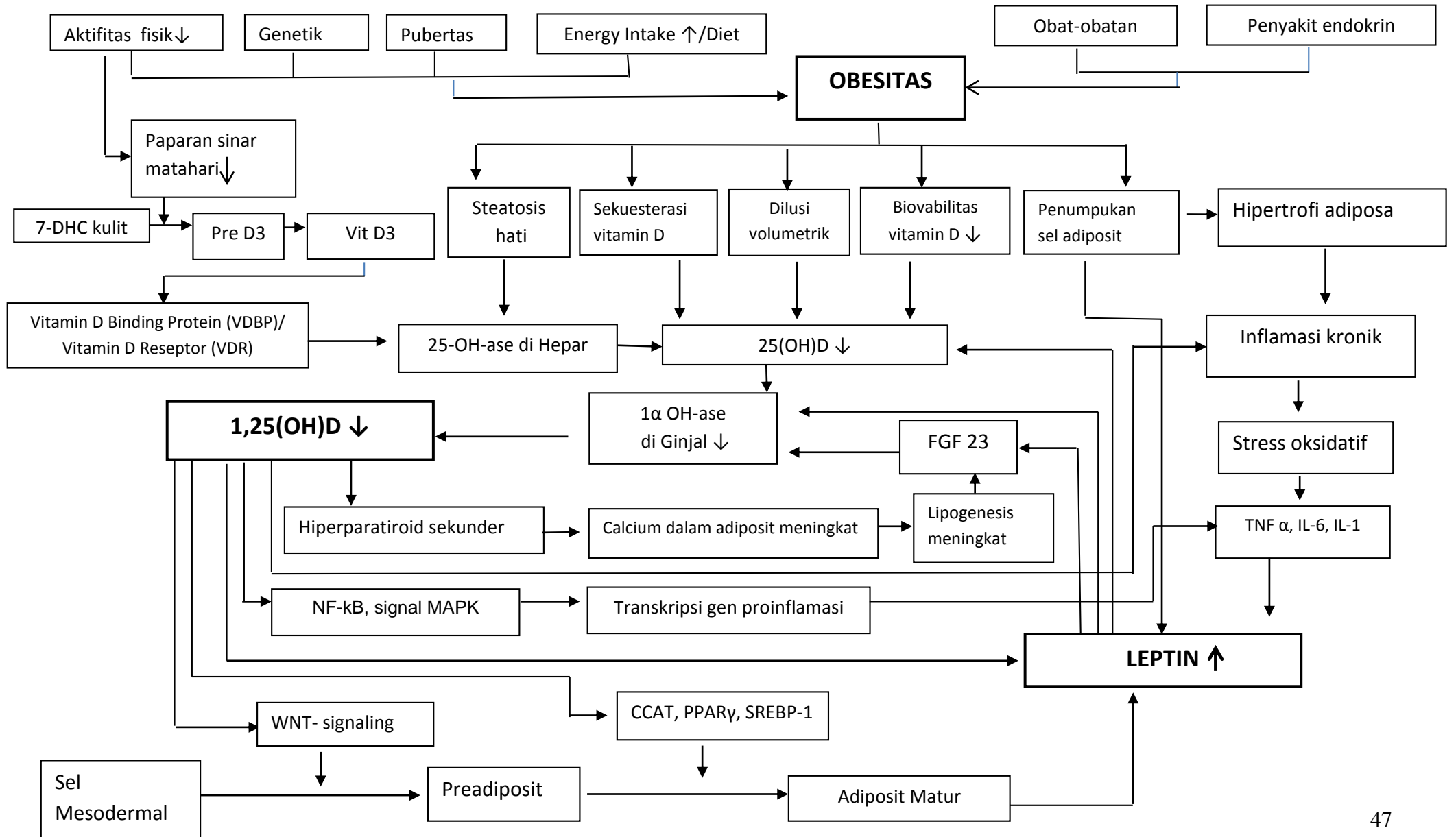
Leptin tidak hanya sebagai regulator multifungsi metabolik yang berkaitan dengan asupan makanan, keseimbangan energi dan fungsi neuroendokrin, tetapi juga dilaporkan sebagai mediator yang penting berkaitan dengan obesitas dan kondisi inflamasi yang turut berperan dalam gangguan metabolik. Sebaliknya, adiponektin dapat meningkatkan kondisi metabolik karena sebagai mediator anti inflamasi, meningkatkan sensitivitas insulin dan memiliki efek anti aterosklerosis. Obesitas berkaitan erat dengan peningkatan kadar leptin dan penurunan kadar adiponektin, sehingga dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan regulasi leptin-adiponektin dan menjadi pencetus terjadinya komplikasi obesitas. (Li G, 2017) Pada penelitian Fassauher (2015) dan Erhardt et al (2014) menunjukkan terjadinya hiperleptinemia dan hipoadiponektinemia sebagai petanda dini gangguan metabolik pada anak dan dewasa.

Rasio leptin-adiponektin (L/A) adalah perbandingan antara kadar leptin (dalam ng/ml) dibandingkan dengan kadar adiponektin (dalam ug/ml) yang diukur secara matematis dan dinyatakan dalam angka. Rasio leptin-adiponektin (L/A) telah dijelaskan dapat berperan sebagai indikator yang menunjukkan resistensi insulin. Rasio leptin-adiponektin (L/A) merupakan indikator obesitas yang sangat baik dan dapat menjadi penanda yang berguna untuk perkembangan sklerosis arteri karena kadar kedua hormon tersebut berfluktuasi ke arah yang berlawanan tergantung pada jumlah lemak visceral. (Oda, 2008) Penelitian lain menunjukkan

bahwa rasio leptin-adiponektin (L/A) sebagai penanda yang berguna untuk penyakit metabolik. (Kardas, 2013). Penelitian Inoue et al (2006) menunjukkan rasio leptin-adiponektin (L/A) memiliki korelasi yang lebih baik sebagai indikator resistensi insulin dibandingkan menilai kadar leptin dan adiponektin secara terpisah. Studi terbaru menjelaskan rasio leptin-adiponektin (L/A) dapat digunakan sebagai petanda yang dapat digunakan oleh klinisi dalam mengklasifikasikan risiko kardiometabolik dan resistensi insulin pada anak dengan obesitas dan overweight. (Fritthiof, 2019)

Rasio leptin-adiponektin (L/A) sebagai petanda resistensi insulin berkorelasi terbalik dengan konsentrasi 25 (OH) D tetapi berkorelasi positif dan lebih kuat dengan *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR). Leptin dan adiponektin memiliki efek berlawanan pada peradangan dan resistensi insulin. Kadar leptin yang tinggi meningkatkan ekspresi faktor pro-inflamasi dan pro-angiogenik dan defisiensi vitamin D merupakan predisposisi resistensi insulin. Sebaliknya, adiponektin menginduksi produksi sitokin anti-inflamasi dan meningkatkan sensitivitas insulin perifer. (Rambhojan C, 2016)

## II.5.1 Kerangka Teori I



## II. 5.2 Kerangka Teori II

