



Korelasi Antara Kadar Serum Leptin, Zinc, dan IgE pada Obesitas

Mulyono*, Wistiani*, Dewi Ratih*, Saekhol Bakri **

*Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
**Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

Abstrak

Latar belakang : Telah diketahui bahwa kadar serum zinc berhubungan dengan kadar serum leptin pada obesitas. Di sisi lain, penelitian terdahulu menunjukkan hubungan antara obesitas dengan IgE, sebagai penanda atopi, masih inkonsisten. Belum terdapat penelitian yang menilai signifikansi korelasi obesitas dengan serum leptin, zinc, and IgE di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi antara kadar serum leptin, zinc, dan IgE pada anak obesitas.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian belah lintang, dilakukan di Semarang, melibatkan 80 anak obesitas, laki-laki ($n=40$) dan perempuan ($n=40$), berusia 13–14 tahun, dari Januari hingga Desember 2013, dengan kriteria inklusi anak obesitas dan menyetujui *informed consent*. Riwayat atopi dinilai menggunakan kuesioner *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Pemilihan subyek secara *consecutive sampling*. Sampel darah diambil untuk pemeriksaan kadar zinc serum menggunakan metode AAS, leptin dan IgE serum menggunakan ELISA. Analisis statistik menggunakan *Pearson's correlation test*.

Hasil : Dari 80 subyek, rata-rata kadar serum leptin adalah 10443,15 (SD=4288,76) pg/ml, kadar serum zinc 83,29 (SD=15,56) ng/dl, kadar serum IgE 103,48 (SD=108,36) IU/ml, secara berturut-turut. Pengujian statistik dengan *Pearson's correlation test*, secara statistik tidak terdapat hubungan antara kadar serum leptin dan kadar serum zinc, tidak terdapat hubungan antara kadar serum leptin dan kadar serum IgE, dan tidak terdapat hubungan antara kadar serum zinc dan kadar serum IgE dengan nilai $r=0,137$, ($p=0,227$); $r=-0,380$, ($p=0,741$); dan $r=-0,146$ ($p=0,195$), secara berurutan.

Simpulan : Tidak terdapat hubungan antara kadar serum leptin, zinc dan IgE pada anak obesitas.

Kata kunci : anak obesitas, leptin, zinc, IgE, korelasi

Correlations between serum leptin, zinc, and IgE in obesity

Abstract

Background : It has been observed that serum zinc levels directly associated with serum leptin levels in obesity. In otherwise, previous study showed the correlation between obesity and IgE, as a marker of atopy, has been inconsistent. There's a few data have reported the correlation between serum leptin, zinc, and IgE in Indonesia. The objectives of this study was to assess the correlations between serum leptin, zinc, and IgE levels in obese children.

Methods : We performed a cross-sectional study in the several junior high school in Semarang, involving 80 obese children, male ($n=40$) and female ($n=40$), aged 13–14 years, from January to December 2014, and who met the inclusion criteria. Subjects were chosen by consecutive sampling. Atopic disease was ascertained by using the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* validated questionnaire. Blood specimens were collected to examine serum zinc levels by AAS methode, serum leptin and IgE levels by ELISA. Statistical analyze used *Pearson's correlation test*.

Results : From 80 subjects, the mean of serum leptin levels 10443.15 (SD=4288.76) pg/ml, serum zinc levels 83.29 (SD=15.56) ng/dl, serum IgE levels 103.48 (SD=108.36) IU/ml, respectively. *Pearson's correlation test* revealed no correlations between serum leptin and serum zinc levels, no correlations between serum leptin and serum IgE levels, and no correlation between serum zinc and serum IgE levels with $r=0.137$, ($p=0.227$); $r=-0.380$, ($p=0.741$); and $r=-0.146$, ($p=0.195$), respectively.

Conclusion : There was no correlation between serum leptin, zinc, and IgE levels in obese children.

Keywords : obese children, leptin, zinc, IgE, correlations

PENDAHULUAN

Obesitas telah dikaitkan dengan berbagai masalah kesehatan termasuk hipertensi, dislipidemia, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus, kerentanan terhadap infeksi.¹ Hassin dkk. (2008) menemukan bahwa kadar serum leptin, senyawa adiponektin yang berkaitan dengan keinginan makan, lebih tinggi pada anak obesitas dibandingkan normal ($p=0.000$). Hal ini mungkin berhubungan dengan kondisi pada orang obes memiliki jaringan adiposit yang memproduksi leptin beberapa kali lipat dibanding normal.² Apandi (2011) mengemukakan kemungkinan bahwa obesitas merupakan faktor predisposisi atau secara umum merupakan faktor yang menyebabkan seorang anak obesitas mengalami atopi.³ Manifestasi klinis atopi berupa rinitis alergi dan asma, dermatitis atopi, dan gastroenteropati.^{4,5}

Hubungan antara obesitas dengan kejadian atopi masih kontroversi. Chen dkk tidak menemukan adanya perbedaan kejadian atopi antara anak obesitas dengan normal.⁶ Visness melaporkan dalam hasil Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi di Amerika Serikat bahwa terdapat hubungan antara obesitas dengan kadar IgE total, atopi dan sensitisasi makanan.⁷ Kualitas makan makanan yang buruk akan mempengaruhi status mikronutrien pada penderita obesitas, salah satunya adalah zinc. Marrreiro, dkk. (2001) menemukan konsentrasinya lebih rendah secara signifikan daripada orang normal. Apabila terjadi kekurangan zinc, maka keseimbangan Th-1/Th-2 terganggu, yang mengakibatkan pengurangan produksi sitokin Th-1.⁸ Sesuai dengan latar belakang tersebut, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara kadar serum leptin, zinc, dan IgE pada anak obesitas.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian belah lintang, merupakan bagian dari penelitian Pengaruh Suplementasi Zinc terhadap Respon Imun Penderita Obesitas, dilakukan di Semarang, pada bulan Januari–Desember 2013, dan telah mendapat persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang No.320/EC/FK/RSDK/2013.

Kriteria inklusi adalah anak sekolah berusia 11–14 tahun yang mengalami obesitas berdasarkan kriteria *International Obesity Task Force* (IOTF) $IMT \geq P 95\%$, orangtua/wali bersedia menjadi peserta penelitian. Kriteria eksklusi adalah menderita penyakit metabolik/kronik seperti diabetes, gangguan pencernaan kronik (kolestasis, IBS), menderita penyakit hati.

Pemeriksaan yang dilakukan meliputi pengukuran antropometri dan sampel darah vena untuk pemeriksaan kadar serum leptin, zinc dan IgE. Pengukuran tinggi badan (TB) menggunakan microtoise;

berat badan (BB) menggunakan timbangan berat badan SECA® 878. Pada saat pengukuran antropometri, subyek memakai baju olah raga berupa kaos tipis dan celana pendek tanpa alas kaki. Kriteria obesitas didasarkan pada IOTF yaitu seorang anak dikategorikan mengalami obesitas bila indeks massa tubuh (IMT) menurut kurva CDC 2000 >persentil ke-95.⁹ Seluruh subyek dalam penelitian ini memiliki IMT > persentil 95.

Pengambilan sampel darah

Satu hari sebelum pengambilan sampel darah, anak-anak berpuasa 12 jam. Segera setelah mereka tiba di sekolah diambil sampel darah vena puasa (6 mL dari masing-masing anak) diambil oleh petugas mengenakan sarung tangan polietilen steril sekali pakai, bebas dari bedak atau pelapis lainnya, menggunakan jarum baja *stainless vacutainer* dengan penggunaan minimal torniket. Darah diambil dalam tabung bebas *trace element* yang telah didemineralisasi dengan asam nitrat 30% satu hari sebelumnya, dan dibilas dengan aqua yang telah didemineralisasi untuk menghindari kontaminasi mineral lain, tabung dievakuasi tanpa anti-koagulan, menggunakan sumbat silicon. Darah ditempatkan pada es sampai pemisahan dalam waktu dua jam dan dipisahkan antara plasma dan serum aliquoted dalam tabung reaksi Eppendorf. Semua parameter darah dianalisis sesuai dengan protokol standar dan semua peralatan yang digunakan (tidak termasuk barang-barang sekali pakai) didekontaminasi sebelum digunakan. Semua sampel darah diproses di laboratorium GAKY Universitas Diponegoro.

Pemeriksaan serum leptin

Pemeriksaan serum leptin menggunakan *Quantikine® Human Leptin Immunoassay*, Katalog Nomor DLP00 berdasarkan teknik ELISA. Sebanyak 10 µl serum diencerkan 100 kali lipat dengan kalibrator pengencer RD5P. Sensitivitas : dosis terdeteksi minimum serum leptin biasanya kurang dari 7.8 pg/ml. Spesifitas : 50 ng/mL. Nilai normal : 4.760–20.676 pg/ml.

Pemeriksaan serum zinc

Kadar serum zinc ditentukan dengan metode *atomic absorption spectroscopy* (AAS). Metode ini menggunakan serum yang diencerkan lima kali lipat dan kalibrator dalam matriks gliserol 5%. Konsentrasi zinc ditentukan dengan membandingkan sinyal dari serum yang diencerkan dengan sinyal dari kalibrator berair, yang disiapkan dalam matriks gliserol dilusian (5mL/dL) untuk mensimulasikan viskositas serum yang diencerkan. Koefisien variasi (sd/berarti x 100%) untuk serum zinc adalah 15 mg/dL. Sampel yang digunakan adalah serum sebanyak 1 cc untuk pemeriksaan zinc.

Nilai normal adalah 80–120 ng/dl.

Pemeriksaan serum IgE

Sebanyak 20 µL serum darah digunakan untuk pemeriksaan IgE menggunakan reagen *Total Human IgE Assay Cat Ref # 1801Z* berdasarkan teknik ELISA. Kadar Ig-E yang terdeteksi : 0-800 IU/ml. Spesifitas N/A, sensitifitas 5 IU/mL. Nilai normal : <100 IU/ml.

Analisis data

Analisis data menggunakan program *SPSS for Windows* versi 15.0 dengan uji korelasi *Pearson's*.

HASIL

Dari 80 subyek yang diikutsertakan dalam penelitian, terbagi menjadi 40 subyek laki-laki dan 40 subyek perempuan. Rerata usia subyek yang mengikuti penelitian adalah 13,5 tahun. Terdapat 49 subyek yang memiliki riwayat atopi dalam keluarga, terbagi menjadi : 24 subyek (30%) memiliki riwayat dermatitis atopi, 16 subyek (20%) memiliki riwayat rinitis alergi, dan 9 subyek (11,3%) memiliki riwayat asthma (Tabel 1). Rerata kadar serum leptin = 10443,15 (SB : 4288,76) pg/ml, rerata kadar serum zinc = 83,29 (SB : 15,56) ng/dl, rerata kadar serum IgE = 103,48 (SB : 108,36) IU/ml (Tabel 2).

Tabel 3 menunjukkan adanya korelasi positif lemah antara kadar serum leptin dan kadar serum zinc yang secara statistik tidak bermakna ($r : 0,137, p : 0,227$), korelasi negatif sedang antara kadar serum leptin dan kadar serum IgE yang secara statistik tidak bermakna ($r : -0,380, p : 0,741$), dan korelasi negatif lemah antara kadar serum zinc dan kadar IgE yang secara statistik tidak bermakna ($r : -0,146, p : 0,195$), secara berurutan.

PEMBAHASAN

Obesitas merupakan faktor predisposisi atau secara umum merupakan faktor yang menyebabkan atopi.² Terjadinya resistensi leptin pada orang obesitas mungkin merupakan salah satu penyebabnya. Penyebab resistensi leptin pada obesitas belum jelas, tetapi beberapa hipotesis menyebutkan adanya reseptor defektif, polimorfisme reseptor, ketidakseimbangan leptin bebas dan leptin terikat, dan terhambatnya pensinyalan leptin. Resistensi leptin akan meningkatkan supresi terhadap sitokin Th1, disisi lain meningkatkan sekresi sitokin Th2 seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Sekresi IL-4 menyebabkan limfosit B memproduksi IgE, suatu penanda atopi.^{1,10,11} Atopi merupakan suatu kecenderungan untuk membentuk antibodi imunoglobulin E (IgE) sebagai respon terhadap paparan alergen dosis rendah.¹² Atopi secara genetik diturunkan untuk memberikan respon

TABEL 1
Karakteristik subyek

Variabel	Laki-laki n (%)	Perempuan n (%)
Usia		
13 tahun	22 (27,5)	28 (35)
14 tahun	18 (22,5)	12 (15)
Rerata Usia (tahun)	13,5	13,5
Riwayat atopi		
Tidak ada riwayat atopi*	23 (28,75)	8 (10)
Dermatitis atopik	14 (17,5)	10 (12,5)
Rinitis alergi	10 (12,5)	6 (7,5)
Asthma	5 (6,25)	4 (5,0)

*Sebanyak 31 subyek tidak memiliki riwayat atopi dalam keluarga, diperkirakan mempengaruhi hasil pemeriksaan kadar serum leptin, zinc, dan IgE

TABEL 2
Rerata hasil pemeriksaan laboratorium

Parameter	Rerata (SB)
Kadar serum leptin (pg/ml)	10443,15 (4288,76) *
Kadar serum zinc (ng/dl)	83,29 (15,56) **
Kadar serum Ig-E (IU/ml)	103,48 (108,36) ***

Keterangan : Nilai normal : *serum leptin : 476–20676 pg/ml, **serum zinc 80-120 ng/dl, ***serum IgE <100 IU/ml

TABEL 3
Korelasi antara kadar serum leptin, zinc, dan IgE pada anak obesitas

Variabel	Koefisien korelasi (r)	p
Kadar serum leptin-serum zinc	0,137	0,227*
Kadar serum leptin-serum IgE	-0,380	0,741*
Kadar serum zinc-kadar IgE	-0,146	0,195*

*Pearson's correlation test

imun terhadap paparan alergen alami dengan memproduksi antibodi IgE.

Pada penelitian ini disebutkan laki-laki obes (36,25%) memiliki frekuensi lebih sering mengalami kejadian atopi dibandingkan perempuan. Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian Viera 13 yang menyebutkan perempuan lebih sering mengalami asma dan atopi.

Hassin dkk. meneliti 77 anak berusia 11,3 tahun yang memiliki BMI > persentil ke-95, mendapatkan kadar serum lebih tinggi pada anak obes dibanding

normal (38.6 ± 21 ng/ml vs 7.8 ± 6.5 ng/ml). Nolan dkk. dalam penelitiannya memperlihatkan kadar serum leptin lebih tinggi pada anak obesitas dibanding normal ($22,89 \pm 6,4$ ng/ml vs $11,13 \pm 7,48$, $p < 0,05$).² Hasil penelitian kami menunjukkan kadar serum leptin $10,443$ pg/ml, tidak dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penderita obesitas memiliki kebiasaan makan makanan yang tinggi karbohidrat dan lemak yang akan mempengaruhi status mikronutrien zinc. Tascilar (2011) dalam penelitiannya terhadap 34 anak obesitas dengan usia $10,59 \pm 2,90$ tahun yang dibandingkan dengan 33 anak normal usia $10,71 \pm 2,07$ tahun, mendapati bahwa kadar zinc dalam plasma $67,45 \pm 18,42$ ng/dl vs $74,45 \pm 18,42$ ng/dl dengan $p=0,186$.¹⁴ Marrreiro, dkk. (2001) menemukan konsentrasi zinc plasma pada penderita obesitas kadarnya lebih rendah secara signifikan daripada orang normal.¹⁵ Sedangkan pada penelitian ini, sebanyak 80 subyek penelitian memiliki kadar zinc serum normal rendah ($83,29 \pm 15,56$) ng/dl. Zinc merupakan *trace element* yang berperan dalam pembelahan, diferensiasi dan pertumbuhan sel.¹⁶ Secara umum respon proliferasi menjadi terbatas setelah terjadi defisiensi zinc. Aspek lain yang terpengaruh adalah polarisasi sel *T helper naive* menjadi sel limfosit Th1 dan Th2.

Pada penelitian ini didapatkan korelasi positif lemah antara kadar serum leptin dan zinc, namun nilainya tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$). Chen (2000) mendapatkan kelompok obesitas memiliki kadar leptin yang lebih tinggi pada setiap pengambilan sampel dibandingkan kelompok normal. Terdapat korelasi negatif antara kadar leptin dan zinc dalam plasma ($r : -0.51$, $p : 0,012$), sehingga disimpulkan bahwa zinc memegang peran pada produksi leptin di jaringan adipose subkutan.¹⁷

Morgan dalam penelitiannya menyebutkan bahwa individu dengan atopi memiliki kadar IgE lebih tinggi daripada orang normal sebagai respon terhadap alergen.¹⁸ Eldin dkk. dalam penelitiannya mendapatkan rerata kadar serum leptin pada penderita obesitas $510,476 \pm 366,407$ IU/ml. Dalam penelitiannya tersebut, kadar serum leptin memiliki korelasi negatif terhadap IgE yang bermakna secara statistik ($r = -0,289$, $p = 0,049$).² Pada penelitian ini ditemukan kadar IgE ditemukan lebih tinggi dibanding nilai normal ($103,48 \pm 108,36$ IU/ml). Terdapat korelasi negatif yang lemah antara kadar serum zinc dengan kadar serum IgE, meskipun secara statistik tidak bermakna ($r : -0,146$, $p : 0,195$). Hal ini mungkin dipengaruhi oleh jumlah individu yang memiliki riwayat atopi sebanyak 49 (61,25 %), sehingga mempengaruhi rerata kadar serum IgE sebagai marker atopi pada subyek penelitian ini.

Kelemahan penelitian ini adalah desain penelitian belah lintang tidak menjawab kausalitas hasil pengukuran variabel penelitian. Dibutuhkan jumlah sampel yang banyak untuk memahami sebab dan

konsekuensi kadar zinc yang rendah pada penderita obes. Pada penelitian ini tidak semua subyek menunjukkan klinis atopi sehingga mempengaruhi hasil pemeriksaan laboratorium.

SIMPULAN

Tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar leptin, zinc, dan IgE pada anak obesitas yang diperiksa. Penelitian ke depan lebih difokuskan untuk memeriksa penyebab kadar zinc yang rendah dan korelasi antara kadar zinc yang rendah dengan manifestasi atopi pada penderita obesitas. Perlu penelitian lebih lanjut untuk membedakan respon imun pada kejadian atopi antara penderita obesitas dengan normal.

Ucapan terima kasih

Penelitian ini mendapatkan dana dari Proyek Risbin Iptekdok 2013 dengan No.SK HK.02.04/I.1/1088/2013, No.DIPA 024.11.1.416151/2013. Pada kesempatan ini kami menyampaikan terimakasih kepada Badan Penelitian dan Pengembangan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Laboratorium GAKY FK UNDIP, dan seluruh pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kral JG. Morbidity of severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;8:1039-61.
2. Eldin LB, Algamil HA, El-Dory GF, Rashad M, El-Arab SE, Allella NAA, et al. Relation between obesity, lipid profile, leptin and atopic disorders in children. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 6(1) : 27-34.
3. Apandi PR, Setiabudiawan B, Sukadi A. Correlation between obesity with atopy and family history of atopy in children. *Paediatrica Indonesiana.* 2011;51:227-33
4. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;174:3137-42
5. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klismis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *Clin Endoc Metab.* 2001;86:4434-9
6. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Association between Obesity and Atopy in Adults. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;153:372-7.
7. Visness CM, Kaufman JS, Liu, London SJ, Daniels JL, Yeatts B, Siega-Riz M. Association of obesity with age and allergy symptoms in children and adolescents: results from NHANES 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:11639
8. Marreiro D, Fisberg M, Cozzolino S. Zinc Nutritional Status in Obesitas Children and Adolescents. *Biological Trace Element Reseach.* 2002;107-22
9. Barlow SE, The Expert Committee. Expert committee recommendation regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007;120:S164-92.
10. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol.* 2005;174:3137-42.

11. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klismis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *Clin Endoc Metab.* 2001;86:4434-9.
12. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2001;344:30-7
13. Viera VJ, Ronan AM, Windt MR, Tagliaferro AR. Elevated atopy in healthy obesitas women. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:504-9
14. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. Trace element in obesitas Turkish children. *Biol Trace Elem Res.* 2011;143:188-195
15. Marreiro D, Fisberg M, Cozzolino S. Zinc Nutritional Status in Obesitas Children and Adolescents. *Biological Trace Element Reseach.* 2002;107-22
16. Maret W, Sandstead HH. Zinc Requirements And The Risks And Benefits Of Zinc Supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20:3-18.
17. Chen MD, Song YM, Lin PY. Zinc may be a mediator of leptin production in humans. *Life Science.* 2000; 66:2143-9.
18. Morgan et al. Correlation between zinc and immunoglobulin E. *Journal of Inflammation* 2011, 8:36