

**PERAN *HEPCIDIN* TERHADAP GANGGUAN HOMEOSTASIS BESI PADA  
INFLAMASI AKIBAT OBESITAS PADA ANAK**

**(Kajian patomekanisme gangguan homeostasis besi  
pada anak obesitas)**

***THE ROLE OF HEPcidin TO IRON HOMEOSTASIS DISORDER IN  
INFLAMMATORY DUE TO OBESE CHILDREN***

***(A Study of iron homeostasis disorder in child obesity)***



**OLEH:**

**NADIRAH RASYID RIDHA**

**P0200310011**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN  
PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
TAHUN 2013**

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kehadirat Allah SWT, Tuhan semesta alam atas rahmat dan karunia-Nya serta shalawat dan taslim atas junjungan Nabi Besar Muhammad SAW beserta keluarga dan sahabat-sahabat beliau, sehingga penulisan disertasi ini dapat terselesaikan tepat pada waktunya.

Penulisan disertasi ini merupakan bagian dari rangkaian persyaratan dalam rangka penyelesaian program Pendidikan Doktor di Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Banyak kendala yang dihadapi selama penyusunan disertasi ini, namun berkat bantuan berbagai pihak, Alhamdulillah dapat terselesaikan.

Dalam kesempatan ini, Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga kepada Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi, selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, SpGK, selaku Ketua Program Studi Pascasarjana Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah berkenan memberi kesempatan kepada Penulis untuk mengikuti program pendidikan Doktor. Semoga Allah SWT membalas segala amal dan kebaikannya.

Direktur Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo, atas kesediaannya memberikan izin kepada Penulis selaku karyawan untuk mengikuti program pendidikan S3.

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K), sebagai promotor, yang telah menyempatkan waktu, tenaga serta pikirannya di sela-sela kegiatannya yang padat memberi petunjuk, nasihat, bimbingan dengan penuh perhatian dan kesabaran serta senantiasa memberikan dorongan kepada Penulis sejak awal mengikuti program S3, melakukan penelitian hingga penulisan disertasi ini.

Prof. Dr, dr. Suryani As'ad M.Sc, SpGK dan Prof. Dr. dr. R. Satrio, M.Sc, SpGK, SpA(K) sebagai *co-promotor* yang senantiasa

memberikan semangat serta dorongan agar penelitian ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya.

Prof. Dr. dr. Sutaryo, SpA(K), Prof. dr. Syarifuddin Wahid, Ph.D.,SpPA, Dr. dr. A. Fachrudin Benjamin, SpPD. KHOM, dr. Mansyur Arief, Ph.D.,Sp.PK(K), Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS atas kesediaannya menjadi penguji saya. Saran, kritik, dan pemikiran positif sangat berharga dalam perbaikan disertasi ini.

Para dosen Program S3 yang telah mengajar, membimbing dan memberikan dasar ilmu kepada saya sehingga dapat menyelesaikan disertasi ini dengan baik.

Orang tua saya H. Rasyid Ridha Rahim dan Hj. Nurhidayah, dan Mertua saya H. Syarifuddin dan Nuraeba, Paman saya dr. Amin Yahya, adik-adik saya, serta sanak keluarga yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang senantiasa membantu, mendukung dalam doa, memberikan dorongan dan semangat selama Penulis mengikuti proses pendidikan.

Dari lubuk hati yang dalam, Saya ucapkan terima kasih yang setulus-tulusnya untuk suami saya tercinta Venice Irianto, S.Si, Apt dan anak-anak saya Nurwardah Fatimah V.A., Nurul Hidayah V.A., Muhammad Anis V.A. atas pengertian, pengorbanan, dukungan, dan kesabaran yang tak ternilai kepada saya saat menjalani pendidikan dan penyelesaian disertasi ini. Serta kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, Penulis mengucapkan terima kasih banyak atas bantuannya dalam penyelesaian disertasi ini.

Penulis berharap semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Pengetahuan Kedokteran dan untuk kepentingan masyarakat. Tak lupa Penulis memohon maaf untuk hal yang tidak berkenan dalam disertasi ini karena Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, 4 April 2013

Nadirah Rasyid Ridha

## ABSTRAK

**NADIRAH RASYID RIDHA.** *Peran Hepsidin terhadap Gangguan Homeostasis Besi pada Inflamasi Akibat Obesitas pada Anak* (Kajian Patomekanisme Gangguan Homeostasis Besi-GHB pada Anak Obesitas) (dibimbing oleh **Dasril Daud, Suryani As'ad, dan R.Satriono**)

**Pendahuluan.** Angka kejadian obesitas yang tinggi pada anak disertai komplikasi jangka panjang yaitu GHB sehingga mengarahkan kepada peneliti untuk membuktikan peran *hepcidin* terhadap status besi pada inflamasi akibat obesitas pada anak.

**Metode.** Telah dilakukan penelitian *cross sectional* mengenai peran *hepcidin* terhadap GHB pada anak obesitas. Sampel berasal dari siswa SMP swasta yang terpilih di Makassar yang memenuhi kriteria inklusi. Penelitian ini berlangsung dari September sampai Nopember 2012.

**Hasil.** Jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah 20 obes, 20 superobes dan 35 SG normal. Hasil analisis statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna rerata kadar *hepcidin* pada obes dengan SG normal dengan nilai  $p=0,850$  tetapi terdapat perbedaan bermakna rerata kadar *hepcidin* pada superobes dengan SG normal ( $p=0,012$ ), rerata IL-6 antara obes dengan SG normal ( $p=0,01$ ), superobes dengan SG normal ( $p=0,000$ ), rerata hs-CRP antara obes dengan SG normal ( $p=0,004$ ), superobes dengan SG normal ( $p=0,011$ ), rerata sTfR antara superobes dengan SG normal ( $p=0,05$ ). Terdapat korelasi positif bermakna antara IL-6 dengan *ferritin* pada obes dengan nilai  $r=0,583$  dan  $p=0,007$ . Frekuensi kejadian GHB pada obes dengan *hepcidin* tinggi lebih banyak dibandingkan dengan SG normal disertai *hepcidin* rendah dengan nilai  $p=0,0095$ , OR=27,5 dan 95% IK (1,44-59,3). Frekuensi kejadian GHB pada obes yang mengalami inflamasi dengan *hepcidin* tinggi lebih banyak dibandingkan dengan SG normal tanpa inflamasi dengan *hepcidin* rendah dengan nilai  $p=0,024$ , OR=20 dan 95%IK (1,13-74,5). Frekuensi kejadian GHB pada superobes yang mengalami inflamasi dengan *hepcidin* tinggi lebih banyak dibandingkan dengan SG normal tanpa inflamasi dengan *hepcidin* rendah dengan nilai  $p=0,02$ , OR=10 dan 95% IK (8,1-163,1).

**Kesimpulan.** Hasil penelitian menunjukkan bahwa superobes terjadi peningkatan kadar *hepcidin* akibat inflamasi tetapi belum menyebabkan GHB sementara pada obes terjadi inflamasi tapi belum menyebabkan peningkatan kadar *hepcidin*. Frekuensi kejadian GHB pada superobes dan obes disertai inflamasi dan *hepcidin* tinggi lebih banyak dibandingkan SG normal tanpa inflamasi dan *hepcidin* rendah

**Kata kunci.** Obes, *hepcidin*, inflamasi, status besi

## **ABSTRACT**

**NADIRAH RASYID RIDHA.** *The role of hepcidin to iron homeostasis disorder in inflammatory due to obese children (A Study of Iron Homeostasis Disorder in Child Obesity) (Supervised by Dasril Daud, Suryani As'ad and R. Satriono)*

**Introduction.** *The high rates of obesity in children with long-term complication of disruption of iron homeostasis is directing us to the research on the prove the role of hepcidin on iron status in inflammation caused by obesity in children*

**Methods.** *The cross sectional had been conducted to prove the role of hepcidin on iron status in inflammation caused by obesity in children. The samples were collected from the students of private high schools who met inclusion criteria. This study lasted from September to November, 2012.*

**Results.** *The number of samples which met criteria were 20 obese, 20 super obese, 35 normal of nutritional states (NNS). The statistic analysis revealed no significant difference hepcidin level between obese with NNS, but there was significant difference hepcidin level between super obese with NNS ( $p=0,012$ ), IL-6 level between obese with NNS ( $p=0,01$ ), super obese with NNS ( $p=0,000$ ), hs-CRP level between obese NNS ( $p=0,004$ ), super obese with NNS ( $p=0,011$ ), sTfR level between super obese with NNS ( $p=0,05$ ). There is a significant positive correlation between IL-6 with ferritin in the obese with  $r=0,583$  and  $p= 0,007$ . The frequency of occurrence of iron homeostasis disorder in obese with high hepcidin more than the NNS with low hepcidin with  $p = 0.0095$ , OR = 27.5 and 95% CI (1.44 to 59.3). The frequency of occurrence of iron homeostasis disorder in the inflamed obese with high hepcidin more than NNS without inflammation and low hepcidin with  $p = 0.024$ , OR = 20 and 95% CI (1.13 to 74.5). The frequency of occurrence of iron homeostasis disorder in the inflamed superobes with high hepcidin more than NNS without inflammation and low hepcidin with  $p = 0.02$ , OR = 10 and 95% CI (8.1 to 163.1).*

**Conclusions.** *The results showed that superobese increase hepcidin levels due to inflammation but not iron homeostasis disorder causes temporary inflammation in obese but have not led to increased levels of hepcidin. The frequency of occurrence of iron homeostasis disorder on super obese and obese with inflammation and hepcidin higher than NNS without inflammation and low hepcidin*

**Keyword.** *Obese, hepcidin, inflammation, iron status*

# DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
<b>I. PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat penelitian	7
1.5 Hipotesis penelitian	8
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>10</b>
II.1 <i>Hepcidin</i>	10
II.2 Status Besi	17
II.3 Obesitas	24
II.4 Interleukin-6	43
II.5 <i>C-Reactive Protein</i>	44

II.6	Hubungan antara <i>hepcidin</i> dan inflamasi akibat obesitas	47
II.7	Kerangka Teori	55
<b>III.</b>	<b>KERANGKA KONSEP</b>	56
<b>IV.</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	57
IV.1	Desain Penelitian	57
IV.2	Tempat dan Waktu Penelitian	57
IV.3	Populasi Penelitian	57
IV.4	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	58
IV.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	59
IV.6	Perkiraan Besarnya Sampel	60
IV.7	Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	60
IV.8	Cara Kerja	61
IV.9	Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	64
IV.10	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	66
IV.11	Pengolahan dan Analisis Data	69
<b>V.</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	72
V.1	Jumlah Sampel	72
V.2	Karakteristik Sampel	72
V.3	Penilaian Hasil Pengukuran <i>Hepcidin</i> , IL-6, hs-CRP, <i>Ferritin</i> , StfR	74
V.4	Nilai rerata IMT pada kelompok superobes dan obes antara GHB dengan TGH	85
V.5	Korelasi hasil pengukuran antara variabel pada superobes dan obes	86
V.6	Nilai titik potong kadar <i>hepcidin</i> dan IL-6	89

V.7	Penilaian Hasil Interaksi Status Gizi dan <i>Hepcidin</i> dengan Gangguan Homeostasis besi	94
V.8	Penilaian Hasil Interaksi Status Gizi, <i>Hepcidin</i> dan IL-6 dengan Gangguan Homeostasis besi	96
<b>VI.</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	101
<b>VII.</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
VII.1	Kesimpulan	118
VII.2	Saran	119
DAFTAR PUSTAKA		
LAMPIRAN		

## DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1.	Perbedaan ADB dengan APK	23
2.	Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen	28
3.	Karakteristik subyek penelitian	74
4.	Nilai rerata <i>hepcidin</i> pada kelompok Obes dan Status Gizi normal	74
5.	Nilai rerata <i>hepcidin</i> pada kelompok Superobes dan Obes	75
6.	Nilai rerata <i>hepcidin</i> pada kelompok Superobes dan Status Gizi normal	76
7.	Nilai rerata IL-6 pada kelompok Obes dan Status Gizi normal	77
8.	Nilai rerata IL-6 pada kelompok Superobes dan Obes	77
9.	Nilai rerata IL-6 pada kelompok Superobes dan Status Gizi normal	78
10.	Nilai rerata hs-CRP pada kelompok Obes dan Status Gizi normal	79
11.	Nilai rerata hs-CRP pada kelompok Superobes dan Obes	79
12.	Nilai rerata hs-CRP pada kelompok Superobes dan Status Gizi normal	80
13.	Nilai rerata <i>ferritin</i> pada kelompok Obes dan Status Gizi normal	81
14.	Nilai rerata <i>ferritin</i> pada kelompok Superobes dan Obes	82
15.	Nilai rerata <i>ferritin</i> pada kelompok Superobes dan Status Gizi normal	82

16.	Nilai rerata rasio sTfR/log <i>ferritin</i> pada kelompok Obes dan Status Gizi normal	83
17.	Nilai rerata rasio sTfR/log <i>ferritin</i> pada kelompok Superobes dan Obes	84
18.	Nilai rerata rasio sTfR/log <i>ferritin</i> pada kelompok Superobes dan Status Gizi normal	84
19.	Nilai rerata IMT antara kelompok GHB dengan TGHB	85
20.	Korelasi hasil pengukuran antara variabel pada superobes	86
21.	Korelasi hasil pengukuran antara variabel pada obes	88
22.	Interaksi antara status gizi dengan <i>hepcidin</i> terhadap gangguan homeostasis besi ( <i>ferritin</i> >100 ug/dl)	94
23.	Interaksi antara status gizi dengan <i>hepcidin</i> dan IL-6 terhadap gangguan homeostasis besi <i>ferritin</i> (>100 ug/dl)	96

## DAFTAR GAMBAR

nomor	halaman
1. Struktur <i>hepcidin</i>	12
2. Mekanisme kerja <i>hepcidin</i>	12
3. Skema regulasi <i>hepcidin</i>	17
4. <i>Uptake</i> dan regulasi zat besi dalam tubuh	20
5. Obesitas mengakibatkan infiltrasi makrofag dan inflamasi	40
6. Infiltrasi makrofag pada jaringan adiposit	42
7. Struktur - struktur IL6, IL-6R, GP130, JAK, STAT	43
8. Peranan IL-6 pada inflamasi	45
9. Peranan Leptin terhadap aktivasi ekspresi gen	49
10. Pengaruh mediator inflamasi terhadap homeostasis besi	53
11. <i>Receiver Operating Curve</i> (ROC) kadar <i>hepcidin</i>	90
12. <i>Receiver Operating Curve</i> (ROC) kadar IL-6	91
13. Sebaran sampel berdasarkan status gizi, IMT dan kadar <i>hepcidin</i>	91
14. Sebaran sampel berdasarkan status gizi, IMT dan kadar IL-6	92
15. Sebaran sampel berdasarkan kadar IL-6, <i>hepcidin</i> dan GHB pada superobes	98
16. Sebaran sampel berdasarkan kadar IL-6, <i>hepcidin</i> dan GHB pada obes	99
17. Sebaran sampel berdasarkan kadar IL-6, <i>hepcidin</i> dan GHB pada status gizi normal	100

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>nomor</b>	<b>halaman</b>
1. Naskah Penjelasan Persetujuan Keluarga	126
2. Surat Persetujuan	128
3. Komisi Etik Penelitian	129
4. Prosedur Pengukuran Status Gizi	130
5. Grafik CDC	132
6. Prosedur Pemeriksaan <i>hepcidin</i>	136
7. Prosedur Pemeriksaan <i>ferritin</i>	142
8. Prosedur Pemeriksaan sTfR	144
9. Prosedur Pemeriksaan IL-6	150
10. Prosedur Pemeriksaan hs-CRP	153
11. Data Dasar Pasien	154

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

LAMBANG/SINGKATAN	ARTI DAN KETERANGAN
ADB	Anemia Defisiensi Besi
APK	Anemia Penyakit Kronik
AUC	<i>Area Under Curve</i>
BB	Berat Badan
BMP	<i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CCL-2	<i>C -C Chemokine Ligand 2</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CI	<i>Convidence Interval</i>
CRP	<i>C – Reactive Protein</i>
dkk	dan kawan-kawan
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DMT-1	<i>Divalent Metalo Transporter-1</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immunosorbant Assay</i>
FABP	<i>Fatty Acid Binding Protein</i>
GHB	Gangguan Homeostasis Besi
HAM	<i>Hepcidin Anti Microbial Peptide</i>
HDL	<i>High Dencity Lipoprotein</i>
HFE	<i>Hemochromatosis Iron Protein</i>
HIF-1 $\alpha$	<i>Hypoxia Inducible Transcription Factor 1<math>\alpha</math></i>
HRE	<i>Hypoxia Response Element</i>

<b>LAMBANG/SINGKATAN</b>	<b>ARTI DAN KETERANGAN</b>
HRF	<i>HIF Response Factor</i>
IL-6	<i>Interleukin-6</i>
IRE	<i>Iron Response Elements</i>
IRMA	<i>Immunoradiometric Assay</i>
IRP	<i>Iron Regulatory Protein</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh
IFN-β2	<i>Interferon beta 2</i>
JAK	<i>Janus Kinase</i>
kg	kilogram
kg/m <sup>2</sup>	Kilogram per meter kuadrat
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LEAP1	<i>Liver Expressed Antimicrobial Peptide 1</i>
LPS	Lipopolisakarida
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant-1</i>
NNS	<i>Normal of Nutritional Status</i>
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NCHS	<i>The National Centre for Health statistics</i>
NLSY	<i>National Longitudinal Survey of Youth</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
OSA	<i>Obstructive Sleep Apnea</i>
RISKESDA	Riset Kesehatan Dasar

<b>LAMBANG/SINGKATAN</b>	<b>ARTI DAN KETERANGAN</b>
ROC	<i>Receiver Operating Curve</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
SD	<i>Standard Deviations</i>
SG	Status Gizi
SHJV	<i>Soluble Hemojuvelin</i>
SLTP	Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama
SMAD4	<i>Mothers Against Decapentaphlegie Homologue</i>
STAT3	<i>Signal transducer and Activator of Transcription 3</i>
sTfR	<i>Soluble transferrin Receptor</i>
TB	Tinggi Badan
TFR-2	<i>Transferrin Reseptor-2</i>
TGHB	Tanpa Gangguan Homeostasis Besi
TMPRSS6	<i>Trans Membran Serum Protease 6</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor Necrotizing Factor <math>\alpha</math></i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
WHR	<i>Waist to hip ratio</i>



# BAB I

## PENDAHULUAN

### I.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Kejadian obesitas atau kegemukan pada anak dan remaja meningkat dalam 50 tahun terakhir. Sekitar 1 dari 7 anak akan mengalami kelebihan berat badan (BB). Data dari *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) di Amerika Serikat menunjukkan peningkatan jumlah anak dengan BB berlebih sebanyak 3 kali dalam 3 dekade terakhir, yaitu dari 4% menjadi 15% pada umur 6 sampai 19 tahun. Data dari *National Longitudinal Survey of Youth* (NLSY) di Amerika Serikat juga mengemukakan hasil berupa peningkatan BB lebih pada umur 4 sampai 12 tahun dalam 20 tahun terakhir (Alemzadeh, 2007).

Di Indonesia menurut data dari Riset Kesehatan Dasar (RISKESDA) pada tahun 2007 menunjukkan prevalensi obesitas pada anak 15-18 tahun adalah 10,3% (laki-laki 13,9% dan perempuan 23,8%) sedangkan umur 6-14 tahun pada laki-laki 9,5% dan perempuan 6,4%. Angka ini sama dengan estimasi dari *World Health Organization* (WHO) sebesar 10% pada anak 5-17 tahun (Hidayati dkk, 2009)

Obesitas pada anak mulai menjadi masalah kesehatan di seluruh dunia, bahkan WHO menyatakan bahwa obesitas sudah menjadi epidemi

global karena meningkat secara dramatis dalam 30 tahun terakhir sehingga sudah merupakan suatu problem kesehatan yang harus segera ditangani. Obesitas dapat dimulai pada usia berapapun, dan jika terjadi saat masa anak-anak berisiko tinggi menjadi obesitas saat dewasa. Obesitas pada anak secara khusus akan menjadi masalah karena berat ekstra yang dimiliki anak tersebut pada akhirnya akan mengantarkan pada masalah kesehatan dan memendekkan usia harapan hidup (Alemzadeh, 2007)

Obesitas pada anak meningkatkan risiko terjadinya berbagai komplikasi ketika dewasa. Ini dihubungkan dengan risiko penyakit kardiovaskuler dan Diabetes Mellitus (DM). Selain itu perkembangan baru yang penting dalam pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan (Valle dkk, 2005). Keadaan ini ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar beberapa marker inflamasi dalam sirkulasi darah, yaitu sitokin proinflamasi dan *acute phase protein* yang meningkat pada obesitas; termasuk Interleukin-6 (IL-6), *Tumor Necrotizing Factor  $\alpha$*  (TNF  $\alpha$ ), *C-Reactive Protein* (CRP), dan haptoglobulin. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas, ternyata memberi kesan bahwa obesitas terbukti sebagai *inflammatory disease* (Trayhurn, 2004).

Tahun 2009, hasil penelitian Sbarbati A dkk menunjukkan bahwa pada penderita obesitas terjadi akumulasi makrofag pada jaringan lemak disertai

degenerasi adiposit, fibrosis, serta akumulasi polimorfonuklear dan limfosit (Sbarbati A dkk, 2009).

Konsep lain menyatakan bahwa pada obesitas, jaringan adiposit akan mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang berakibat terjadinya hipoksia. Pada kondisi hipoksia, terjadi akumulasi dari HIF-1 $\alpha$  (*Hypoxia-Inducible Transcription Factor 1 $\alpha$* ). HIF-1 $\alpha$  ini akan berikatan dengan HRE (*Hypoxia Response Element*) pada *promoter hepcidin* untuk menghasilkan *hepcidin*. Selain itu, pada adiposit yang hipoksia akan terjadi peningkatan kadar IL-6 yang akan memicu ekspresi transkripsi gen *hepcidin* pada sel hepatosit melalui jalur interaksi *Janus Kinase (JAK)* dengan *Signal Transducer And Activator of Transcription 3 (STAT3)* (Andrews, 2008; Hinze, 2011).

Selain itu, teori lain menyatakan bahwa pada obesitas, jaringan lemak juga menghasilkan suatu struktur yang mirip dengan sitokin yang disebut leptin. Leptin ini memiliki reseptor yang berfungsi sebagai *leptin-binding protein* di dalam serum (Sinha dkk., 1996; Elmquist dkk., 1998). Salah satu reseptor leptin adalah OB-Rb, yang berperan dalam penghantaran sinyal melalui JAK/STAT3 untuk memodulasi transkripsi pada gen target termasuk dalam hal memicu ekspresi gen *hepcidin* (Hegyl dkk., 2004; Hinze, 2011). Dengan demikian, penting dilakukan suatu penelitian untuk membuktikan apakah pada anak obesitas memiliki kadar *hepcidin* lebih tinggi dibandingkan dengan anak status gizi normal.

*Hepcidin* merupakan suatu hormon peptida yang kecil, dengan asam amino 20-, 22-, atau 25-, sebagai hasil pemecahan asam amino yang lebih besar dan termasuk suatu *acute phase protein*. *Hepcidin* disintesis oleh hepatosit dan dapat dideteksi pada urin dan serum, ekspresinya meningkat pada inflamasi. Walaupun studi mengenai *hepcidin* masih terbatas jumlahnya, namun beberapa studi menyimpulkan bahwa *hepcidin* merupakan mediator langsung patogenesis anemia karena penyakit kronik, yang berperan sebagai *negative regulator* penyerapan besi pada usus dan pelepasan oleh makrofag sehingga pemenuhan kebutuhan besi untuk eritropoiesis menjadi tidak adekuat (Nicholas dkk., 2007; Ganz, 2006; Kemna dkk., 2008).

*Hepcidin* merupakan regulator utama dari homeostasis besi yang mengkoordinasi penggunaan dan penyimpanan besi berdasarkan kebutuhan besi. Jika terdapat stimulasi terhadap sel hepar oleh mediator inflamasi seperti IL-6, maka produksi *hepcidin* akan meningkat dan akan masuk ke sirkulasi untuk mengatur penyediaan zat besi melalui kerjanya pada *ferroportin*, yaitu dengan terikat dengan *ferroportin* di permukaan sel sehingga memicu fosforilasi tirosin, internalisasi *ferroportin* baik pada permukaan enterosit maupun yang terletak pada permukaan makrofag dan hepatosit, selanjutnya *ferroportin* akan didegradasi. Hal ini dapat menyebabkan terhentinya penyediaan zat besi sehingga terjadi penurunan kadar besi serum dalam sirkulasi untuk proses eritropoiesis, di lain pihak terjadi retensi besi di tempat penyimpanannya, yang menandakan bahwa terjadi gangguan homeostasis

besi (GHB) (Ganz, 2006). Mengingat obesitas merupakan suatu kondisi inflamasi kronik, maka perlu dibuktikan apakah obesitas mempunyai potensi untuk mengalami GHB. Oleh karena itu, **penting** dilakukan penelitian untuk membuktikan patomekanisme GHB pada anak obesitas.

Penurunan jumlah besi di sirkulasi yang berlangsung lama akan memberikan konsekuensi berupa anemia, yang dikenal dengan anemia penyakit kronik (APK). Pada APK, anemia yang terjadi adalah anemia normositik normokrom dan/atau mikrositik hipokrom, terjadi penurunan kadar besi serum, *transferrin*, dan saturasi *transferrin*, sementara *soluble transferrin receptor* (sTfR) normal. Selain itu didapatkan kadar *ferritin*, sitokin, dan hs-CRP meningkat (Iron Disorder Institute, 2006; Glader, 2006).

Penurunan besi sirkulasi juga dapat menyebabkan gangguan eritropoiesis dan gangguan proses metabolisme sel saraf, termasuk sintesis neurotransmitter, pembentukan mielin, dan pertumbuhan otak. Kekurangan besi dapat mempengaruhi berbagai fungsi kognitif, termasuk kontrol motorik, memori dan perhatian. Juga dihubungkan dengan perubahan tingkah laku, tumbuh kembang yang terhambat, dan gangguan fungsi imun pada anak (Yager, 2002).

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti memandang **perlu** untuk melakukan penelitian ini. Sehingga dengan demikian, konsekuensi yang terjadi akibat GHB pada anak obesitas dapat dicegah. Sepengetahuan

penulis, hingga saat ini penelitian tentang hal ini belum pernah dilakukan di Indonesia.

## **I.2 RUMUSAN MASALAH**

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

1. Sejauh mana hubungan antara obesitas pada anak dengan gangguan homeostasis besi?
2. Sejauh mana hubungan antara obesitas pada anak dengan kadar *hepcidin*?
3. Sejauh mana hubungan antara obesitas pada anak dengan inflamasi?
4. Sejauh mana hubungan antara kadar *hepcidin* dengan gangguan homeostasis besi pada anak obesitas yang mengalami inflamasi?

## **I.3 TUJUAN PENELITIAN**

### **Tujuan Umum**

Menilai peranan *hepcidin* terhadap gangguan homeostasis besi pada inflamasi akibat obesitas pada anak.

## **Tujuan Khusus**

1. Membandingkan kadar *hepcidin*, interleukin-6, hs-CRP antara anak obesitas dengan anak status gizi normal.
2. Membandingkan status besi (kadar *ferritin* dan rasio sTfR/log *ferritin*) antara anak obesitas dengan status gizi normal.
3. Membandingkan frekuensi gangguan homeostasis besi (peningkatan kadar *ferritin* atau penurunan rasio sTfR/log *ferritin*) antara anak obesitas disertai kadar *hepcidin* tinggi dengan anak status gizi normal disertai *hepcidin* rendah.
4. Membandingkan frekuensi gangguan homeostasis besi (peningkatan kadar *ferritin* atau penurunan rasio sTfR/log *ferritin*) antara anak obesitas disertai *hepcidin* tinggi karena inflamasi dengan anak status gizi normal disertai kadar *hepcidin* normal yang tidak mengalami inflamasi.

## **I.4 MANFAAT PENELITIAN**

### **I.4.1 Aspek pengembangan teori/ilmu**

1. Hasil penelitian diharapkan dapat menambah khazanah informasi ilmiah mengenai gangguan homeostasis besi pada anak obesitas.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya bagi pengembangan ilmu pengetahuan,

misalnya penelitian terhadap substrat yang bekerja antagonistik terhadap *hepcidin* untuk pengembangan terapi akibat gangguan homeostasis besi seperti pada obesitas.

#### **I.4.2 Aspek Aplikasi**

1. Hasil yang diperoleh dari penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai dasar diagnostik terhadap anemia penyakit kronik yang terjadi karena GHB akibat peningkatan kadar *hepcidin* oleh karena inflamasi seperti obesitas.
2. Dengan mengidentifikasi hal tersebut, maka pencegahan dan pengendalian obesitas dapat digunakan sebagai upaya utama untuk menghindari terjadinya gangguan homeostasis besi.

#### **I.5 HIPOTESIS**

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah:

1. Kadar *hepcidin*, interleukin-6, dan hs-CRP pada anak obesitas lebih tinggi daripada anak status gizi normal.
2. Kadar *ferritin* lebih tinggi dan rasio sTfR/log *ferritin* lebih rendah pada anak obesitas dibandingkan dengan anak status gizi normal.
3. Frekuensi gangguan homeostasis besi (peningkatan kadar *ferritin* atau penurunan rasio sTfR/log *ferritin*) pada anak obesitas disertai

peningkatan kadar *hepcidin* lebih banyak dibandingkan dengan anak status gizi normal disertai kadar *hepcidin* rendah.

4. Frekuensi gangguan homeostasis besi (peningkatan kadar *ferritin* atau penurunan rasio sTfR/log *ferritin*) pada anak obesitas disertai peningkatan kadar *hepcidin* karena inflamasi lebih banyak dibandingkan dengan anak status gizi normal disertai kadar *hepcidin* rendah tanpa inflamasi.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 *HEPCIDIN*

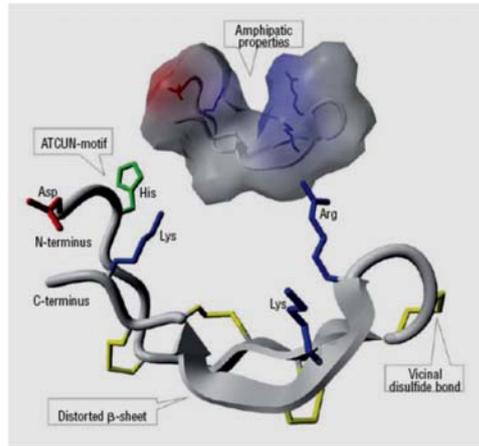
*Hepcidin*, dikenal pula dengan nama LEAP1 (*Liver-Expressed Antimicrobial Peptide-1*), merupakan hormon yang diproduksi oleh hepar yang mengatur homeostasis besi. Selain itu, *hepcidin* juga merupakan mata rantai yang penting antara *host defense* dan metabolisme besi (Ganz, 2006). Pada tahun 2000, *Hepcidin* pertama kali diisolasi dari darah oleh Krause dkk. dan pada tahun 2001 diisolasi dari urine oleh Park dkk. *Hepcidin* disekresi ke sirkulasi dan mengatur penyediaan zat besi melalui kerjanya pada *ferroportin*, yaitu dengan terikat pada *ferroportin* di permukaan sel yang akan memicu fosforilasi tirosin, internalisasi *ferroportin*, baik yang ada pada permukaan enterosit maupun yang terletak pada permukaan makrofag dan hepatosit, dan kemudian *ferroportin* akan didegradasi. Hal ini dapat menyebabkan terhentinya penyediaan zat besi sehingga terjadi penurunan kadar besi serum (Ganz, 2006; Andrews, 2008).

*Hepcidin* disintesis di hati dalam bentuk propeptida yang terdiri dari 83 asam amino dan dikonversi ke peptida-peptida matur yang terdiri dari 20, 22, atau 25 asam amino, namun yang memiliki aktivitas biologik adalah 25-AA *hepcidin* (Ganz, 2006; Nicolas, 2007; Andrews, 2008). Baru-baru ini,

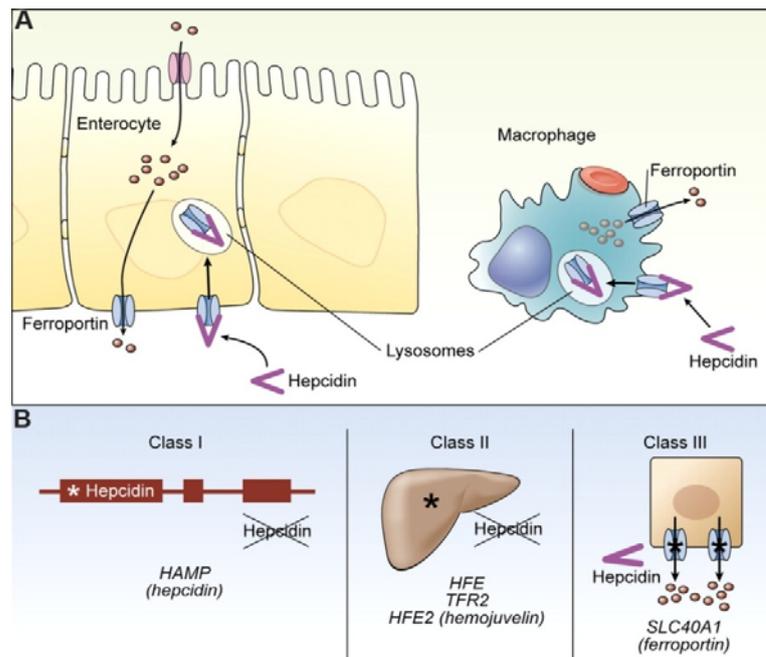
ditemukan bahwa selain disintesis di hati, *hepcidin* juga dapat disintesis oleh sel lemak, kardiomyosit, neutrofil, dan makrofag yang telah tersensitisasi oleh bakteri, namun dalam kadar yang sangat rendah (Ganz, 2006; Andrews, 2008; Kemna dkk., 2008). *Hepcidin* mempunyai berat molekul (BM) yang kecil dan karena ukurannya yang kecil ini, maka *hepcidin* dapat lolos pada filtrasi glomerulus sehingga dapat ditemukan dalam urine (Andrews, 2008).

Secara struktural, 25-AA *hepcidin* merupakan peptida berbentuk jepit rambut dengan 8 sistein yang membentuk 4 ikatan disulfida dalam konfigurasi yang menyerupai tangga (Gambar 1). Struktur ini mirip dengan sebagian besar peptida antimikroba dan secara *in-vitro* *hepcidin* memiliki aktivitas antimikroba yang ringan (Ganz, 2006; Deicher dan Horl, 2004).

*Hepcidin* diekskresi melalui ginjal dan proses proteolisisnya dilakukan oleh furin terhadap prohormon dari *hepcidin* (Andrews, 2008). Kadar *hepcidin* tinggi pada kelainan genetik misalnya pada gen *Tmprss6* (*Transmembrane Serine Protease*) yang terutama terekspresi di hati. Gen ini mengkode penghambatan *hepcidin* sehingga kelainan pada gen ini akan menyebabkan kadar *hepcidin* meningkat. Peningkatan produksi *hepcidin* juga dipengaruhi oleh pemberian lipopolisakarida, inflamasi, kadar besi yang tinggi, dan penurunan aktivitas eritropoiesis (Ganz, 2006; Andrews, 2008; Kemna dkk., 2008).



Gambar 1. Struktur *hepcidin* (Kemna dkk., 2008)



Keterangan gambar 2: (A) *hepcidin* yang diproduksi oleh hepar mengunci ferroportin yang terletak pada basal enterosit dan membran sel makrofag, menginternalisasi dan mendegradasi ferroportin tersebut sehingga pintu gerbang untuk ekspor Fe menuju plasma berkurang. (B) Menggambarkan 3 kelas gangguan yang mempengaruhi aksis regulasi *hepcidin*/ferroportin yang menyebabkan hemokromatosis. Kelas 1: terdapat defek pada gen *hepcidin* (HAMP = *hepcidin anti-microbial peptide*) yang menyebabkan tidak terbentuknya *hepcidin* fungsional. Kelas 2: defek terjadi pada gen HFE (hemochromatosis iron protein), TFR2 (transferrin receptor 2) atau pada HFE2 (hemojuvelin) sehingga mengganggu regulasi hepatic yang normal terhadap produksi *hepcidin*. Kelas 3: defek yang terjadi pada SLC40A1 (ferroportin) yang akan mengganggu regulasi besi oleh *hepcidin*.

Gambar 2. Mekanisme kerja *hepcidin* (Andrews, 2008)

Kadar *hepcidin* yang rendah terdapat pada beberapa kelainan genetik yang menyebabkan penyakit hemokromatosis herediter, di antaranya adalah pada mutasi gen HFE (*Hemochromatosis Iron Protein*), TfR2 (*Transferrin Receptor-2*), HAMP (*Hepcidin Anti-Microbial Peptide*) yang bersifat autosomal resesif, dan mutasi pada gen *ferroportin* yang bersifat autosomal dominan (Gambar 2). Penurunan produksi *hepcidin* dipengaruhi oleh kondisi hipoksia, kadar zat besi yang rendah, aktivitas eritropoiesis yang meningkat, dan peningkatan kadar eritropoietin (Ganz, 2006; Andrews, 2008; Kemna dkk., 2008). Sedangkan tirosin mempengaruhi interaksi ikatan IRP/IRE (*Iron Regulatory Protein/Iron Responsive Elements*) sehingga memicu pembentukan *ferritin* (Ganz, 2006).

Hingga saat ini terdapat empat jalur yang diketahui mempengaruhi produksi *hepcidin* hati, yaitu (Kemna dkk., 2008), yaitu:

1. Regulasi yang dipicu oleh aktivitas eritropoiesis

Eritropoiesis dikendalikan oleh produksi eritropoietin oleh ginjal. Hipoksia dapat menginduksi peningkatan produksi eritropoietin (Kemna dkk., 2008). Ekspresi *hepcidin* tampaknya sangat sensitif terhadap aktivitas *erythroid bone marrow*. Eritropoietin meningkatkan jumlah prekursor *erythroid*. Hal ini menyebabkan meningkatnya *up-take* besi sehingga saturasi besi menurun. Saturasi *transferrin* yang rendah ini akan menyebabkan *down-regulasi hepcidin* melalui mekanisme regulasi yang berkaitan

dengan cadangan besi (Deicher dan Horl, 2004). Penderita penyakit ginjal kronis yang mendapat terapi eritropoietin rumatan seringkali memperlihatkan kondisi defisiensi besi fungsional, yaitu saturasi *transferrin*-nya rendah namun kadar *ferritin* serumnya normal atau tinggi (Deicher dan Horl, 2004). *Down*-regulasi *hepcidin* lainnya melalui kondisi hipoksia yaitu melalui HIF1 $\alpha$  yang bertindak sebagai represor saat terikat dengan *promoter hepcidin* (Andrews, 2008). Kondisi defisiensi besi dan hipoksia dapat menstabilkan HIF1 $\alpha$  yang akan meningkatkan kadar furin dan sHJV (*Soluble Hemojuvelin*) yang akan mengganggu sinyal BMP (*Bone Morphogenetic Protein*) secara kompetitif. Hal ini menyebabkan terganggunya transkripsi *hepcidin* (Andrews, 2008).

## 2. Regulasi yang berkaitan dengan cadangan besi

Peningkatan saturasi *transferrin* akan meningkatkan kompleks ikatan TF-TfR1 dan meningkatkan kadar TfR2. TfR2 ini akan berikatan dengan HFE (suatu protein hemokromatosis) membentuk kompleks TfR2/HFE yang akan memberi sinyal untuk peningkatan pelepasan *hepcidin*. *Hepcidin* yang diproduksi akan mengunci *ferroportin* sehingga terjadi penurunan regulasi besi dari tempat penyimpanan ke plasma. Sebaliknya, bila saturasi *transferrin* menurun maka TfR1 akan berikatan dengan HFE. Ikatan ini akan menyebabkan transkripsi *hepcidin* menurun (Kemna dkk., 2008).

Sintesis *hepcidin* pada tikus mengalami peningkatan dalam waktu satu hari setelah pemberian diet tinggi besi atau *loading* besi secara kronis dan konsentrasi *hepcidin* urine pada manusia juga sangat meningkat dalam waktu kurang dari sehari setelah diet besi (Ganz, 2006).

### 3. Regulasi yang berkaitan dengan inflamasi

Pada inflamasi terjadi pelepasan lipopolisakarida (LPS) dan IL-6. Keduanya menginduksi hepatosit untuk memproduksi *hepcidin*. Induksi *hepcidin* oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3 *binding-site* (Andrews, 2008). STAT3 akan menginduksi pembentukan *hepcidin*. Pada percobaan yang dilakukan pada manusia, terdapat peningkatan ekskresi *hepcidin* di urine sebesar 7,5 kali hanya dalam waktu beberapa jam setelah pemberian infus IL-6. Fenomena ini diikuti dengan penurunan kadar besi serum sebesar 30% dan penurunan saturasi *transferrin*. Demikian juga pada tikus normal yang diberi induksi inflamasi berupa penyuntikan terpentin, sementara respon ini tidak terjadi pada tikus yang menderita penyakit-penyakit defisiensi *hepcidin* maupun yang defisiensi IL-6. Namun demikian, data terbaru dari percobaan terhadap tikus menunjukkan bahwa sitokin lain, seperti IL-1, TGF- $\beta$ , serta BMP 2,4, dan 9 juga meregulasi sintesis *hepcidin* (Ganz, 2006).

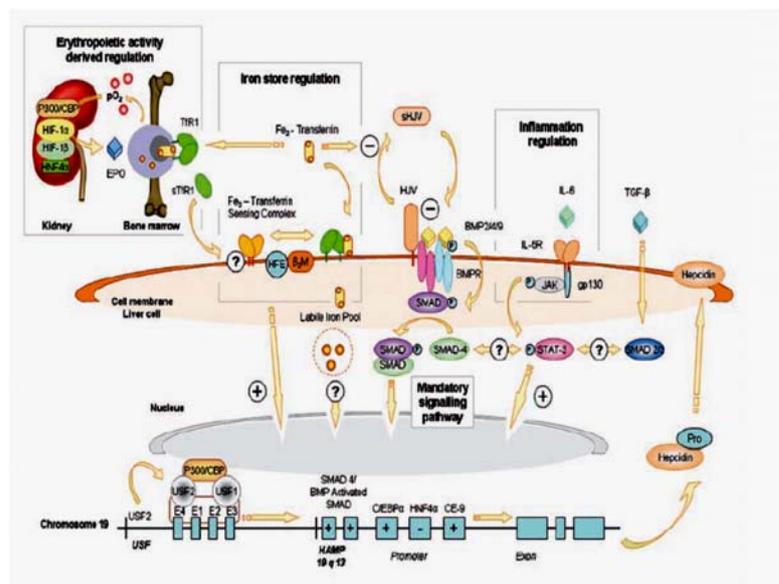
#### 4. Suatu jalur *signal mandatory*

Transkripsi *hepcidin* juga bergantung pada keberadaan SMAD4 (*Mothers Against Decapentaphlegic Homologue*), *hemojuvelin*, dan BMP (*Bone Morphogenetic Proteins*). SMAD4 adalah protein esensial yang hanya ada dalam hepatosit yang berperan mengaktivasi SMAD. SMAD merupakan sinyal antara untuk pembentukan *hepcidin*. Pengikatan SMAD4 terhadap *promoter hepcidin* menyebabkan meningkatnya *hepcidin*. Terikatnya SMAD4 pada *promoter hepcidin* merupakan respon terhadap sinyal dari jalur BMP. *Hemojuvelin* (*hemojuvelin membrane*) adalah suatu protein yang diproduksi di hati dan bertindak sebagai koreseptor BMP untuk menstimulasi transkripsi *hepcidin* melalui jalur SMAD4. Mutasi pada gen yang mengkode *hemojuvelin* ini dapat terlihat pada penderita *juvenile hemochromatosis* (Kemna dkk., 2008).

Setelah disekresi ke dalam sirkulasi oleh hepatosit, *hepcidin* kemudian dikeluarkan dari tubuh melalui urine. Percobaan pada tikus, onset kerjanya dalam menurunkan kadar besi serum adalah 4 jam, dapat bertahan melebihi 48 jam (Kemna dkk., 2008). Percobaan lain pada tikus bahkan memperlihatkan bahwa penyuntikan *hepcidin* dapat menurunkan kadar besi sebesar 75% dalam waktu 1 jam setelah penyuntikan (Ganz, 2006).

## II.2 STATUS BESI

Besi merupakan zat penting bagi tubuh manusia karena keberadaannya dalam banyak hemoprotein. Metabolisme besi terutama ditujukan untuk pembentukan hemoglobin. Sumber utama dari *reutilization* terutama bersumber dari hemoglobin eritrosit tua yang dihancurkan oleh makrofag sistem retikuloendotelial. Pada kondisi seimbang, terdapat 25 ml eritrosit atau setara dengan 25 mg besi yang difagositosis oleh makrofag setiap hari, tetapi sebanyak itu pula eritrosit yang akan dibentuk dalam sumsum tulang atau besi yang dilepaskan oleh makrofag ke dalam sirkulasi darah setiap hari (Worwood dkk., 2001; Sacher, 2004; Wirawan, 2011).



**Keterangan gambar:** HIF = hypoxia inducible factor, EPO = eritropoetin, Tfr = transferrin receptor, sTfr = soluble sTfr, JAK = janus kinase, STAT = sinyal transducer & activator of transcription, HJV = hemojuvelin,  $\beta 2M = \beta 2$  mikroglobulin, BMPR = bone morphogenetic protein receptor, CBP = CREB binding protein, HNF = hepatic nuclear factor, HFE = hemochromatosis iron protein, P = phosphate, SMAD = mothers against decapentaphlegic homologue (drosophila), gp = glikoprotein, TGF = transforming growth factor, USF = upstream stimulation factor, E = E-box, HAMP = hepcidin anti-microbial peptide gene, CE-9 = conserved element 9

Gambar 3. Skema regulasi *hepcidin* (Kemna dkk., 2008)

Mekanisme absorpsi besi (Fe) melalui enterosit adalah besi heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) segera diabsorpsi melalui enterosit melalui DMT-1 (*Divalent Metallo Transporter-1*) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non-heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  agar dapat melalui DMT-1.  $\text{Fe}^{2+}$  keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus yang disebut *ferroportin* yang terdapat pada basal enterosit kemudian dioksidasi menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  dan diikat oleh *transferrin* menjadi kompleks ferri-transferrin (Fe-TF). Sebagian besar Fe-TF dibawa ke sumsum tulang untuk pembuatan eritrosit. Dua molekul Fe-TF diikat oleh TfR-1 (*Transferrin Receptor-1*) yang terdapat pada permukaan eritrosit kemudian mengalami internalisasi dalam endosom. Dalam endosom  $\text{Fe}^{3+}$  akan terlepas dari *transferrin* dan direduksi oleh STEAP3 (suatu ferrireduktase) menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  yang keluar dari endosom melalui *ferroportin* menuju sitoplasma yang kemudian dibawa ke mitokondria sebagai bahan baku pembuatan *heme* (Gambar 4) (Hoffbrand dkk., 2005).

Besi plasma atau besi yang beredar dalam sirkulasi darah terutama terikat oleh *transferrin* sebagai protein pengangkut besi. Secara normal 25-45% *transferrin* terikat dengan besi yang diukur sebagai indeks saturasi *transferrin*. Total besi yang terikat *transferrin* ialah 3-4 mg atau hanya sekitar 0,1% dari total besi tubuh. Sebanyak 65% besi diangkut *transferrin* ke prekursor eritrosit di sumsum tulang yang memiliki banyak reseptor *transferrin*. Sebanyak 4% digunakan untuk sintesis mioglobin di otot, 1% untuk sintesis enzim pernafasan seperti sitokrom C dan katalase. Sisanya sebanyak 30%

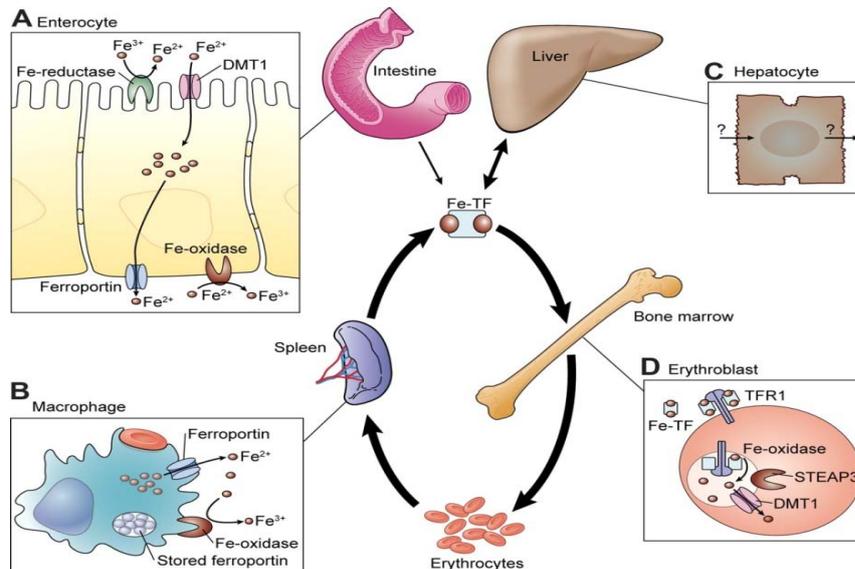
disimpan dalam bentuk *ferritin* dan hemosiderin. Besi  $\text{Fe}^{3+}$  yang disimpan dalam *ferritin* bisa dilepaskan kembali bila ternyata tubuh membutuhkannya (Wordwood, 2001; Sacher, 2004)

Begitu banyak protein yang berperan dalam homeostasis besi tapi dalam penelitian yang dimaksudkan dengan status besi adalah *ferritin* dan sTfR.

### **II.2.1 Ferritin**

*Ferritin* adalah protein berat molekul (BM) besar yang mengandung besi dan berfungsi sebagai cadangan besi tubuh yang sifatnya larut dalam air. *Ferritin* ini berbentuk sferis yang terdiri dari selubung yang mempunyai BM 460.000 Dalton yang disebut *apoferritin*, terdiri dari 24 subunit *Ferri oxide phosphatase* yang tiap subunit mengandung besi secara bervariasi. Setiap satu kompleks *ferritin* bisa menyimpan kira-kira 3000 - 4500 ion  $\text{Fe}^{3+}$  di dalamnya. Besi tersimpan di dalam protein *ferritin* tersebut tepat di tengahnya (Wordwood, 2001; Sacher, 2004).

Berikut adalah gambar yang menjelaskan homeostasis besi dalam tubuh:



Keterangan gambar 4: (A) menggambarkan mekanisme absorpsi Fe melalui enterosit. Besi heme ( $\text{Fe}^{2+}$ ) segera diabsorpsi masuk ke enterosit melalui DMT 1 (divalent metalo transporter-1) yang terdapat pada apeks enterosit. Besi non-heme ( $\text{Fe}^{3+}$ ) direduksi oleh enzim ferrireduktase menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  agar dapat melalui DMT1.  $\text{Fe}^{2+}$  keluar dari enterosit menuju plasma melalui gerbang khusus  $\text{Fe}^{2+}$  yang disebut ferroportin yang terdapat pada basal enterosit.  $\text{Fe}^{2+}$  kemudian dioksidasi menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  dan diikat oleh transferrin menjadi kompleks ferri-transferrin (Fe-TF). (B) Eritrosit difagosit oleh makrofag terutama di lien. Fe dari eritrosit dapat kembali ke plasma melalui ferroportin pada membran sel makrofag.  $\text{Fe}^{2+}$  yang keluar melalui ferroportin kemudian dioksidasi oleh enzim ferro-oksidade pada permukaan sel makrofag menjadi  $\text{Fe}^{3+}$  yang akan diikat oleh transferrin. (C) Fe-TF sebagian kecil ke hepar namun mekanisme impor maupun ekspor Fe dalam hepatosit belum dimengerti dengan baik. (D) Sebagian besar Fe-TF dibawa ke sumsum tulang untuk pembuatan eritrosit. Dua molekul Fe-TF diikat oleh TFR1 (transferrin receptor 1) yang terdapat pada permukaan eritrosit kemudian mengalami internalisasi dalam endosom. Dalam endosom  $\text{Fe}^{3+}$  akan terlepas dari transferrin dan direduksi oleh STEAP3 (suatu ferrireduktase) menjadi  $\text{Fe}^{2+}$  yang akan keluar dari endosom melalui ferroportin menuju sitoplasma yang kemudian dibawa ke mitokondria sebagai bahan baku pembuatan heme.

Gambar 4. *Uptake* dan regulasi zat besi dalam tubuh (Andrews, 2008)

*Ferritin* bisa disimpan di hati, limpa, dan sumsum tulang. Dalam keadaan normal, hanya sedikit *ferritin* yang terdapat dalam plasma/serum manusia. Jumlah *ferritin* dalam plasma menggambarkan jumlah besi yang tersimpan di dalam tubuh kita, makin besar jumlah *ferritin*, makin besar yang terlarut dalam plasma. Serum *ferritin* merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh, sebagai indikator yang paling dini menurun bila cadangan besi menurun. Nilai rujukan pada perempuan 20-150  $\mu\text{g/L}$ , pada laki-laki 30-

300 µg/L (dewasa), sedangkan pada anak 13-100 µg/L. Cadangan besi habis pada orang dewasa bila kadar ferritin < 15 µg/L, pada anak kurang dari 12 µg/L (Sacher, 2004; Hoffbrand dkk., 2005). Pemeriksaan *ferritin* dapat dilakukan dengan metode *Immunoradiometric assay* (IRMA) dan *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

### **II.2.2 Soluble Transferrin Receptor**

Hampir semua sel dalam plasma memperoleh zat besi dari protein plasma yang disebut *transferrin*. *Transferrin* memiliki afinitas yang sangat tinggi untuk besi pada pH netral dan pelepasan zat besi melalui reseptor membran spesifik (Worwood, 2006). Reseptor *transferrin* merupakan membran glikoprotein yang bekerja bagi sirkulasi *transferrin* yang berikatan dengan besi untuk masuk ke dalam sel, yang terdiri dari dua rantai polipeptida dengan BM 95 kDa. TfR diekspresikan pada seluruh badan sel yang membutuhkan besi, konsentrasi tertinggi terdapat di dalam organ seperti sumsum tulang dan plasenta. Reseptor ini mengikat *transferrin* yang membawa besi melalui proses endositosis oleh kompleks reseptor-*transferrin*. Ketika berada dalam sitoplasma, besi dilepaskan dan digunakan untuk kebutuhan sel, sedangkan *transferrin* dan reseptornya dilepaskan kembali ke membran sitoplasma (Lauches, 2011)

Sebagai suatu protein membran, reseptor *transferrin* tidak dapat larut dalam air, namun sebagian reseptor *transferrin* terdeteksi di plasma dalam

bentuk terlarut, yang terbentuk akibat pelepasan sebagian segmen rantai polipeptida pada saat reseptor menempati membran plasma. Konsentrasi sTfR plasma atau serum secara akurat menggambarkan reseptor *transferrin* seluler dari massa tubuh secara keseluruhan. Peningkatan sTfR merupakan indikator sensitif untuk defisiensi besi jaringan dan eritropoiesis. Kadar sTfR menggambarkan aktivitas eritropoietik sehingga dapat digunakan untuk memonitor aktivitas eritropoietik.

Dalam plasma, reseptor *transferrin* terlarut hadir dalam bentuk kompleks dengan *transferrin* yang memiliki BM sekitar 320 kD. Konsentrasi serum sTfR berbanding lurus dengan konsentrasi reseptor pada membran.

Penyerapan zat besi oleh sel tubuh dikendalikan oleh ekspresi dari reseptor *transferrin* (TfR). Jika penyimpanan intraseluler besi mengalami kekurangan sesuai dengan konsentrasi *ferritin* yaitu kurang dari 12 µg/L maka TfR akan lebih diekspresikan. Afinitas dari reseptor *transferrin* ke *transferrin* tergantung pada kondisi *loading* terakhir. Karena 80-95% dari molekul reseptor *transferrin* terlokalisasi pada sel eritropoietik, konsentrasi TfR (disebut juga konsentrasi sTfR) mencerminkan kebutuhan zat besi dari sel. Ketika kekurangan zat besi, konsentrasi sTfR dalam serum meningkat bahkan sebelum konsentrasi hemoglobin secara signifikan tertekan. Konsentrasi sTfR dapat menggambarkan status besi fungsional sementara *ferritin* mencerminkan status penyimpanan besi. Sebuah penilaian tepat

mengenai status zat besi dapat diperoleh dengan menentukan Indeks sTfR (=konsentrasi sTfR/log konsentrasi *ferritin*).

Tabel 1. Perbedaan ADB dengan APK (Weiss, 2005)

Parameter	Perubahan	ADB	APK	ADB +APK
Ferritin	penyimpanan zat besi	↓	↑	- atau ↑
TIBC/TRSF	status zat besi	↑	↓	↑ atau -
Serum zat besi	status zat besi	↓	↓	↓
sTfR	defisiensi zat besi fungsional	↑	-	↑

Keterangan: ↓ : menurun, ↑ : meningkat, - : tidak ada perubahan

Karena berlawanan dengan *ferritin*, konsentrasi sTfR tidak dipengaruhi oleh reaksi fase akut, gangguan fungsi hati akut atau tumor ganas, sehingga dapat digunakan untuk membedakan antara APK dan ADB (Tabel 1) (Weiss dkk., 2005). Peningkatan konsentrasi sTfR juga ditemukan pada polisitemia, anemia hemolitik, *thalassemia*, sferositosis herediter, anemia sel sabit, anemia megaloblastik, sindrom mielodisplastik, dan kekurangan vitamin B<sub>12</sub>. Peningkatan konsentrasi sTfR terjadi selama kehamilan ketika ada kekurangan zat besi fungsional. Terapi dengan eritropoietin dapat dipantau melalui konsentrasi sTfR.

## **II.3 OBESITAS PADA ANAK**

### **II.3.1 Definisi**

Obesitas, berasal dari bahasa latin, berarti makan berlebihan. Saat ini obesitas didefinisikan sebagai suatu kelainan atau penyakit yang ditandai dengan penimbunan jaringan lemak secara berlebihan, yang mengganggu kesehatan atau menempatkan seorang individu pada risiko masalah kesehatan (Guillaume, 1999; Sjarif, 2002).

Obesitas merupakan suatu keadaan perbandingan BB dan tinggi badan (TB) melebihi standar yang ditentukan sesuai umur dan jenis kelamin, akibat akumulasi lemak dalam jaringan adiposa yang berlebihan hingga mencapai suatu taraf yang dapat mengganggu kesehatan (Alemzadeh, 2007; Hidayati, 2009).

### **II.3.2 Penilaian obesitas**

Untuk menentukan obesitas diperlukan kriteria yang berdasarkan pengukuran antropometri dan/atau pemeriksaan laboratorik. Pada umumnya digunakan: (Skelton, 2007; Hidayati, 2009)

1. Pengukuran BB yang dibandingkan dengan standar dan disebut obesitas bila  $BB > 120\% BB \text{ standar}$ .

2. Pengukuran BB dibandingkan TB (BB/TB). Dikatakan obesitas bila  $BB/TB > \text{persentil ke-95}$  atau  $>120\%$  atau  $Z\text{-score} \geq +2 \text{ SD}$ .
3. Pengukuran lemak subkutan dengan mengukur *skinfold thickness* (tebal lipatan kulit - TLK). Sebagai indikator obesitas bila TLK *Triceps*  $> \text{persentil ke-85}$ .
4. Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT merupakan metode yang lebih tepat untuk indikator obesitas, yaitu BB/TB dengan BB adalah BB dalam satuan kilogram dan TB dalam satuan meter. Dikatakan *overweight* jika anak dengan IMT  $\geq \text{persentil } 85$ , dikatakan obesitas jika IMT  $\geq \text{persentil } 95$ , superobes/obesitas berat jika IMT  $\geq \text{persentil } 97$ . Namun didapatkan tidak ada perbedaan hubungan antara IMT dan jenis kelamin pada usia di atas 20 tahun. Pada orang dewasa, dikatakan obesitas derajat I jika IMT 25-29, derajat II jika IMT 30-40, dan derajat III jika IMT  $\geq 40$ . Sedangkan pada anak, derajat I obesitas jika IMT berada pada persentil 85-95, derajat II jika kelebihan lebih 50% dari persentil 50, dan derajat III jika kelebihan 100% dari persentil 50 (Aiberli dkk., 2009).

Walaupun tidak sempurna, pengukuran IMT merupakan cara skrining *overweight* yang paling banyak diterima. Pada tahun 2000, *The Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) mengeluarkan kurve pertumbuhan baru untuk anak laki-laki dan perempuan umur 2-10 tahun. Nilai IMT persentil

ke-85 kurve pertumbuhan CDC 2000 memiliki sensitivitas 75-93%, spesifitas 67-96%, dan nilai prediksi positif 61-98%. Sedangkan nilai IMT persentil ke-95 kurve pertumbuhan CDC 2000 memiliki sensitivitas 54-100%, spesifitas 96-99%, dan nilai prediksi positif 56-99% (Krebs dkk., 2007).

### **II.3.3 Prevalensi**

Obesitas atau kegemukan pada anak merupakan masalah kesehatan di seluruh dunia, bahkan WHO menyatakan bahwa obesitas sudah menjadi epidemi global, sehingga harus segera ditangani. Obesitas dapat dimulai pada usia berapapun dan obesitas yang terjadi saat masa kanak-kanak berisiko tinggi menjadi obesitas saat dewasa. Obesitas pada anak secara khusus akan menjadi masalah karena berat ekstra yang dimiliki anak tersebut pada akhirnya akan mengantarkan pada masalah kesehatan, meningkatkan penyakit penyerta, memendekkan usia harapan hidup, salah satunya adalah risiko terjadinya DM tipe 2 (Alemzadeh, 2007)

Survei yang dilakukan secara terpisah di beberapa kota besar di Indonesia menunjukkan bahwa prevalensi obesitas pada anak sekolah dan remaja cukup tinggi. Prevalensi obesitas tahun 1995 di 27 propinsi adalah 4,6% (Satoto, 1998). Di DKI Jakarta, prevalensi obesitas meningkat sesuai dengan pertambahan umur. Pada anak umur 6-12 tahun ditemukan obesitas sekitar 4%, pada anak remaja 12-18 tahun 6,2% dan pada umur 17-18 tahun

11,4%. Kasus obesitas pada remaja lebih banyak ditemukan pada anak laki-laki 3,1% dibandingkan dengan anak perempuan 2% (Soedibyo dkk.,1998).

Penelitian yang dilakukan di Medan tahun 2007 dijumpai sebanyak 71 orang (17,75%) dari 400 orang anak yang diperiksa menunjukkan obesitas, laki-laki sejumlah 43 orang (10,75%) dan perempuan sebanyak 28 orang (7%). Berat badan lebih (*overweight*) didapati sebanyak 47 orang (11,75%). Pada anak laki-laki dengan rentang umur 6-9 tahun yang paling banyak obesitas yaitu 22 orang (31%) (Ariani dkk., 2007).

Riskesdas (2007) menunjukkan prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia  $\geq 15$  tahun adalah 10,3% (laki-laki 13,9%, perempuan 23,8%). Sedangkan prevalensi obesitas anak-anak usia 6-14 tahun pada laki-laki 9,5% dan perempuan 6,4%. Angka obesitas di atas baik pada anak-anak maupun orang dewasa sudah merupakan *warning* bagi pemerintah dan masyarakat luas bahwa obesitas dan segala implikasinya sudah merupakan ancaman yang serius bagi masyarakat Indonesia khususnya di kota-kota besar (Hidayati, 2009).

#### **II.3.4 Etiologi**

Obesitas adalah suatu penyakit multifaktorial (Taiz, 1991; Heird, 2002), yang sebagian besar gangguan homeostasis energi ini disebabkan oleh faktor idiopatik (obesitas primer atau nutrisi), sedangkan faktor endogen (obesitas sekunder atau non-nutrisi) disebabkan oleh kelainan hormonal,

sindrom atau defek genetik yang hanya mencakup <10% kasus (Moran, 1999). Secara klinis, obesitas idiopatik dan endogen dapat dibedakan seperti yang tercantum pada tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik obesitas idiopatik dan endogen (Sjarif, 2002)

Obesitas idiopatik	Obesitas endogen
Lebih dari 90% kasus	Kurang dari 19% kasus
Riwayat obesitas dalam keluarga (+)	Riwayat obesitas dalam keluarga (-)
Fungsi mental normal	Fungsi mental retardasi
Usia tulang normal	Usia tulang terlambat
Pemeriksaan fisik normal	Pemeriksaan fisik terdapat stigma

### II.3.5. Faktor yang mempengaruhi obesitas pada anak

Terdapat tiga faktor yang berpengaruh terhadap perkembangan obesitas pada anak, yaitu faktor genetik, faktor lingkungan, dan faktor neuropsikologik.

#### Faktor genetik

*Parental fatness* merupakan faktor genetik yang berperan besar. Bila kedua orang tua obesitas, 80% anaknya menjadi obesitas, bila salah satu orang tua obesitas, kejadian obesitas 40%, dan bila kedua orang tua tidak obesitas, prevalensi menjadi 14%. Peningkatan risiko menjadi obesitas tersebut mungkin disebabkan oleh pengaruh gen atau lingkungan (Whitaker dkk., 1997; Vanitallia, 1998).

Pada bayi dan anak yang obesitas, sekitar 26,5% akan tetap obesitas untuk 2 dekade berikutnya dan 80% remaja yang obesitas akan menjadi dewasa yang obesitas (Pi-Sunver, 1994). Menurut Taiz (1991) 50% remaja yang obesitas sudah mengalami obesitas sejak bayi. Penelitian Fukuda dkk 2001 di Jepang menunjukkan 1/3 dari anak obesitas tumbuh menjadi obesitas saat dewasa dan risiko obesitas ini sangat tinggi dengan *odds ratio* (OR 2,0 - 6,7). Whitaker dkk. (1997) melaporkan bahwa obesitas pada usia 1-2 tahun dengan orang tua normal, sekitar 8% menjadi obesitas dewasa, sedangkan obesitas pada usia 10-14 tahun dengan salah satu orang tua obesitas, 79% akan menjadi obesitas saat dewasa.

### **Faktor Lingkungan**

Lingkungan merupakan faktor penentu pertumbuhan dan perkembangan anak karena penyediaan kebutuhan dasar anak. Lingkungan mencakup lingkungan fisik, biologi, dan psikososial (Moller dkk., 2000).

Penyebab faktor lingkungan, yaitu:

a. Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan komponen utama dari *energy expenditure*, yaitu sekitar 20-50% dari total *energy expenditure*. Penelitian di negara maju mendapatkan hubungan antara aktivitas fisik yang rendah dengan kejadian obesitas. Individu dengan aktivitas fisik yang rendah mempunyai risiko peningkatan berat badan sebesar  $\geq 5$  kg. Penelitian terhadap anak Amerika dengan tingkat sosial ekonomi yang sama menunjukkan bahwa mereka yang nonton TV  $\geq 5$  jam perhari mempunyai risiko obesitas sebesar 5,3 kali lebih besar dibanding mereka yang nonton TV  $\leq 2$  jam setiap harinya (Alemzadeh, 2007; Skelton, 2007; Hidayati, 2009).

b. Faktor nutrisi

Peranan faktor nutrisi dimulai sejak dalam kandungan. Jumlah lemak tubuh dan pertumbuhan bayi dipengaruhi BB ibu. Kenaikan BB lemak anak dipengaruhi oleh waktu pertama kali mendapat makanan padat, asupan tinggi kalori dari karbohidrat dan lemak serta kebiasaan mengonsumsi makanan yang mengandung energi tinggi. Penelitian di Amerika dan Finlandia menunjukkan bahwa kelompok dengan asupan tinggi lemak mempunyai risiko

peningkatan BB lebih besar dibanding kelompok dengan asupan rendah lemak dengan OR 1.7 (Alemzadeh, 2007; Skelton, 2007; Hidayati, 2009).

c. Faktor sosial ekonomi

Perubahan pengetahuan, sikap, perilaku dan gaya hidup, pola makan, serta peningkatan pendapatan mempengaruhi pemilihan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Suatu data menunjukkan bahwa beberapa tahun terakhir terlihat adanya perubahan gaya hidup yang menjurus pada penurunan aktifitas fisik, seperti ke sekolah dengan naik kendaraan dan kurangnya aktifitas bermain dengan teman serta lingkungan rumah yang tidak memungkinkan anak-anak bermain di luar rumah, sehingga anak lebih senang bermain komputer/games, nonton TV atau video dibanding melakukan aktifitas fisik. Selain itu juga ketersediaan dan harga dari *junk food* yang mudah terjangkau akan berisiko menimbulkan obesitas (Alemzadeh, 2007; Skelton, 2007; Hidayati, 2009).

d. Faktor kesehatan

Beberapa penyakit bisa menyebabkan obesitas atau seseorang memakan banyak di antaranya: hipotiroid, sindrom Cushing, sindrom Prade-Willi, dan beberapa kelainan saraf.

e. Obat-obatan

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

f. Faktor neuro-psikologik

Nafsu makan dikendalikan oleh stimuli sensorik yang akan merangsang korteks serebri serta pusat otonom di hipotalamus. Dari beberapa penelitian, diketahui bahwa pusat makan (*feeding centre*) terletak di hipotalamus lateral dan pusat kenyang (*satiety centre*) terletak di hipotalamus ventromedial. Gangguan yang menyebabkan perubahan pada pola makan sangat luas, mulai dari kerusakan di hipotalamus bagian ventromedial yang mengakibatkan peningkatan konsumsi makanan sampai pada reaksi individu dalam menanggapi stimulus dari lambung, rangsangan mata dan alat pencium, serta faktor emosi. Stress merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi BB. Pada anak yang bersedih hati, timbul rasa lapar yang berlebihan sebagai kompensasi terhadap permasalahannya. Perlakuan lingkungan terhadap anak obesitas dapat menyebabkan anak tersebut menarik diri dari pergaulan dan aktivitasnya sehingga makin kurang aktivitas fisiknya dan dengan demikian dapat memperberat obesitasnya. Di samping itu pola asuh yang salah, anak selalu dimanja dan dituruti

kemauannya merupakan faktor penting dalam timbulnya obesitas pada anak (Lissau dkk., 1994; Nasar, 1995).

### **Pubertas**

Anak obesitas akan mengalami pertumbuhan fisik cepat dan usia tulang lebih cepat matang, sehingga pada usia prapubertas anak akan memiliki tinggi badan di atas rata-rata anak seusianya. (Slyper, 1998) Penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang sangat erat antara kenaikan BB yang berlebihan dengan pertumbuhan linier. Pemantauan jangka panjang terhadap anak yang mengalami obesitas memperlihatkan terjadinya akselerasi kenaikan TB sesuai kenaikan BB yang cepat. (Alemzadeh, 2007)

Anak perempuan yang mengalami obesitas akan mengalami pubertas lebih awal. Suatu penelitian melaporkan bahwa peningkatan BB pada saat pubertas selalu disertai dengan peningkatan kadar hormon leptin dalam tubuh. Leptin berperan sebagai signal ke *hypothalamus* mengenai jumlah massa lemak dalam tubuh apakah telah cukup untuk memulai proses reproduksi yang kemudian akan memicu aktivasi aksis *hypothalamus-hipofise-gonad*. Pada anak laki-laki, pengaruh obesitas terhadap onset pubertas bervariasi (Slyper, 1998).

Pada anak laki-laki selama masa pubertas, eritropoiesis sangat aktif. Penelitian tentang hubungan antara pubertas dengan status besi telah dilakukan dengan mengamati sebanyak 60 anak laki-laki sehat umur 11,7-

13,6 tahun yang diikuti interval 3 bulan selama 24 bulan untuk mengevaluasi perubahan cadangan besi tubuh dengan mengukur rasio sTfR dan *ferritin*. Hasil penelitian menunjukkan terjadi penurunan cadangan besi tubuh dengan cepat dalam 3 bulan pertama pengamatan, sehingga perkiraan jumlah zat besi cadangan akan menurun sekitar 50% dalam periode 2 tahun (Anttila, 1997).

### **II.3.6 Manifestasi Klinik**

Obesitas dapat terjadi pada setiap umur, akan tetapi lebih sering ditemukan pada anak yang lebih besar dan mendekati akil balik. Penampilan muka tidak proporsional, tampak ukuran kepala relatif lebih kecil dibandingkan dengan tubuhnya yang gemuk. Dada dengan payudara yang membesar seperti payudara wanita dewasa. Perut membuncit berbentuk seperti bandul. Alat kelamin luar pria tampak kecil karena sebagian besar terbenam dalam jaringan lemak di sekitarnya. Lengan atas dan paha relatif lebih besar dengan jari-jari yang tampak lebih kecil dengan bentuk meruncing. Pada kulit mungkin ditemukan garis-garis (*striae*) berwarna keputih-putihan atau ungu dan kadang-kadang didapatkan eksim pada lipatan kulit yang dapat disertai bau kurang sedap (Nasar, 1995).

Bentuk fisik obesitas dibedakan menurut distribusi lemak yaitu bila lebih banyak lemak dibagian atas tubuh (dada dan pinggang) maka disebut *apple shape body* (android) dan bila lebih banyak lemak di bagian bawah tubuh

(pinggul dan paha) disebut *pear shape body* (gynoid). Bentuk yang pertengahan adalah *intermediate*. Cara pengukuran yang digunakan adalah dengan membandingkan ukuran lingkaran pinggang dengan lingkaran panggul atau disebut juga *waist to hip ratio* (WHR). Nilai WHR > 0,8 dikatakan sesuai dengan *apple shape* dan mempunyai kecenderungan terhadap risiko penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan diabetes lebih tinggi dari pada *pear shape* (Samsudin, 1998).

Dampak obesitas pada anak lebih ringan jika dibandingkan dengan dampak obesitas pada orang dewasa. Dampak obesitas pada anak umumnya terbatas pada gangguan psikososial, keterbatasan dalam pergaulan dan berbagai jenis kegiatan olahraga. Hal tersebut menyebabkan anak suka menyendiri dan memuaskannya dengan santai dan makan. Pada obesitas derajat berat, dapat disertai keluhan/gangguan pada saluran napas, hipertensi, dermatitis pada lipatan kulit yang menyebabkan bau badan yang kurang sedap, sehingga tidak disukai oleh teman sepergaulannya. Kelainan lain yang dapat ditemukan pada anak dengan obesitas sesuai dengan penyakit-penyakit primer yang merupakan penyebab obesitas (Dwyer, 1995).

Pada pemeriksaan darah mungkin terdapat kekurangan zat besi (ADB) karena status obesitas belum berarti menunjukkan telah cukupnya status gizi untuk nutrisi (Dwyer, 1995). Di samping itu, pada pemeriksaan darah didapatkan peningkatan kadar trigliserida (Leung, 1995; Benuck dkk., 1995), kolesterol (Newman dkk., 1995; Zwiener dkk., 1995), *Low density lipoprotein*

(LDL), dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) (Endo dkk., 1992; Morrison dkk, 1994).

Penelitian yang dilakukan oleh Hamiel dkk. (2003) memperoleh hasil terjadi ADB pada anak obesitas sekitar 58,8%, sedangkan pada *overweight* 35%. Terdapat korelasi negatif antara rendahnya kadar besi tubuh dengan IMT dengan nilai  $r=-0,44$  dan  $p<0,001$ .

Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Nead KG dkk. (2004) memperoleh hasil prevalensi defisiensi besi pada anak *overweight* umur 12-16 tahun sekitar 4,7%, umur 2-5 tahun 2,3 % dan umur 6-11 tahun sekitar 1,8%. Berdasarkan analisis multivariat diperoleh hasil anak yang *overweight* memiliki risiko mengalami defisiensi besi dua kali lebih banyak dibandingkan dengan status gizi normal dengan OR 2,0 (95% *confidence interval*: 1,2 - 3,5).

### **II.3.7 Komplikasi**

Akibat obesitas pada anak di bagi menjadi 2 kelompok, yaitu masalah obesitas selama masa kanak-kanak dan akibat jangka panjang yaitu obesitas pada orang dewasa dan penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas.

#### **II.3.7.1 Masalah selama masa kanak-kanak**

a. Masalah sosial dan emosional

Merupakan masalah utama pada anak yang menyebabkannya keterbatasan dalam pergaulan. Pada anak obesitas sering didapatkan kurangnya rasa ingin bermain dengan teman sepermainannya, memisahkan diri dari tempat bermain, serta hubungan sosial canggung atau menarik diri dari kontak sosial. Hal ini karena kurang percaya diri, persepsi diri yang negatif maupun rendah diri karena menjadi bahan ejekan teman-temannya (Gidding dkk., 1995). Sering mengantuk dan kurang konsentrasi terhadap pelajarannya di sekolah, sehingga prestasi menurun terutama pada remaja. Wanita sering melakukan upaya untuk menurunkan BB, namun dilakukan dengan cara yang kurang tepat sehingga menimbulkan masalah gizi lain seperti ADB ataupun defisiensi mikronutrien lain (Ray, 2001).

b. *Obstructive sleep apnea*

Terdapat hubungan kuat antara obesitas dengan *obstructive sleep apnea* (OSA) menurut beberapa penelitian kohort. Risiko anak obesitas menderita OSA 4-6 kali dibandingkan dengan anak kurus. (Slyper, 1998). Selama inspirasi normal tekanan udara negatif saluran nafas diinduksi oleh faring, dan ini dilawan oleh otot-otot saluran nafas atas. Selama tidur otot-otot berelaksasi dan ini menimbulkan turbulensi dan dengkur. Gejala lain adalah gelisah,

kesulitan bernafas, terjaga dan berkeringat, serta somnolen di siang hari (Hilmah, 2008).

c. *Diabetes Mellitus* (DM)

Pada anak remaja perempuan, resistensi insulin berkaitan dengan banyaknya lemak viseral, tetapi tidak ada hubungannya dengan lemak subkutan. Tidak semua anak obesitas memiliki peluang mengalami DM, anak obesitas yang memiliki orang tua yang mengalami DM memiliki peluang yang besar mengalami penyakit yang sama dengan orang tuanya (Lestari dkk., 2010).

d. Gangguan pada kulit

Obesitas juga menyebabkan kerentanan terhadap kelainan kulit khususnya di daerah lipatan. Kelainan ini termasuk ruam panas, intertriginosa, dermatitis, moniliasis dan *acanthosis nigricans* (Gidding dkk., 1995).

### **II.3.7.2 Akibat jangka panjang**

a. *Persisting obesity*

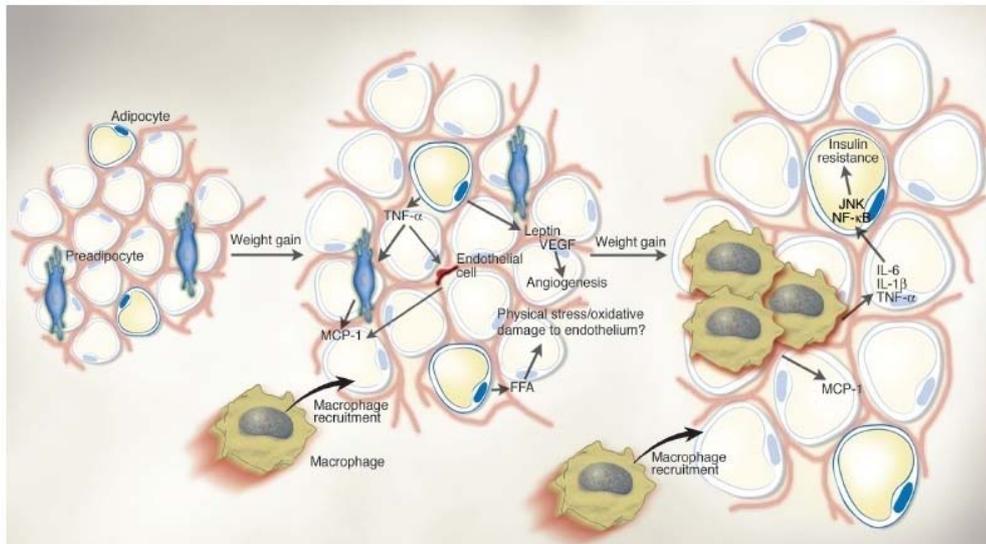
Obesitas pada anak, dapat menetap sampai dewasa. Bila obesitas terjadi saat dewasa, 80% akan menetap sampai dewasa dan remisi hanya terjadi 20% (Ray, 2001).

b. Penyakit kardiovaskuler

Faktor risiko kardiovaskuler terdiri dari riwayat anggota keluarga dengan penyakit jantung vaskuler, dislipidemia dan peningkatan tekanan darah, merokok, DM serta aktivitas fisik. Dislipidemia utamanya terlihat pada obesitas yang ditandai dengan peningkatan trigliserida, menurunnya kolesterol HDL, dan komposisi kolesterol LDL abnormal. Proses terjadinya atheroskelosis dimulai pada usia dini, namun manifestasi klinik penyakit kardiovaskuler biasa tidak tampak hingga usia pertengahan. Penelitian terakhir menunjukkan anak obesitas juga sudah dapat menderita gangguan kardiovaskuler selama masa anak-anak dan remaja (Styne, 2001).

### **II.3.8 Inflamasi pada obesitas**

Perkembangan baru yang penting dalam pengertian obesitas adalah konsep yang menandai obesitas sebagai suatu inflamasi kronik tingkat rendah (Valle dkk., 2005). Keadaan ini ditunjukkan oleh adanya peningkatan kadar beberapa marker inflamasi dalam sirkulasi darah yaitu sitokin pro-inflamasi dan *acute phase protein* yang meningkat seperti IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP, dan haptoglobin. Namun meningkatnya inflamasi menyebabkan meningkatnya resistensi insulin dan gangguan lain yang berhubungan dengan obesitas, seperti dislipidemia, sindrom metabolik. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas, ternyata hal ini memberi kesan bahwa obesitas terbukti sebagai *inflammatory disease* (Trayhurn, 2004).



Gambar 5. Obesitas mengakibatkan infiltrasi makrofag dan inflamasi (Wellen dan Hotamisligil, 2003)

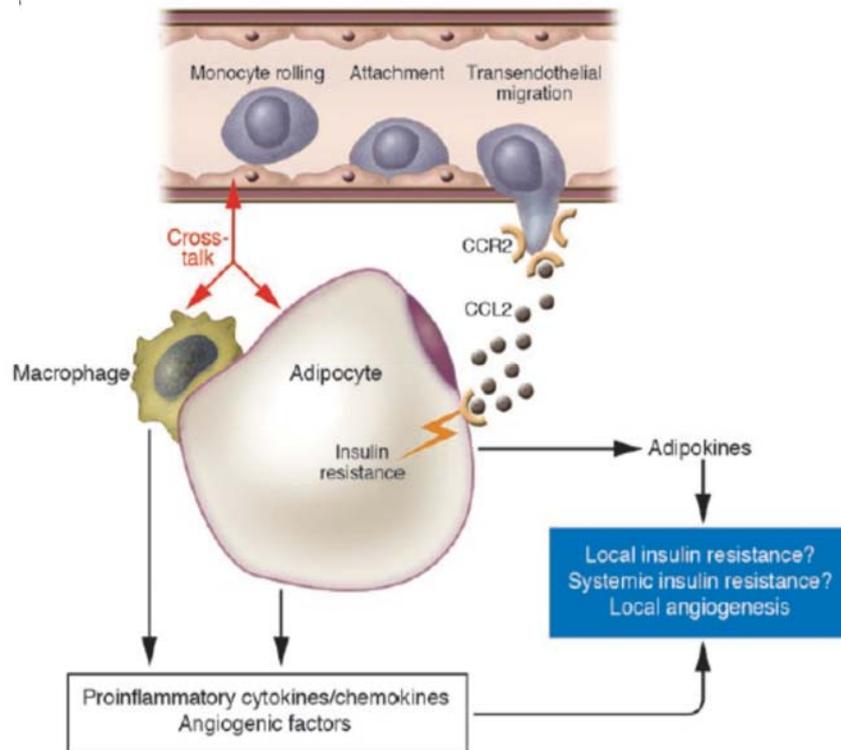
Pada jaringan adiposit ditandai dengan adanya inflamasi dan infiltrasi progresif makrofag (Chudek, 2006). Perubahan pada adiposit mengakibatkan perubahan pada lingkungan sekitar dan modifikasi fungsi parakrin adiposit. Pada kondisi obesitas, adiposit mensekresi TNF- $\alpha$  dalam konsentrasi rendah yang dapat menstimulasi preadiposit menghasilkan *Monocyte Chemoattractant-1 (MCP-1)*. Di sisi lain, sel-sel endotel juga mensekresikan MPC-1 sebagai respons terhadap sitokin. Karena itu, salah satu dari preadiposit atau sel endotel bertanggung jawab untuk menarik makrofag ke jaringan adiposit. Akumulasi makrofag dalam jaringan adiposit dapat terjadi akibat adanya infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposit dan adanya transdiferensiasi preadiposit menjadi makrofag (Wellen dan Hotamisligil, 2005). Akumulasi makrofag pada jaringan adiposit dapat meningkatkan

sekresi sitokin dan kemokin ini akan mengaktifasi kembali makrofag, menyebabkan mekanisme umpan balik. Peningkatan sekresi leptin (dan/atau penurunan produksi adiponektin) oleh adiposit juga berkontribusi terhadap akumulasi makrofag melalui stimulasi transport makrofag ke jaringan adiposit dan mengembangkan adhesi makrofag ke sel endotel (Wellen dan Hotamisligil, 2005). Akhirnya sinyal insulin pada adiposit akan terganggu dan akan kemudian terjadi peningkatan lipolisis di adiposit yang akhirnya menyebabkan terjadinya resistensi insulin (Wellen dan Hotamisligil, 2005).

Pada obesitas, peningkatan jalur inflamasi dan metabolik ini ditegaskan dengan terjadinya tumpang tindih fungsi biologis antara makrofag dan adiposit yang bersama-sama melepaskan sitokin proinflamasi, *Fatty Acid-Binding Protein* (FABPs), hormon nuklear dan beberapa faktor lainnya. Faktor-faktor tersebut memicu akumulasi lemak pada adiposit dan kolesterol pada makrofag yang memicu resistensi insulin dan aterosklerosis. Sitokin pro-inflamasi, TNF- $\alpha$  dan IL-6 akan melepaskan CRP di hati. Peningkatan IL-6 menunjukkan terjadinya inflamasi pada obesitas (Wellen dan Hotamisligil, 2005).

Mekanisme lain mengenai akumulasi makrofag pada jaringan adiposit diduga akibat peningkatan sekresi molekul kemotaktik oleh jaringan adiposit. Salah satu yang diduga berperan kuat adalah *C-C chemokine ligand 2* (CCL-2). CCL-2 dan reseptornya sangat penting untuk akumulasi monosit atau makrofag pada beberapa kejadian inflamasi seperti obesitas. Infiltrasi makrofag diawali dengan perguliran monosit yang kemudian melekat pada sel

endotel, lalu mengalami ekstravasasi keluar sel endotel dan berdiferensiasi menjadi makrofag. Interaksi antara adiposit, makrofag dan sel endotel yang kemungkinan dianggap sebagai status inflamasi (Gambar 6).

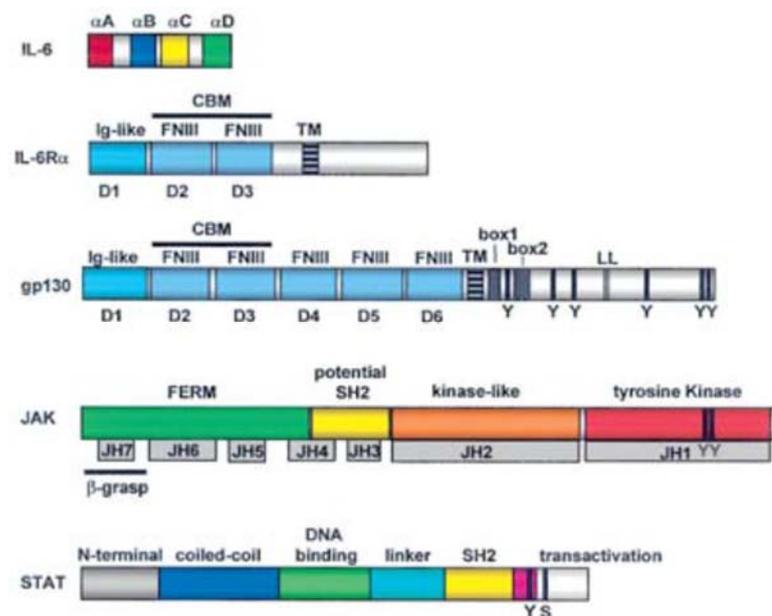


Gambar 6. Infiltrasi makrofag pada jaringan adiposity  
(Neels dan Olefsky, 2006)

## II.4 INTERLEUKIN-6

Pada awalnya IL-6 ditemukan sebagai efektor antivirus, maka pada saat itu dikenal dengan nama IFN- $\beta$ 2 (Interferon  $\beta$ 2). Di samping itu IL-6

dihasilkan oleh sel makrofag dan jenis sel lain seperti limfosit T, fibroblast. Diproduksi di lokasi peradangan yang memegang peranan sebagai respon fase akut. Gilis (1989) menyimpulkan bahwa IL-6 merupakan interleukin yang berfungsi sebagai penghubung antara sejumlah jenis sel dengan cara berperan dalam mendorong proliferasi dan diferensiasi limfosit B, limfosit T, sel-sel darah, dan hepatosit. IL-6 yang dihasilkan juga oleh sel makrofag disebutkan sebagai komponen mediator peradangan (Gabay, 2006).



Gambar 7. Struktur IL6, IL-6R, GP130, JAK, STAT (Heinrich, 2003)

Interleukin 6 terdapat di sirkulasi sistemik yang disekresi oleh aktivasi makrofag dan limfosit, jaringan lain seperti jaringan adiposit juga berkontribusi dalam produksi IL-6, diperkirakan sekitar 20% dari total kadar IL-6 dalam sirkulasi berasal dari jaringan adiposit (Tilg dan Moschen, 2006).

Interleukin-6 mentransmisikan sinyal biologis melalui dua protein pada sel. Salah satunya adalah reseptor IL-6 yaitu IL6R, sebuah IL-6 spesifik pengikat molekul dengan BM sekitar 80 kD. Yang lainnya adalah protein terikat membran disebut gp 130 yang memiliki BM 130 kD yang terlibat dalam non-ligan mengikat transduksi sinyal. IL-6 dan IL-6R kompleks yang telah mengikat gp 130 mentransmisikan sinyal biologis ke sel. Transduksi ini melibatkan JAK tirosin kinase, yang mengarah ke aktivasi faktor transkripsi yaitu STAT3 (Gambar 7).

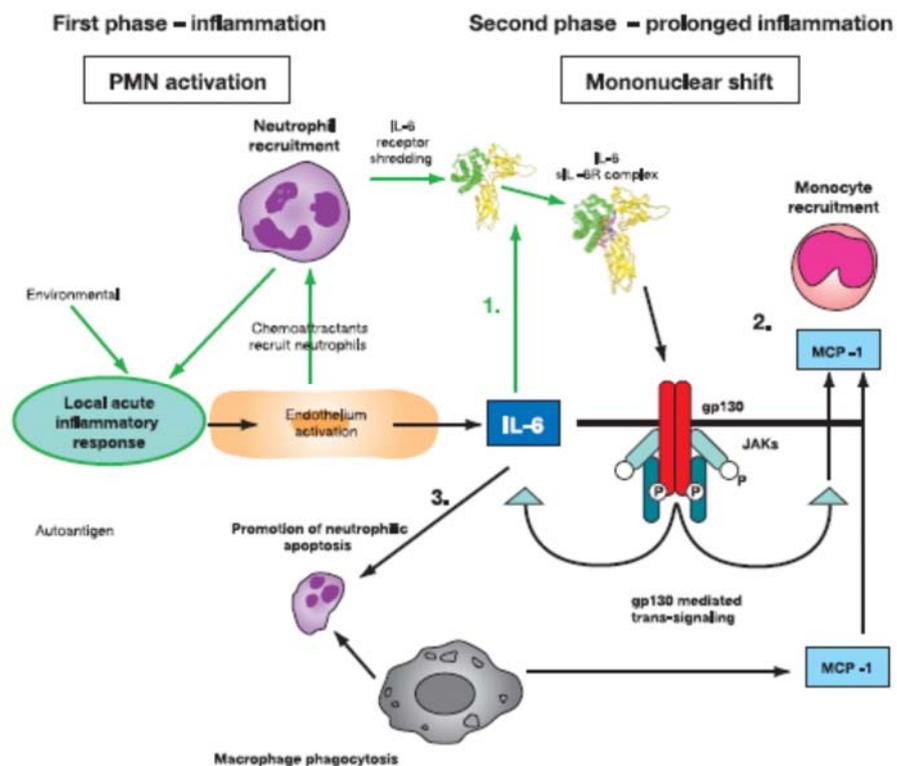
Kemungkinan peranan IL-6 pada inflamasi adalah (1) IL-6 berikatan dengan IL – 6R, (2) *trans signaling* melalui gp 130 yang mengarah ke perekrutan monosit (3) IL-6 akan menyebabkan apoptosis neutrofilik, fagositosis mononuclear, dan akumulasi makrofag (Gambar 8).

## **II.5. HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN**

*High-sensitivity C-reactive Protein* (hs-CRP) adalah protein fase akut, merupakan marker inflamasi sistemik non spesifik. Kadarnya meningkat sebagai respon terhadap infeksi, inflamasi, maupun kerusakan jaringan. CRP secara normal ditemukan dalam serum manusia tetapi dalam jumlah yang sangat sedikit dan kadarnya berbeda pada setiap individu (Pepys dkk., 2003; Black dkk., 2004).

Sintesis CRP terjadi di hepar yaitu oleh hepatosit. Pada kultur sel hapatoma, ditemukan bahwa IL-6 merupakan penginduksi utama untuk

transkripsi m-RNA CRP (Prestegard dkk., 2006). Tempat sintetik ekstrahepatik yang telah diidentifikasi adanya ekspresi m-RNA CRP adalah neuron, saluran pernafasan dan limfosit. Namun secara umum disepakati bahwa hati merupakan tempat utama produksi CRP (Jialal dkk., 2004).



Gambar 8. Peranan IL-6 pada inflamasi (Gabay, 2006)

Sitokin IL-6 merupakan stimulator utama produksi dan sekresi CRP oleh sel hati. Sitokin dihasilkan terutama oleh monosit/makrofag, juga oleh leukosit lain atau sel endotel. Pembentukan CRP di hepar dimulai segera setelah rangsangan awal. Konsentrasi dalam serum meningkat lebih dari 5

mg/L selama 6 jam, mencapai konsentrasi maksimal setelah 48 jam (Musrifah dkk., 2006; Semple dkk., 2006).

Waktu paruh CRP sekitar 19 jam, sehingga konsentrasi CRP dalam sirkulasi tergantung kecepatan sintesis, yang secara langsung menunjukkan intensitas proses patologik yang merangsang pembentukan CRP. Bila rangsangan untuk pembentukan CRP berhenti, konsentrasi akan turun dengan cepat. Oleh karena itu, CRP sangat berguna untuk membantu diagnostik inflamasi maupun penyakit infeksi (Pepys dkk., 2003).

Pada individu sehat tanpa inflamasi, biasanya CRP < 1 mg/L dengan median 0,8 mg/L. Secara sistemik kadar CRP kurang atau sama dengan 5 mg/L, dengan rata-rata dari populasi umum yaitu 2 mg/L. Sedangkan standar internasional menyatakan kadar normal CRP kurang dari 10 mg/L. Kadar CRP tidak dipengaruhi oleh jenis kelamin dan usia (Musrifah dkk., 2006; Semple dkk., 2006).

## **II.6. HUBUNGAN ANTARA HEPCIDIN DAN INFLAMASI AKIBAT OBESITAS**

Obesitas dihubungkan dengan inflamasi kronik derajat ringan. Akibat inflamasi kronik dapat menyebabkan gangguan homeostasis besi dengan jalan menurunkan absorpsi besi di usus dan hambatan penyaluran besi dari

tempat penyimpanannya di makrofag dan sistem retikuloendotelial yang mengakibatkan terjadinya retensi besi sehingga besi dalam sirkulasi berkurang.

Mekanisme tersebut atas dasar pengertian obesitas adalah konsep yang menandai bahwa obesitas sebagai suatu kondisi inflamasi kronik derajat ringan (Valle dkk., 2005). Keadaan ini ditunjukkan dengan adanya peningkatan kadar beberapa marker inflamasi dalam sirkulasi darah, yaitu sitokin pro inflamasi dan *acute phase protein* yang meningkat pada obesitas; termasuk IL-6, TNF  $\alpha$ , CRP dan haptoglobin. Anggapan inflamasi sebagai konsekuensi obesitas, ternyata memberi kesan bahwa obesitas terbukti sebagai *inflammatory disease*. (Trayhum, 2004)

Hal yang sama dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Sbarbati (2009) yang menunjukkan bahwa terjadi akumulasi makrofag pada jaringan lemak penderita obesitas disertai degenerasi adiposit, fibrosis, dan akumulasi polimorfonuklear dan limfosit (Sbarbati dkk., 2009).

Konsep lain menyatakan bahwa pada obesitas, jaringan adiposa akan mengalami hipertrofi dan hiperplasia sehingga kebutuhan oksigen meningkat yang berakibat terjadinya hipoksia pada jaringan adiposit. Pada kondisi hipoksia terjadi akumulasi dari HIF-1 $\alpha$ . HIF-1 $\alpha$  ini akan berikatan dengan HRE pada promotor *hepcidin* untuk menghasilkan *hepcidin*. Selain itu pada adiposit yang hipoksia akan terjadi peningkatan kadar IL-6 yang akan memicu ekspresi

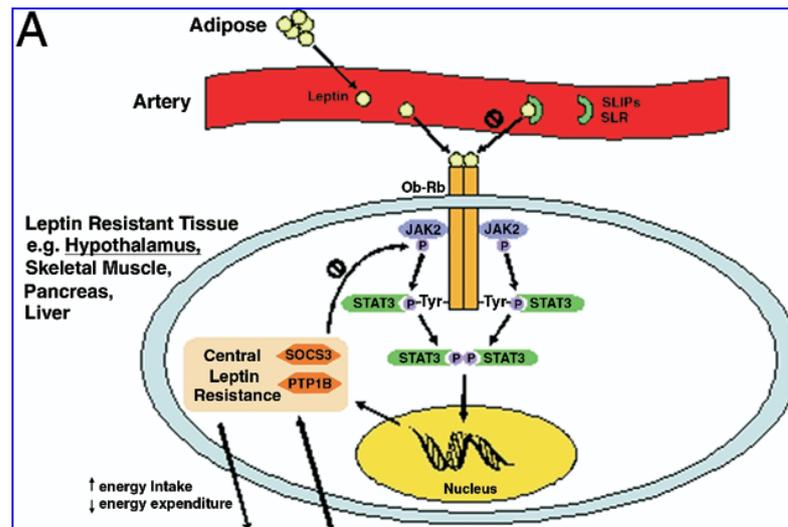
transkripsi gen *hepcidin* pada sel hepatosit melalui jalur JAK dengan STAT3 (Andrews, 2008; Hinze, 2011).

Selain itu dinyatakan bahwa pada jaringan lemak obesitas juga menghasilkan suatu struktur yang mirip dengan sitokin yang disebut leptin. Leptin ini memiliki reseptor yang berfungsi sebagai *leptin-binding protein* di dalam serum (Sinha dkk., 1996, Elmquist dkk., 1998). Salah satu reseptor leptin yang berperan dalam penghantaran sinyal adalah OB-Rb yang dapat memberikan sinyal melalui JAK/STAT3 untuk memodulasi transkripsi pada gen target termasuk dalam hal memicu ekspresi gen *hepcidin* (Hegyl dkk., 2004; Hinze, 2011).

Hal yang sama dilaporkan oleh Chung dkk. (2007) bahwa setelah pemberian leptin pada sel hepatoma HuH7 berkesimpulan bahwa leptin dapat secara langsung meregulasi ekspresi *hepcidin*. Melalui reseptor Ob-Rb, leptin dapat menginduksi transkripsi *hepcidin* melalui jalur interaksi JAK/ STAT3 ((gambar 9).

*Hepcidin* merupakan regulator utama dari homeostasis besi yang mengkoordinasi penggunaan dan penyimpanan besi berdasarkan kebutuhan besi. Jika terdapat stimulasi terhadap sel hepar oleh mediator inflamasi (IL-6) dan LPS yang dilepaskan karena proses inflamasi akibat obesitas maka dapat meningkatkan produksi *hepcidin* sehingga terjadi internalisasi dan degradasi *ferroportin*. Akibatnya *ferroportin* pada permukaan sel akan berkurang,

sehingga terjadi hambatan efluks besi dari makrofag dan sistem retikuloendotelial (terjadi retensi besi) (Gambar 10).



Gambar 9. Peran Leptin terhadap aktivasi ekspresi gen (Woods, 1996)

Hal ini menyebabkan jumlah besi dalam sirkulasi untuk proses eritropoiesis menurun, maka terjadilah anemia, yang dikenal dengan istilah APK. (Agustriadi, 2006). APK merupakan gangguan homeostasis besi yang didapat. Kondisi ini dapat ditimbulkan oleh infeksi, keganasan, kegagalan organ, trauma atau penyebab inflamasi yang lain selain obesitas. Eritrositnya mungkin tidak menunjukkan tanda-tanda defisiensi besi, namun dasar etiologinya terkait dengan homeostasis besi.

Mekanisme patofisiologinya adalah:

1. Disregulasi homeostasis besi

Pada APK terjadi pelepasan polisakarida dan IL-6 yang akan menginduksi hepatosit untuk memproduksi *hepcidin*. *Hepcidin* ini akan mengikat *ferroportin*, menginduksi internalisasi dan degradasi dari *ferroportin* ini sehingga terjadi hambatan ekspor besi dari enterosit dan makrofag ke serum. Selain itu IL-1, IL-6 dan IL-10 mengaktivasi sintesis *ferritin* sehingga Fe fungsional berubah menjadi Fe non-fungsional. Semua disregulasi ini membawa ke hasil akhir penurunan kadar besi serum namun kadar *ferritin* meningkat. Hal lain yang turut menyebabkan penurunan kadar besi serum adalah kompetisi eritroid dan kuman dalam pemakaian besi (Weiss dkk., 2005). Di pihak lain, penguncian *ferroportin* oleh *hepcidin* meningkatkan *innate immunity*.

## 2. Gangguan proliferasi sel progenitor eritroid

Interferon- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , dan interleukin-1 merusak proses proliferasi dan differensiasi prekursor eritroid, yaitu *erytroid burst-forming units* dan *erytroid colony-forming units*. Proses ini nampaknya berkaitan dengan *down*-regulasi dari ekspresi reseptor eritropoietin pada sel progenitor, kerusakan pembentukan dan aktivitas eritropoietin, dan berkurangnya ekspresi faktor prohematopoietik lainnya, misalnya faktor *stem cell*. Selain itu, sitokin menginduksi pembentukan radikal bebas yang memberikan efek toksik terhadap sel-sel progenitor (Weiss dkk., 2005).

### 3. Menurunnya respon terhadap eritropoietin

Aktivitas eritropoietin berbanding terbalik dengan oksigenasi jaringan dan kadar hemoglobin. IL-1 dan TNF- $\alpha$ , selain mengganggu proses proliferasi dan diferensiasi prekursor eritroid, juga menghambat produksi eritropoietin. Hal ini mungkin berkaitan dengan pembentukan *reaktive oxygen species* (ROS) yang dipicu oleh sitokin-sitokin. ROS ini kemudian akan mempengaruhi afinitas *erythropoietin-inducing transcription factors* dan juga merusak sel-sel penghasil eritropoietin. Respon terhadap eritropoietin semakin berkurang oleh karena efek sitokin proinflamasi terhadap sel-sel progenitor eritroid, *down*-regulasi reseptor eritropoietin dan kurangnya kadar Fe untuk pembentukan eritrosit (Weiss dkk., 2008).

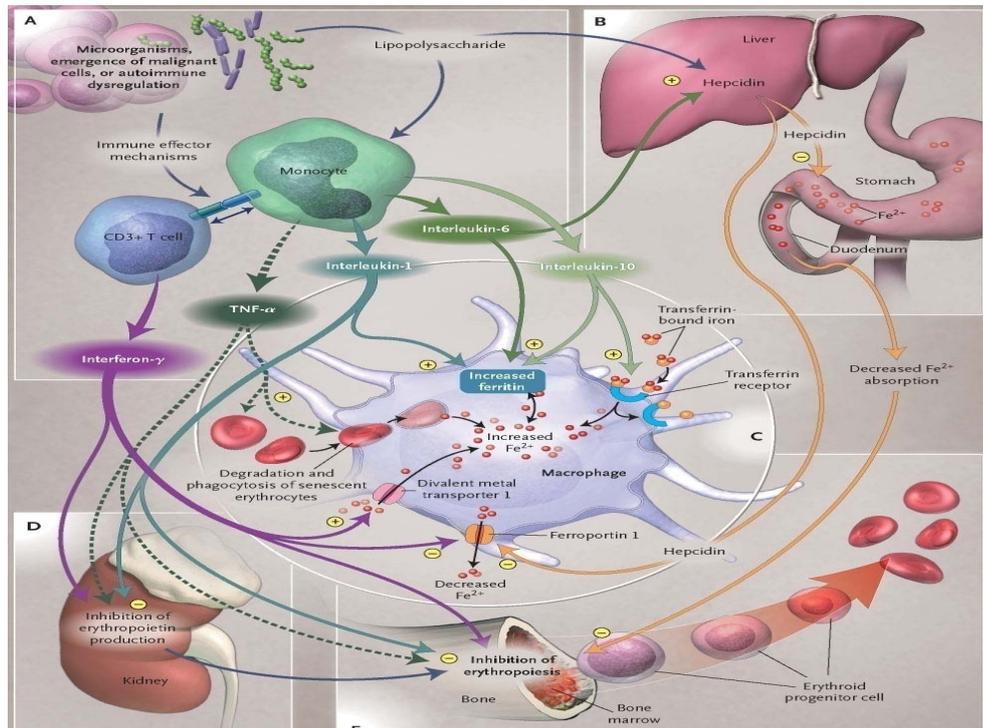
### 4. Penurunan survival dari eritrosit

Penurunan survival eritrosit oleh karena TNF- $\alpha$  yang menginduksi makrofag untuk memfagositosis eritrosit lebih dini. Selain itu sitokin-sitokin, toksin bakteri dan radikal bebas dapat memperpendek *life-span* eritrosit (Weiss G dkk, 2008).

Pada APK, anemia yang terjadi adalah anemia ringan. Morfologi eritrosit umumnya normositik normokrom, terjadi penurunan kadar besi serum,

*transferrin*, dan saturasi *transferrin*, sementara *soluble transferrin* normal, sedangkan *ferritin*, kadar sitokin, hs-CRP meningkat. Akibat penurunan besi sirkulasi dapat menyebabkan gangguan eritropoiesis dan gangguan proses metabolisme sel-sel saraf termasuk sintesis neurotransmitter, pembentukan mielin dan pertumbuhan otak. Kekurangan besi dapat mempengaruhi berbagai fungsi kognitif, termasuk kontrol motorik, memori, dan perhatian (Yager, 2002).

Penelitian yang pernah dilakukan sehubungan dengan *hepcidin*, anemia, inflamasi karena obesitas antara lain yang dilakukan oleh Skinner dkk. memperoleh hasil terjadi peningkatan kadar hs-CRP >1,0 mg/l pada anak obesitas umur 3-5 tahun (HR 2,29: p<0,01). Peningkatan kadar neutrofil pada anak obesitas umur 6-8 tahun dengan (HR 2,00; P=0,049) dan peningkatan rasio sTfR/log *ferritin* pada anak obesitas umur 9-11 tahun dengan (HR 7,06.P<0,001) (Skinner dkk., 2009).



Keterangan: adanya mikroorganisme, keganasan, disregulasi imun (A) akan melepaskan lipopolisakarida yang akan memicu makrofag untuk melepaskan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, IL6 akan merangsang hepar (B) untuk melepaskan hepcidin yang mengunci ferroportin sehingga besi di makrofag tidak keluar ke sirkulasi (C). Makrofag juga akan merangsang CD3+ T sel untuk melepaskan interferon  $\gamma$  yang akan menghambat produksi eritropoietin di ginjal (D). Semua mekanisme tersebut akan mengakibatkan hambatan eritropoiesis (E).

Gambar 10. Pengaruh mediator inflamasi terhadap hemostasis besi (Weiss, 2005)

Demikian pula penelitian yang dilakukan oleh Richardson dkk memperoleh hasil kadar hs-CRP berkorelasi positif dengan IMT ( $p < 0,001$ ) dan BMI-z score. Berkorelasi negatif dengan besi serum ( $p = 0,02$ ). Kadar besi serum lebih rendah secara bermakna pada subyek dengan kadar hs-CRP tinggi dibandingkan dengan kadar hs-CRP rendah ( $p = 0,016$ ) (Richardson dkk., 2006).

Hasil penelitian Aeberli dkk. menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam asupan zat besi atau bioavailabilitas antara anak obesitas dengan normal. Tetapi terjadi peningkatan konsentrasi sTfR pada anak obesitas dibandingkan dengan anak normal dengan nilai  $p=0,02$ . Kadar *hepcidin* juga lebih tinggi pada anak kelebihan berat badan dengan nilai  $p=0,005$ . IMT berkorelasi signifikan terhadap sTfR ( $p=0,009$ ), serum *hepcidin* ( $p=0,005$ ), 3 petanda inflamasi, yaitu CRP ( $p<0,001$ ), IL-6 ( $p<0,001$ ) dan leptin ( $p<0,001$ ). Pada analisis multipel regresi ganda, kadar *hepcidin* berkorelasi dengan BMI ( $p=0,02$ ) dan kadar besi ( $p=0,029$ ) tapi tidak dengan petanda inflamasi (Aeberli dkk., 2009).

Penelitian oleh Giudiche, pada 60 anak obesitas dan 50 kontrol menunjukkan hasil pada anak obesitas memiliki kadar besi dan saturasi *transferrin* yang rendah ( $p < 0,05$ ) dan memiliki kadar *hepcidin* yang lebih tinggi ( $p=0,004$ ). Terdapat korelasi langsung antara *hepcidin* dan derajat obesitas ( $p= 0,0015$ ), *hepcidin* dan besi ( $p= 0,04$ ), *hepcidin* dan saturasi *transferrin* ( $p= 0,005$ ), *hepcidin* dan leptin ( $p= 0,006$ ) (Giudiche, 2009).

## II.7 KERANGKA TEORI

