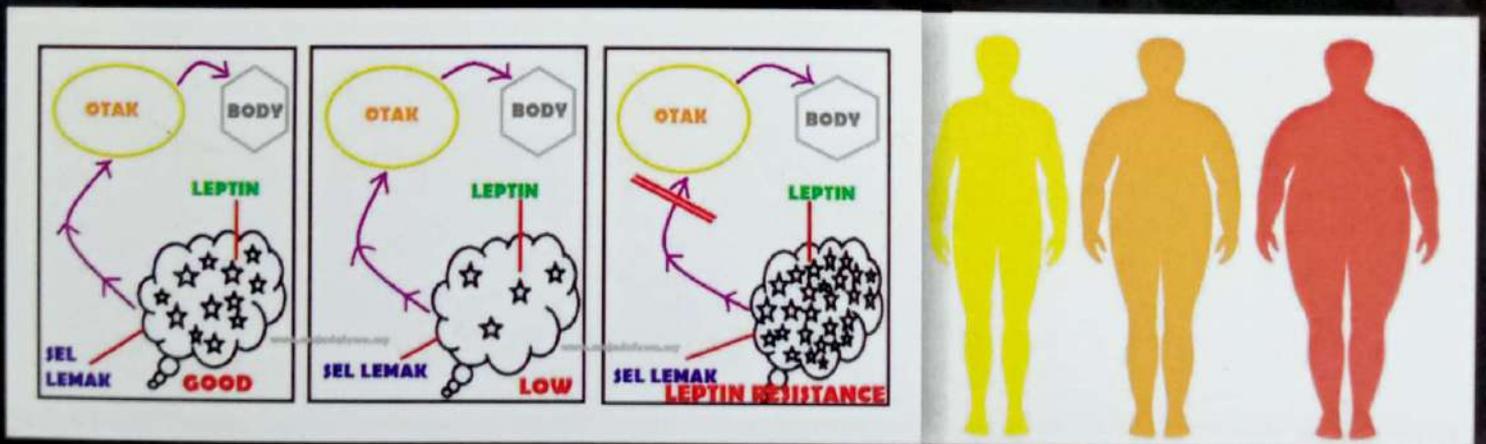




LEPTIN

Dengan Berbagai Perannya

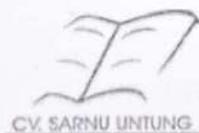


YULINA DWI HASTUTY SKep.Ners. M.Biomed

BUKU SAKU

LEPTIN DENGAN BERBAGAI PERANNYA

**DISUSUN OLEH:
YULINA DWI HASTUTY SKep. Ners. M.BIOMED**



Penerbit CV. SARNU UNTUNG

LEPTIN DENGAN BERBAGAI PERANNYA

Penulis:

YULINA DWI HASTUTY SKep. Ners. M.BIOMED

ISBN : 978-602-5650-49-9

Editor:

dr. Nora Maulina, M.Biomed

Penterjemah:

DR. Evi Irianti SKM, M.Kes

Desain cover dan tata letak:

Yahya Abdulloh

Penerbit:

CV. Sarnu Untung

Redaksi:

Jalan R.Suprpto, Gg.Pringgondani, RT 07, RW 21,

Purwodadi-Grobogan, Jawa Tengah, 58111

No. HP 085726280111

Email: ntoeng87@yahoo.co.id

(Anggota IKAPI) (No. 146/JTE/2015)

Cetakan pertama, September 2019

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara

Apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala limpahan karunia- Nya sehingga Buku Saku dengan topik “Leptin dengan Berbagai Perannya” telah berhasil penulis selesaikan.

Ini adalah buku saku pertama yang penulis susun dari beberapa teori dan hasil penelitian tentang Leptin yang penulis kumpulkan.

Penulis berharap Buku Saku yang penulis susun ini dapat digunakan untuk mempermudah pemahaman mengenai hal-hal yang berkaitan dengan Leptin.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih, semoga buku ini bisa bermanfaat buat kita semua.

Medan, September 2019

Penulis

DAFTAR ISI

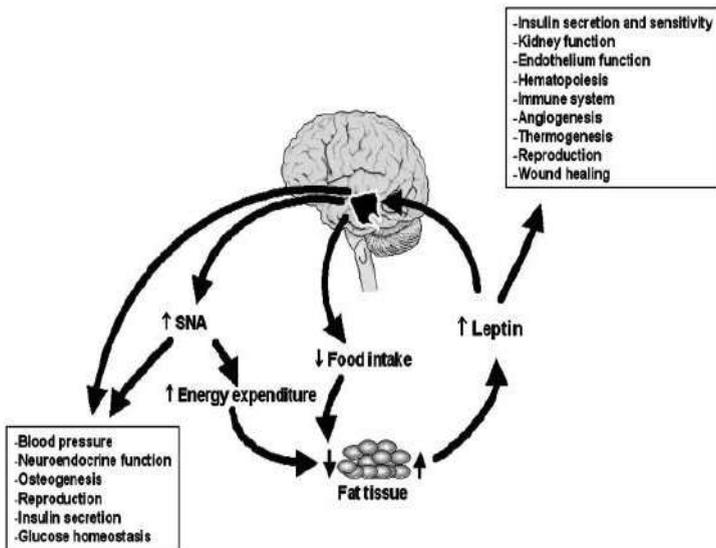
	Hal
Kata Pengantar.....	ii
Daftar Isi.....	iii
1. Leptin dan Fungsinya.....	1
2. Struktur Leptin.....	3
3. Reseptor dan Pensinyalan Leptin.....	4
4. Relevansi Leptin pada Obesitas.....	12
5. Teori Resistensi Leptin.....	14
A. Mutasi Genetik.....	17
B. Limited Tissue Acces.....	17
C. Self Regulation.....	18
D. Mekanisme Seluler.....	19
E. Sirkulasi.....	22
6. Regulasi Produksi Leptin.....	23
7. Peran Biologi Leptis.....	27
A. Fungsi Reproduksi.....	27
B. Pengembangan Tulang.....	29
C. Imunitas.....	29
D. Angiogenesis dan Perbaikan Luka.....	30
E. Lipolisis.....	31
8. Leptin dan Sistem Syaraf Simpatis.....	33
1. Efek Simpatis Leptin.....	33
2. Efek Simpatis Leptin pada Obesitas.....	36
9. Regulasi Tekanan Darah.....	38
1. Efek Pressor Leptin.....	38
2. Efek Depressor Leptin.....	41
3. Hiperleptinemia, Resistensi Leptin dan Hipertensi	43
4. Peran Melanocortin SSP dalam Memediasi Efek Leptin pada Tekanan Darah	45
5. Pertimbangan Pengobatan yang Di Berikan.....	47
10. Daftar Pustaka.....	49

LEPTIN DAN FUNGSINYA

Leptin berasal dari kata 'leptos' (bahasa Yunani) yang artinya kurus (Martin, 2008), ditemukan tahun 1994 pada tikus obesitas (gen ob/ob) (Friedman, 1997). Leptin merupakan suatu peptide dengan berat 16 kD yang dihasilkan sebagian besar oleh jaringan adipose yang berperan sebagai regulator utama dalam pengaturan keseimbangan energi dan berat badan (Friedman, 1997). Pada umumnya leptin berperan sebagai penghambat rasa lapar serta meningkatkan metabolisme energi. Leptin akan meningkatkan signal percadangan lemak dengan didahului penurunan asupan makanan (Friedman & Halaas, 1998). Fungsi utama dari leptin adalah sebagai penyedia sinyal simpanan energi yang ada dalam tubuh pada sistem saraf pusat sehingga otak mampu melakukan penyesuaian yang dibutuhkan dalam hal penyeimbangan asupan energi dan pengeluaran (Friedman & Halaas, 1998; Enriori, 2006). Kadar leptin akan turun dalam 12 jam setelah terjadinya kelaparan atau selama puasa dan meningkat setelah mengkonsumsi banyak makanan selama beberapa hari (Klein & Romijn, 2008).

Kadar leptin pada obesitas secara signifikan lebih tinggikan konsentrasinya dalam sirkulasi bersifat paralel terhadap persentase lemak tubuh, indeks massa tubuh, dan berat lemak tubuh total (Considine, 1996), Sebagai kontrol terhadap keseimbangan energi pada manusia, leptin merupakan hormone anti obesitas yang didasarkan pada hipotesis bahwa leptin dengan kadar yang tinggi akan dapat mencegah terjadinya obesitas (Bravo et al, 2006). Sangat disayangkan, meskipun sebagian besar

individu yang obesitas memiliki kadar leptin yang tinggi, tetapi tidak merangsang hilangnya massa lemak tubuh sesuai dengan yang diharapkan (Myers, 2008; Oswal, 2010). Hal ini dimungkinkan terjadi akibat gangguan transportasi leptin pada otak atau menurunnya respon sensitivitas terhadap aksi leptin sehingga kekurangan leptin terjadi di hipotalamus pada individu dengan obesitas meskipun produksi leptin meningkat (Fruchbeck, 2001; Martin, 2008). Selain berfungsi dalam pengaturan nafsu makan, berat badan dan thermogenesis, leptin juga berpengaruh terhadap sejumlah besar fungsi biologis seperti reproduksi, tekanan darah, metabolisme glukosa dan lipid, sintesis insulin, glukokortikoid dan proliferasi limfosit CD4+, sekresi sitokin, fagositosis, dan transmisi sinaps melalui modulasi pada aktivasi sistem syaraf simpatis (SNA) gambar 1. (Matarese, 2002; Rahmouni, 2004; Correia, 2008)



Gambar 1. Rute leptin dalam regulasi berat badan dan fungsi biologis lainnya (Rahmouni, 2004)

STRUKTUR LEPTIN

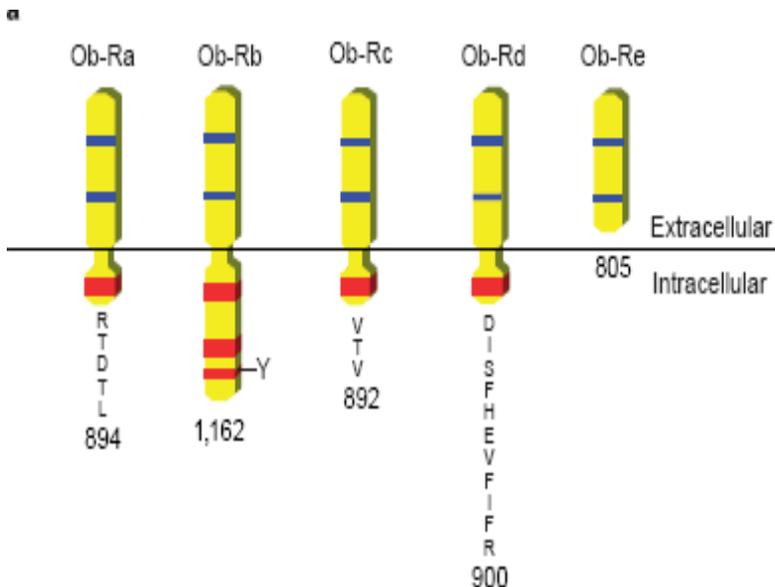
Struktur yang ditunjukkan oleh leptin sama dengan anggota keluarga sitokin rantai panjang heliks. Protein ini mempunyai panjang molekul dengan dimensi sekitar $2.0 \times 2.5 \times 4.5$ nm. Terdiri dari 4 anti parallel α heliks, yang dihubungkan oleh satu lengkung pendek yang tersusun pada ikatan helik left-handed dan 2 jalur crossover panjang, yang formasinya dibalut oleh dua lapisan. Sudut yang terdapat antara 2 lapisan ini $\pm 20^\circ$. Sekuensi asam amino 167 leptin terdiri dari dua residu sistein yakni sistein 96 dan sistein 146 yang mana ikatan disulfide terletak antara C-terminus dan mengawali satu lengkungan. Ikatan ini penting untuk struktur pelipatan dan ikatan reseptor. Mutasi pada salah satu residu sistein akan mengakibatkan protein tidak berfungsi. Sintesis dan pengaturan fragmen peptide didasarkan pada protein OB yang menunjukkan bahwa aktivitas leptin terlokalisasi, sebagian pada region terminal carboxyl pada daerah antara residu 106 dan 167 (Fruhbeck, 2001)

Produksi leptin terutama oleh sel adipose dan di sekresikan ke aliran darah (Fruhbeck, 1998; Flier, 2006), beberapa jaringan seperti plasenta (Hoggard, 1997), Stomach (Hans, 2005), epitel mammae (Lin, 2005), selain sel adipose, otak dan otot juga mampu memproduksi leptin (Fruhbeck, 2001).

RESEPTOR DAN PENSINYALAN LEPTIN

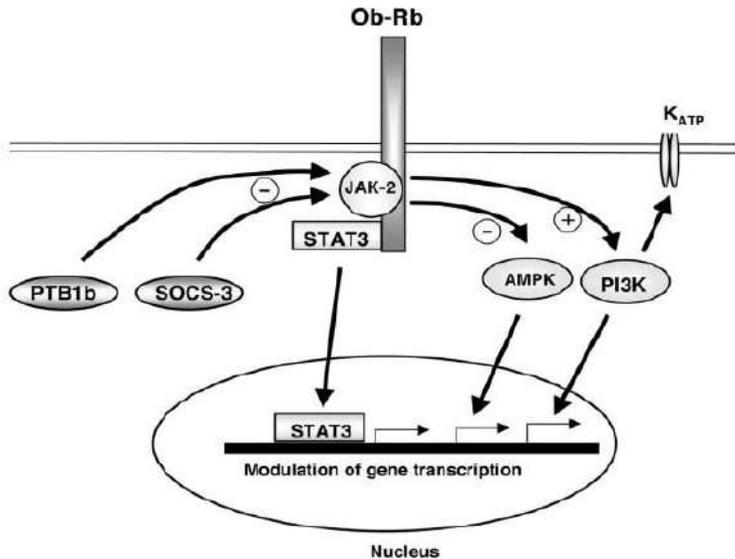
Reseptor leptin (ObR) diisolasi pertama kali dari plexus choroid melalui strategi expression cloning (Tartaglia, 1997). Reseptor leptin adalah hasil atau produk dari gen *lepr*, merupakan proteindengan membran tunggal dan struktur yang memiliki kesamaan dengan keluarga reseptor sitokin kelas I (Friedman, 1998). Reseptor leptin (ObR) mempunyai enam isoform dengan domain intraseluler yang khas (Bravo, 2006). Isoform-isoform ini diklasifikasikan berdasarkan panjang domain intraseluler menjadi pendek atau panjang (Tartaglia, 1997) struktur reseptor leptin dapat dilihat pada gambar 2. isoform ObRb panjang dipercaya menjadi bentuk pensinyalan primer dari reseptor sedangkan Isoform pendek (ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe dan ObRf) memiliki kapasitas pensinyalan yang terbatas (Tartaglia, 1997; Harvey & Ashford, 2003;Oswal,2010).

Gen *lepr* diekspresikan terutama di adipose dan paru, ekspresi menengah dijumpai di ginjal dan relative sedikit di jaringan seperti hati, jantung, limfe, otak dan otot. (Hoggard et al, 1997) ObRa dan ObRc diekspresikan pada kadar tinggi di mikrovena serebri yang berada pada sawar darah otak dan berperan penting terhadap transpor leptin ke dalam susunan saraf pusat.



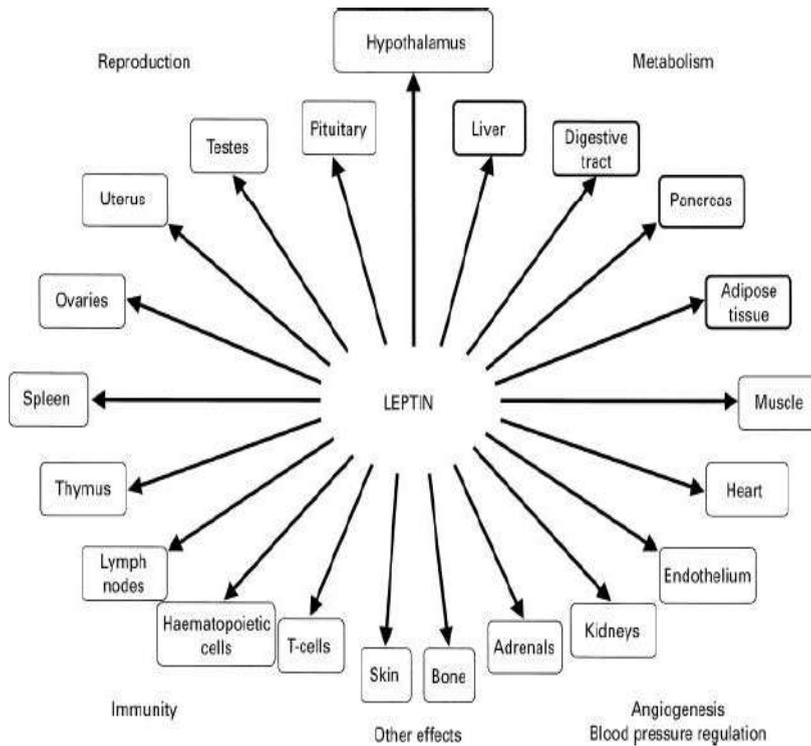
Gambar 2. Struktur reseptor leptin bentuk panjang dan pendek (ObR) (Friedman, 1997)

Varian panjang ObRb diekspresikan pada sistem organ kecil seperti kelenjar adrenal, jantung dan ginjal sedangkan domain ekstraseluler reseptor leptin dan varian pendek ObRa sudah terdeteksi pada beberapa jaringan perifer (Hoggard et al, 1997; Shilpa et al, 2011). Varian panjang memiliki peran dalam mengaktivasi janus kinase (golongan tirosin kinase) yang bertujuan untuk meningkatkan transkripsi melalui aktivasi STAT3, P13K serta penghambatan pada AMPK. ObRa dan ObRb dapat menstimulasi AMPK yang dapat terlihat pada induksi hipertropi, SOCS-3 dan PTB1b telah diidentifikasi sebagai regulator negative signal leptin. Hal ini bisa di lihat pada gambar 3 (Rahmouni, 2005; Shilpa et al, 2011).



Gambar 3. Reseptor leptin dan pensinyalannya (Rahmouni, 2005)

Ob-R yang dipresentasikan pada organ memperlihatkan efek biologi leptin di jaringan ekstraneural dan terlibat dalam berbagai fungsi (gambar 4) antara lain dalam hal metabolime, penyimpanan energy dan pencernaan seperti abdomen, pancreas, usus kecil, kolon, liver, jaringan adipose dan otot skletal. Ob-R yang diekspresikan pada organ reproduksi seperti uterus, ovarium dan testes (Popovic, 2002). Ob-R juga didapati pada jaringan yang terkait dengan imunitas seperti kelenjar lymph, timus, limpa, sel T dan sel haemotopoetic (Procaccini, 2009). Lokasi yang lain meliputi ginjal, adrenal, endotelium dan jantung yang terlibat pada angiogenesis dan regulasi tekanan darah (Hausman, 2004; Fruhbeck, 2001)



Gambar 4. Lokasi dan fungsi reseptor leptin pada efek perifer (Fruhbeck, 2001)

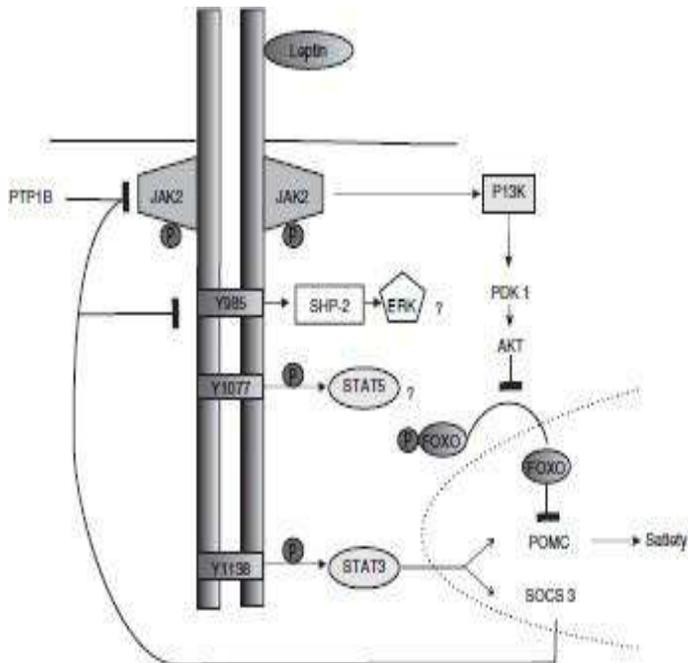
Transport leptin akan terganggu pada tikus yang mengalami kekurangan ObR dan tikus dengan obesitas yang diinduksi diet. Gangguan transport ini diprediksi berasal dari saturasi transporter leptin karena tingginya kadar leptin endogen pada tikus tersebut. Saturasi transporter leptin sudah diidentifikasi pada endotel kapiler otak manusia dan hewan (Friedman 1998).

Tempat utama pensinyalan leptin adalah Nukleus Arkuata (ARC) yang berada di hipotalamus dan ARC menyampaikan transduksi sinyal dari perifer ke dalam respon neuronal.

Penyampaian sinyal intraseluler dari reseptor bentuk panjang (ObRb) melibatkan jalur JAK-STAT seperti halnya sebagian besar sitokin. Reseptor bentuk pendek (ObRa, c,d,e) kemungkinan berperan sebagai transporter dan *molecular sink* bagi katabolisme leptin dan sebagian tidak mampu memberikan sinyal ke dalam sel (Matarese, 2002). Ekspresi membran ObRb sebagian pengaturannya oleh protein Ob-R. Berkurangnya ObRb fungsional bertanggung jawab terhadap obesitas dan sindrom metabolik yang diamati pada tikus model db/db (Oswal, 2010).

Aktivasi terhadap ObRb menginisiasi suatu jalur transduksi sinyal bertahap, kekurangan salah satunya akan berperan penting dalam menyebabkan resistensi leptin. Jalur *transducer* JAK/STAT (*Janus kinases/signal transducers and activators of transcription*) adalah bagian penting dari pensinyalan. Dimana diketahui ObRb tidak mempunyai aktivitas tirosin kinase intrinsik sehingga harus melibatkan *cytoplasmic kinase* terutama JAK2, yang selanjutnya memfosforilasi sejumlah residu tirosin pada domain intraseluler. Meskipun mekanisme yang pasti dari aktivasi dan pensinyalan JAK2 belum dapat dijelaskan secara rinci, namun ada beberapa bukti yang dapat mendukung bahwa ikatan leptin dapat memicu agregasi ObRb menjadi oligomers dan berikatan dengan molekul JAK2, sehingga autofosforilasi dimungkinkan terjadi. Kemungkinan ada tiga residu tirosin yang tersimpan pada domain intraseluler yang terfosforilasi dan ikut serta pada pensinyalan yaitu Y985, Y1138, dan Y1077. Tempat ikatan yang sangat spesifik untuk SRC homologi 2 (SH2) yang mengandung protein telah disediakan oleh domain yang terfosforilasi seperti halnya STATs yang

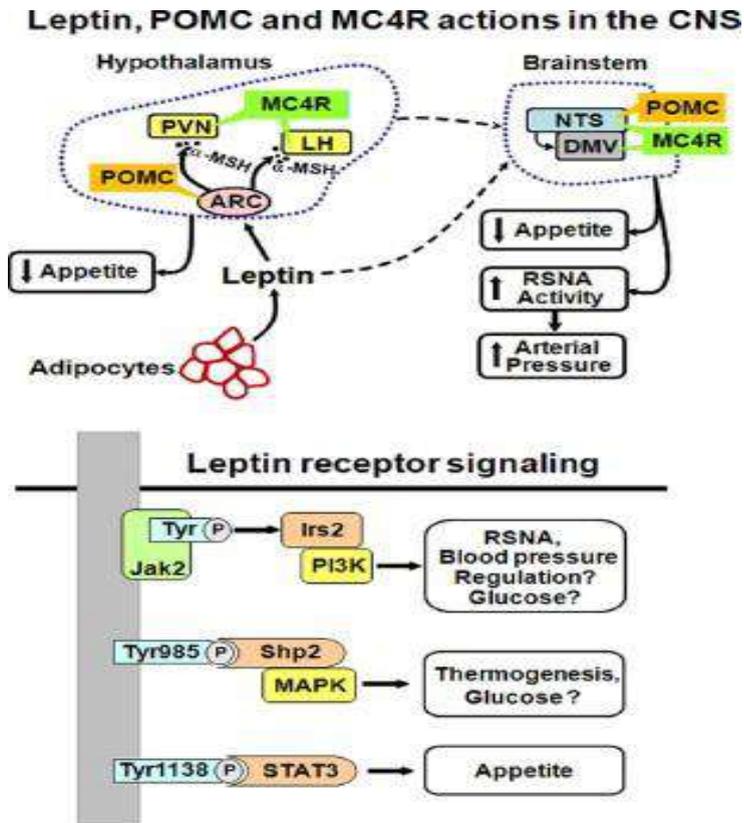
diaktivasi dan ditranslokasikan ke dalam nukleus dan bertindak seperti faktor transkripsi. STAT3, diketahui penting untuk keseimbangan energi, dan setelah berikatan dengan ObR menjadi substrat bagi reseptor JAKs dan selanjutnya berdisosiasi dari reseptor sebelum membentuk dimer aktif seperti yang terlihat pada gambar 5 (Oswal, 2010).



Gambar 5. Jalur utama pensinyalan leptin (Sumber : Oswal, 2010)

Mekanisme sinyal leptin-melanocortin dalam meregulasi appetite, keseimbangan energy dan tekanan darah pada Sistem Syaraf Pusat telah di kemukakan oleh Hall et all (2010), tiga jalur

utama yang diaktifkan antara lain JAK-2 (Irs2-P13K), Shp2-MAPK dan STAT3 yang bisa dilihat pada gambar 6.



Gambar 6. Jalur sinyal intaseluler leptin-melanocortin dalam meregulasi appetite,energy expenditure dan tekanan darah. (Hall et al 2010)

(1). P13K yang diaktifkan oleh IRS-2 memiliki peran pada RSNA, tekanan darah dan dipertimbangkan perannya pada regulasi dan glukosa. Aktivasi jalur IRS2-P13K diperkirakan hanya berperan kecil dalam memediasi efek leptin pada keseimbangan energy karena tikus dengan IRS2 yang sudah dihapus diseluruh otak

mempunyai berat badan yang normal atau hanya mengalami obesitas ringan, namun blockade farmakologi P13K hampir sepenuhnya menghilangkan efek akut leptin pada RSNA. Hal ini memperlihatkan bahwa jalur IRS2-P13K tampaknya penting terhadap peningkatan RSNA yang diperantarai leptin. (2). Jalur MAPK diaktivasi oleh Shp2 yang di rekrut oleh Tyr 985 berperan pada termogenesis dan kemungkinan pada glukosa. Peninggian fenotip yang meliputi obesitas, resistensi insulin dan beberapa karakteristik sindrom metabolic diakibatkan oleh delesi selektif Shp2 pada neuron otak depan. Delesi Shp2 pada otak depan dapat menyebabkan obesitas melalui termogenesis dan kecepatan metabolic, hal ini dapat terlihat pada tikus mutan yang tidak mengalami hiperpagia (3). Perekrutan STAT3 ke kompleks ObR-JAK2 untuk signal appetite dilakukan oleh Tyr 1138. Terjadinya hiperpagia dan hilangnya penekanan appetite yang diperantarai leptin di sebabkan oleh delesi pada neuron spesifik STAT3, beberapa studi telah dilakukan namun hingga kini kajian tentang peran signal STAT3 pada peningkatan RSNA dan tekanan darah belum diteliti sepenuhnya. (Hall et al, 2010).

RELEVANSI LEPTIN PADA OBESITAS

Hanya sedikit kasus defisiensi leptin congenital atau mutasi Ob-R yang dihubungkan dengan obesitas berat dengan onset yang cepat, hal ini berdasarkan data yang ada. Pada manusia dilaporkan pertama kali mutasi ob pada anak-anak dari keluarga Pakistan yang bersaudara. Delesi nukleotida single guanine pada kodon 133 mengacu pada mutasi frameshift dan sintesis protein Ob yang truncated (pendek) dialami oleh 1 anak. Setelah dilakukan pemberian terapi metionil leptin recombinan dihasilkan penurunan berat badan yang bertahan dan perubahan metabolic yang meningkat. Stroberi et al juga telah mengidentifikasi 3 anggota keluarga Turki yang mengalami mutasi missense homozygote pada gen leptin (cytosine-thymin pada kodon 105, yang berperan penting dalam perubahan arginin-tryptopan pada protein yang matur), menghasilkan konsentrasi plasma leptin yang rendah. Terjadinya obesitas yang berat dengan onset yang cepat dengan konsentrasi leptin yang sangat rendah disebabkan oleh mutasi gen Ob yang terdapat pada manusia, meskipun massa lemaknya tinggi yang ditandai dengan terjadinya hiperpagia, hiperinsulinemia, hipogonad hipotalamus, tone simpatis yang menurun dan disfungsi system imun (Fruhbeck, 2001)

Mutasi Ob-R secara ekstrim jarang terjadi pada manusia. Clement et al menggambarkan keluarga kabilian yang bersaudara dimana 3 saudara perempuannya meninggal dikarenakan obesitas dan hal ini adalah homozigot, dimana mutasi pada Ob-R terjadi pada splice site. Ob-R yang pendek pada transmembran

dan intrasel dapat dihasilkan melalui pemberian donor splice pada exon 16 (fruhbeck, 2001). Ikatan dengan leptin dapat terjadi oleh Sirkulasi Ob-R mutan dengan konsentrasi yang tinggi tetapi tidak berfungsi dalam pensinyalan (Kim, 2003). Telah diidentifikasi beberapa polimorfisme pada gen Ob-R menyebabkan perubahan pada ikatan atau aktifitas pensinyalan dari reseptor (Wauters, 2001; Shintani, 2002).

Pada pasien yang obesitas telah ditemukan Konsentrasi leptin yang tinggi dan konsentrasi serum leptin secara signifikan berkorelasi dengan ukuran obesitas seperti Body Mass Index (BMI) atau persentasi lemak tubuh (Almeida, 2006). Hampir dua kali lipat konsentrasi leptin yang tinggi telah ditemukan pada wanita. Observasi Hiperleptinemia pada individu yang obes telah dilakukan dan diinterpretasi sebagai penurunan sensitifitas efek fisiologi leptin terutama untuk menyeimbangkan konsentrasi leptin yang tinggi disirkulasi (Pinilla, 1999; Kratzsch, 2002). Kadar leptin pada obesitas visceral dan non visceral tidak berbeda nyata yang mengindikasikan bahwa leptin lebih terkait dengan akumulasi lemak ditubuh dan bukan pada region dimana lemak berada (Hastuty YD dkk, 2013).

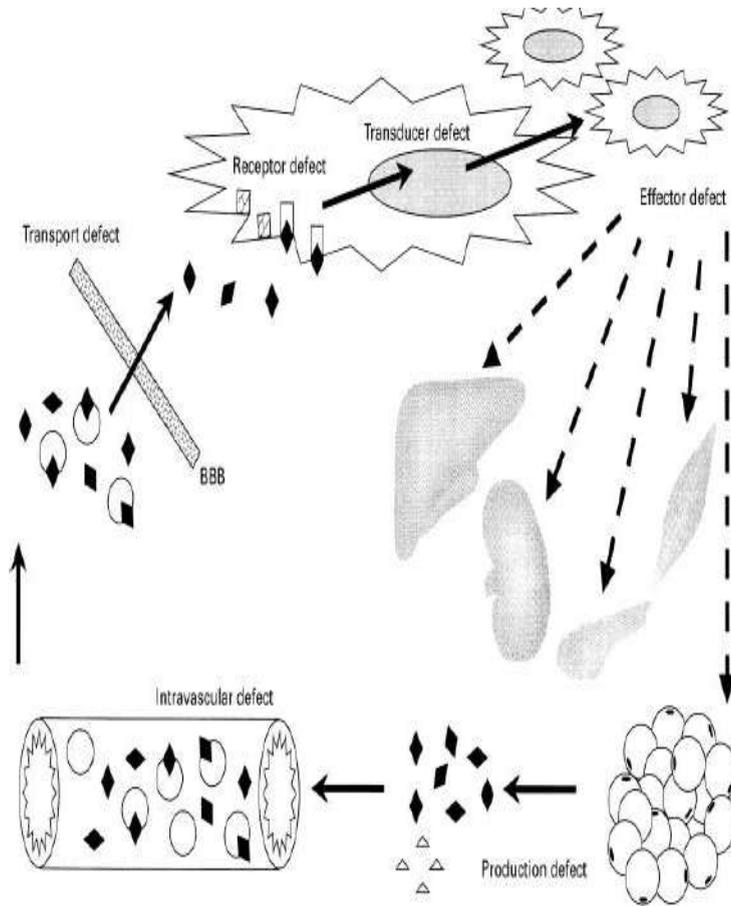
TEORI RESISTENSI LEPTIN

Terjadinya resistensi leptin melibatkan beberapa level pada jalur signal leptin, hal ini telah dijabarkan oleh Fruhbeck. Insensitivitas leptin kemungkinan hasil dari produksi yang kurang sempurna, terutama sintesis yang in aktif atau kemampuan yang rendah dari bentuk leptin (Brown, 2000), atau bisa juga karena adanya kerusakan pada intravascular (Hausman, 2004; Korda, 2008). Leptin yang bebas disirkulasi berikatan dengan protein lainnya, hal ini terjadi pada hewan juga manusia (Kratzsch, 2002). Pada manusia lebih dominan sirkulasi leptin berikatan secara kompetitif, sedikitnya 3 makro molekul serum dengan berat molekul sekitar 85, 176 dan 240 kDa yang dapat memodulasi bioaktif dan bioavailability ligan terhadap jaringan target (Landt, 2000). Kebanyakan leptin dalam bentuk terikat didapati pada individu yang kurus dengan simpanan jaringan adiposa yang relative rendah dimana proporsi leptin yang bebas meningkat dalam serum subjek yang obesitas (Kratzsch, 2002).

Leptin yang bebas dapat memiliki kecepatan turn over yang lebih karena pembelahan proteolitik atau meningkatnya klirens, hipotesa ini didukung oleh observasi bahwa waktu paruh injeksi leptin rekombinan yang diberikan kepada tikus ob/ob lebih pendek dibandingkan dengan tikus normal. Pada kondisi selama puasa konsentrasi leptin yang bebas mengalami penurunan, dimana hal ini menjadi lebih berat pada subjek yang kurus dibandingkan dengan subjek yang obesitas (Fruhbeck, 2006). Total leptin yang bebas antara protein yang berikatan disirkulasi dengan leptin yang bebas tidaklah konstan tetapi dinamis dan

bahwa keseimbangan ini bisa menimbulkan efek pada ranah metabolic (Kratzsch, 2002, Oswal, 2010), terutama untuk jalur penting ikatan protein pada transport atau peningkatan ligan yang telah ditunjukkan oleh beberapa member dari sitokin. Untuk beberapa sitokin dan factor pertumbuhan haematopoitik , terdapat hubungan dengan aktifitas ligan yang menyebabkan peningkatan ikatan protein karena adanya modifikasi biokimia (Landt, 2000: Fruhbeck, 2001). fenomena ini memberikan penjelasan yang mungkin untuk resistensi leptin yang nyata dalam konteks peningkartan leptin yang bebas ((Kratzsch, 2002).

Penjelasan lebih lanjut tentang insensitifitas leptin telah diamati pada kebanyakan individu yang obes, yaitu adanya gangguan transport pada sawar darah otak (Martin, 2008). Meskipun mempunyai 4 kali lipat konsentrasi leptin serum yang meningkat, subjek yang obes memperlihatkan peningkatan yang rendah pada konsentrasi cairan serebrospinal (Oswal, 2010). Hiperleptinemia dan efisiensi yang berkurang pada pengiriman leptin otak selama individu obes dapat menghasilkan resistensi leptin yang nyata (Ren, 2004). Respon yang kurang terhadap leptin pada level sel target hingga mutant reseptor atau defisiensi pada jalur signal intrasel memungkinkan terjadinya insensitifitas leptin (Brown, 2000: Kim, 2003: Rahmouni, 2004). Hal lain yang bisa menyebabkan insensitifitas leptin dapat timbul dari kerusakan pada transducer (Hakansson, 2000) dan system efektor (gambar 7).



Gambar 7. lokasi potensial kerusakan leptin yang berhubungan dengan hiperleptinemia

Spekulasi sementara untuk resistensi leptin, bahwa jaringan yang berbeda bisa menunjukkan ambang konsentrasi yang berbeda (Fruhbeck, 2001).

Dalam konteks obesitas dan penyakit, kondisi biomolekuler tubuh yang menjadi sebab terjadinya penurunan sensitivitas kerja leptin atau peningkatan produksi leptin mengakibatkan respon

yang tidak adekuat disebut defisiensi leptin relatif. Berdasarkan pengamatan bahwa hampir sebagian individu yang obesitas tidak berada dalam kondisi defisiensi leptin bahkan cenderung memiliki konsentrasi leptin serum yang meningkat, hal ini menjadi pendukung terhadap konsep ini (Martin, 2008). Beberapa mekanisme untuk terjadinya resistensi leptin yang dikemukakan oleh Martin antara lain:

A. Mutasi genetik

Resistensi leptin dapat diturunkan. Berdasarkan hukum pensinyalan umpan balik (feed back), mutasi gen ob dapat mengakibatkan produksi leptin namun tidak efektif terhadap pensinyalan hingga akhirnya terjadi hiperleptinemia dan resistensi leptin. Hal yang sama juga bisa terjadi pada mutasi reseptor leptin. Tikus dengan diabetes (db/db) dan tikus Zucker (fa/fa) mengalami gangguan reseptor leptin sehingga menyebabkan hiperleptinemia dan resistensi leptin (Galic et al ,2010).

B. Limited Tissue Acces

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa sawar darah otak adalah lokasi penting untuk terjadinya resistensi leptin. Memiliki berat molekul 16 kDa, ukuran leptin terlalu besar untuk bisa melewati difusi transmembran dan ditransport melalui sistem transport saturasi ke dalam otak (Friedman, 1998). Meskipun leptin secara luas ditransport melalui Sistem syaraf pusat, yaitu hipotalamus ARC. Telah diidentifikasi beberapa faktor yang dapat mempengaruhi kecepatan transport leptin ke dalam SSP. Satu

diantaranya adalah stimulasi α -adrenergik dapat mengakibatkan peningkatan aktivitas dari transporter, yang dipengaruhi oleh hipertrigliserida. Pada kondisi kelaparan yang lama biasanya terjadi hipertrigliseridemia. Dugaan yang muncul bahwa kemampuan trigliserida dalam menghambat transport leptin merupakan sebagian dari mekanisme perlawanan terhadap perbaikan sinyal anoreksia selama periode kekurangan makanan. Pada sisi lain, hipertrigliseridemia juga terkait dengan obesitas dan sebagian bertanggung jawab terhadap gangguan transport leptin yang telah diamati pada individu obesitas dan hal ini menjelaskan keadaan resistensi leptin perifer (Oswal, 2010).

Pada obesitas perbandingan leptin dalam cairan serebrospinal terhadap konsentrasi leptin serum menurun dibandingkan dengan orang normal. Kemampuan dalam mentranspor leptin melewati sawar darah otak menentukan terhadap sensitivitas leptin. Trigliserida menyebabkan resistensi leptin pada sawar darah otak. (Oswal, 2010).

C. Self Regulation

Seperti halnya jalur sinyal biologi lainnya, down regulasi reseptor bisa meningkatkan resistensi leptin patologis dan leptin terlihat meregulasi reseptor dan sinyalnya sendiri. Pada hewan pengerat telah diobservasi pengurangan ekspresi reseptor leptin hipotalamus dan signal leptin dengan penyesuaian usia, diet dan obesitas. Adanya penurunan ekspresi leptin menunjukkan hasil langsung dari meningkatnya leptin sentral. Hasil ini didukung dengan adanya model hewan pengerat yang mengalami peningkatan dari leptin kronik sebagai hasil dari overekspresi

transgene yang membuat ekspresi reseptor leptin menurun di hipotalamus dan level protein yang dapat menghambat sinyal leptin. Karena itu obesitas dapat meningkatkan hiperleptinemia yang mana pada akhirnya meningkatkan resistensi leptin (Martin et al, 2008).

D. Mekanisme Seluler

Jalur fosforilasi Janus Kinase 2 (JAK2)- *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) memperantarai sinyal transduksi leptin intraseluler. Pada tikus *diet induced obesity* (DIO), Pemberian leptin sentral mengembalikan sebagian aktivasi STAT3, meskipun aktivasi STAT3 berkurang setelah pemberian leptin perifer. Fosforilasi STAT3 pada nukleus arkuata hipotalamus resisten selektif pada tikus dengan DIO, yang menunjukkan adanya peningkatan ekspresi *suppressor of cytokine signaling* (SOCS3) (Oswal, 2010).

Jalur JAK/STAT mengalami regulasi umpan balik oleh protein SOCS. Pensinyalan leptin yang melalui Y1138 dan STAT3 menginduksi ekspresi mRNA SOCS3 yang ada di hipotalamus, dengan melakukan penghambatan terhadap fosforilasi dan aktivasi JAK2 dan Y985. Salah satu mekanisme yang diajukan untuk resistensi leptin adalah kelebihan ekspresi dan aktivasi SOCS3 (Oswal 2010). Defisiensi SOCS-3 otak atau SOCS-3 haploinsufisiensi dapat meningkatkan sensitivitas leptin dan melindungi tikus terhadap perkembangan obesitas yang diakibatkan diet tinggi lemak. SOCS-3 muncul sebagai mekanisme penting resistensi leptin, hal ini memperlihatkan bahwa penargetan pada sistem ini mungkin menawarkan

pendekatan terapi baru untuk pengobatan terhadap obesitas dan penyakit yang terkait (Rahmouni et al, 2004).

Molekul yang menjadi penghambat lainnya yaitu protein *tyrosine phosphatase* (PTP)-1B juga memiliki peran pada pengaturan pensinyalan reseptor leptin. PTP1B mendefosforilasi kinase yang dihubungkan melalui reseptor leptin, JAK2, dan pada tikus yang mengalami defisiensi PTP1B menunjukkan hipersensitivitas leptin. Adanya ekspresi berlebihan PTP1B pada tikus *hypothalamic cell line*, GTI-7, memperlihatkan adanya penurunan *dose-dependent* pada JAK2 endogen dan deposporilasi tirosin STAT3 juga mengakibatkan penurunan akumulasi mRNA SOCS3. Tikus yang mengalami defisiensi leptin dengan kekurangan PTP1B memperlihatkan adanya peningkatan respon efek leptin. Data ini memperlihatkan bahwa PTP1B merupakan salah satu molekul yang penting dalam pembentukan resistensi leptin sentral selain dari STAT3 dan SOCS3. Penghambatan pada jalur ini dianggap sebagai satu target yang potensial untuk digunakan sebagai obat antiobesitas dan menjadi acuan riset kedepan (Rahmouni et al, 2004).

Aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase* (P13K) diperantarai oleh aktivasi insulin receptor substrate (IRS). *Hypothalamus-specific IRS2 knockdown mice*, dimana ekspresi IRS2 pada nukleus arkuata sangat berkurang, memperlihatkan obesitas dan resistensi leptin, hal ini menunjukkan bahwa IRS2 penting bagi transduksi sinyal leptin pada nukleus arkuata. Pembentukan resistensi leptin sentral kemungkinan berhubungan dengan jalur *P13K-phosphodiesterase 3b-cyclic AMP*. Penemuan yang

menunjukkan bahwa pemberian sentral inhibitor P13K memblokir anoreksia yang diinduksi leptin memperlihatkan pentingnya jalur ini (Martin, 2008).

Pada reseptor leptin, SHP2 merupakan suatu regulator positif *protein mitogen-activated* (MAP) kinase (ERK). SHP2 memberikan umpan balik atau *feed back* yang negative dari aktivasi JAK2/STAT3 oleh leptin di hipotalamus. Inhibisi atau penghambatan *hypothalamic AMP-activated protein kinase* (AMPK) diperlukan sebagai efek anoreksigenik leptin karena ekspresi dari AMPK aktif yang memblokir efek induksi leptin. Penemuan terbaru yang menunjukkan bahwa inhibisi aktivitas $\alpha 2$ -AMPK oleh leptin tidak didapati pada hipotalamus medial, arkuata, paraventrikuler tikus DIO memperlihatkan bahwa respon defektif AMPK terhadap leptin kemungkinan memiliki kontribusi pada resistensi kerja leptin terhadap asupan makanan dan keluaran energi dalam keadaan DIO (Hall et al, 2010).

Beberapa tahun ini, *JAK2 interacting protein* telah diidentifikasi sebagai regulator kunci dari sensitivitas leptin. SH2-B berikatan secara simultan terhadap JAK2 dan IRS2, dan mendorong aktivasi jalur P13K yang distimulasi oleh leptin pada sel kultur. Stimulasi Leptin untuk aktivasi JAK2 dan fosforilasi STAT3 juga IRS2 terganggu pada hipotalamus tikus yang mengalami defisiensi SH2-B, dimana ekspresi reseptor leptin bentuk panjang dan SOCS3 tidak berubah. Delesi dari SH2-B dapat mengganggu sensitivitas leptin pada saraf hipotalamus NPY/AgRP. Ekspresi yang berlebihan dari SH2-B melawan kerja *PTP1B-mediated inhibition* dari pensinyalan leptin pada sel kultur

menunjukkan bahwa SH2-B sangat diperlukan dalam memediasi efek leptin (Hall et al, 2010).

E. Sirkulasi

Factor-faktor sirkulasi ekstrasel yang berikatan dengan leptin meningkatkan bioavailability dan bioaktifity seperti SLIP-1 (serum leptin-interacting proteins) sebagai CRP (C-Reactive protein), SLIP-2 sebagai APO J dan SLIP 3-5, bukti yang ada, reseptor leptin soluble ObRe diketahui berikatan dengan leptin di sirkulasi mengurangi konsentrasi dan aktivitas leptin yang bebas. SLIPs digambarkan secara jelas dengan adanya konsentrasi yang lebih besar secara signifikan dibanding reseptor leptin soluble (Martin et al, 2008).

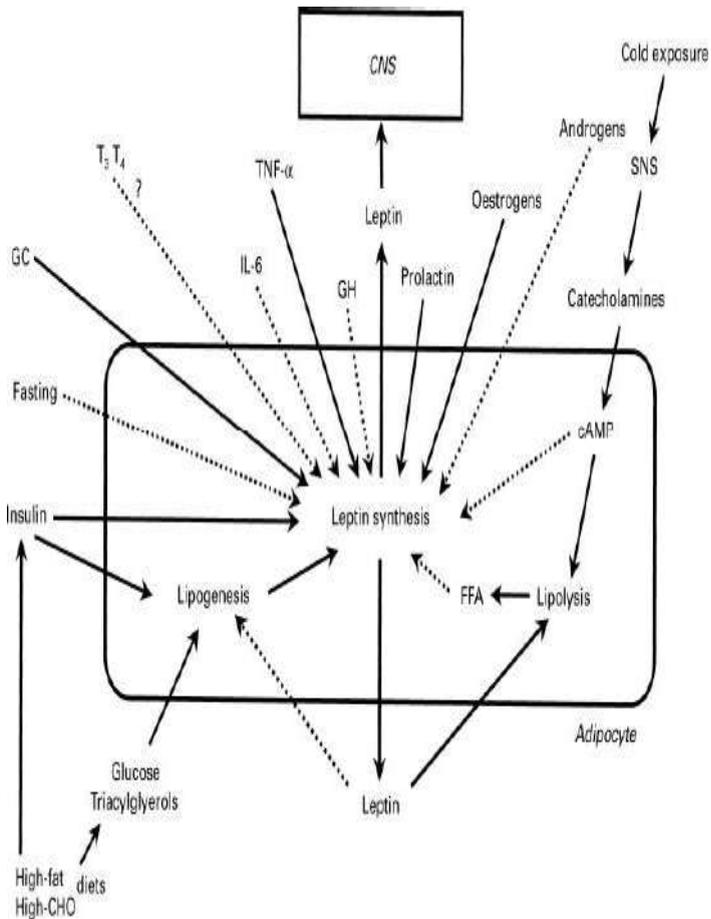
REGULASI PRODUKSI LEPTIN

Jaringan adipose adalah tempat utama penyimpanan dan pelepasan energy dalam respon terhadap perubahan kebutuhan energy pada organisme. Leptin disekresi oleh sel lemak dengan proporsi terhadap penyimpanan lemak tubuh dan menjadi regulator kunci terhadap homeostasis (Friedman, 1998). Regulasi ekspresi gen *Ob* pada jaringan adipose telah dikaji secara ekstensif (Popovic, 2002). Produksi leptin pada jaringan adipose dibawah regulasi nutrisi, hormonal dan neural (tabel 1)

Tabel 1. Regulasi terhadap ekspresi leptin (Fruhbeck, 2001)

Localization	Increase	Decrease
White adipose tissue	Positive energy balance Overfeeding Insulin Glucocorticoids Oestrogens Prolactin Tumour necrosis factor α Infection, sepsis	Negative energy balance Fasting Sympathetic nervous activity Thyroid hormones (?) Androgens Growth hormone Interleukin 6 β -adrenergic agonists, thiazolidinediones
Placenta	Insulin Glucocorticoids Hypoxia Pre-eclampsia	Low gestational weight Nicotine-smoking
Mammary gland		Inhibition of pulsatile LH secretion Prolactin (?)
Gastric fundic mucosa	Refeeding Distension (vagal afferents)	Fasting Cholecystokinin Gastrin
Skeletal muscle	Hexosamine pathway Glucose and lipid infusion	

Puasa menginduksi jatuhnya level mRNA Ob secara cepat, sebaliknya pada pemberian makan berulang, konsentrasi leptin disirkulasi berubah secara parallel terhadap mRNA jaringan (Federic, 1995). Diet tinggi lemak dan karbohidrat tinggi diketahui meningkatkan lipogenesis dan konsekwensinya adalah stimulasi sintesis leptin (Lin, 2000)



Gambar 8. Regulasi produksi leptin pada sel adipose (-) stimulator, (--) inhibitor (Fruhbeck, 2001)

Beberapa studi menunjukkan peningkatan leptin plasma pada pasien hipotiroid dan penurunan pada pasien hipertiroid, tetapi studi lainnya menunjukkan perubahan signifikan pada konsentrasi leptin pada kondisi ini atau dalam respon terhadap terapi tiroxin-replacement (Popovic, 2002).

Beberapa riset telah mengobservasi perbedaan gender terhadap jalur stimulasi estrogen dan efek supresif dari sirkulasi androgen (Jahan, 2009). Prolaktin juga dapat menginduksi mRNA Ob pada white adipose tissue (WAT) sebaik stimulasi sintesis dan sekresi leptin (Butte, 1997; Lin, 2005). Hubungan antara leptin dan konsentrasi growth hormone telah dilaporkan. Sirkulasi leptin menurun sebagai respon terhadap terapi growth hormone-replacement, meskipun tidak ada perubahan pada BMI (Pinilla, 1999; Popovic, 2002)

Paparan dingin menginduksi supresi yang dimediasi simpatis pada gen ob, menunjukkan penurunan yang cepat pada mRNA ob dan konsentrasi leptin serum. hubungan yang positif dan independen antara level TNF- α dan konsentrasi leptin disirkulasi telah dilaporkan. TNF- α menginduksi pelepasan IL6 dan leptin dari jaringan adipose. Tikus yang dihilangkan gen TNF- α menunjukkan hipoleptinemia dibanding tikus normal. Meskipun TNF- α memiliki efek stimulasi, IL6 memiliki aksi inhibisi terhadap produksi leptin (fruhbeck, 2001).

Seperti gen adiposity lainnya, promoter gen ob secara positif meregulasi tempat ikatan fungsional pada CCAAT/enhancer, ikatan protein α . sebaliknya Tiazolinidinedione, sebuah ligan untuk factor transkripsi peroxisome proliferasi

activated receptor γ (PPAR γ), menekan ekspresi leptin. Proses ini sebagian melibatkan fungsi antagonis antara CCAAT/enhancer binding protein α dan PPAR γ pada promoter leptin (fruhbeck,2001).

PERAN BIOLOGI LEPTIN

A. Fungsi Reproduksi

Leptin juga berperan penting pada fungsi reproduksi, sterility pada tikus ob/ob (Popovic, 2002). Pemberian leptin exogen meningkatkan berat overy dari uterus yang memiliki konsisten dengan aksi tropic leptin pada fungsi gonad (Kiess et al, 1998). Injeksi leptin dalam jangka waktu yang lama menunjukkan sterilitas pada wanita dan laki-laki. Leptin mempercepat onset pubertas pada tikus normal (Popovic, 2002). Tikus prapubertas yang diinjeksi leptin mengalami maturasi dini pada sel reproduksi. Leptin meningkatkan hormone yang berhubungan dengan pubertas pada remaja laki-laki dan perempuan (Pinilla et al, 1999). Signal leptin memperkuat simpanan energy dan dibutuhkan untuk inisiasi pada pubertas dan pembentukan karakteristik sex sekunder melalui interaksi dengan organ target yang berbeda pada axis hipotalamus - pituitary-gonad (Pinilla et al, 1999; Popovic, 2002).

Pada manusia konsentrasi leptin serum yang tinggi ditemukan pada fase luteal dan fase folikular (Gabriel, 1998). Hubungan antara BMI dan sirkulasi leptin berubah-ubah selama siklus spontan berjalan (Iyare, 2008). Korelasi yang terbaik terjadi selama fase luteal ketika progesterone dan konsentrasi leptin tinggi (Gabriel, 1998). Konsentrasi leptin ditemukan lebih tinggi pada wanita premenopause dibanding postmenopause, menunjukkan bahwa estrogen berimplikasi terhadap regulasi produksi leptin (Khokkar et al, 2010).

Sejak hamil banyak fungsi fisiologis yang berubah, sebagian karena adaptasi endokrin (Popovic, 2002). Jalur leptin pada kehamilan telah ditegakkan. Pada wanita hamil konsentrasi plasma leptin bertambah terutama selama trimester 2 dan 3 (Butte, 1997), tetapi tidak berhubungan dengan berat badan ibu atau BMI pada permulaan hamil (Kiess et al, 1998). Dalam 24 jam persalinan konsentrasi plasma leptin kembali normal (Butte, 1997). Penjelasan yang mungkin dari kenaikan konsentrasi leptin selama hamil meliputi peningkatan produksi oleh simpanan lemak maternal yang diketahui selama hamil meningkatkan sekresi sejumlah hormone yang mempunyai efekstimulasi pada ekspresi leptin di adiposity seperti estradiol, insulin dan kortisol(Popovic, 2002; Alonso, 2007; Kiess, 1998). Kemungkinan lain adalah meningkatnya konsentrasi ikatan protein disirkulasi (Landt, 2000). Bentuk soluble dari Ob-R meningkat pada serum maternal. Factor ini mungkin melindungi leptin dari degradasi atau ekskresi. Leptin plasenta juga berkontribusi meningkatkan konsentrasi maternal (Hoggard, 1997).

Berat badan dan komposisi tubuh berubah secara dramatis pada fetus dan bayi baru lahir (Jahan, 2009). Hoggard telah mengobservasi ekspresi gen dengan level yang tinggi untuk leptin Ob-Rb pada plasenta juga jaringan fetal (Hoggard, 1997). Hal ini memberikan fakta bahwa leptin berperan pada perkembangan dan pertumbuhan fetus. Di otak protein Ob ditemukan di leptomeningen dan flexus choroid (Devos, 1996). Leptin juga terlibat pada control nutrisi maternal juga pada homeostasis energy fetus. Serum leptin menunjukkan korelasi dengan berat badan fetus (Kiess, 1998).

B. Pengembangan Tulang

Eksresi yang tinggi dari leptin dan OB-R pada tulang fetal dan cartilage menunjukkan jalur leptin pada pengembangan tulang rangka. Leptin telah diidentifikasi sebagai inhibitor yang kuat pada formasi tulang, bertindak melalui system saraf pusat. Meskipun penderita hipogonad dan hipercortisolism diketahui menginduksi peningkatan jumlah osteoclast dan aktifitas resorpsi tulang, tikus defisiensi leptin dan defisiensi Ob-R menunjukkan fenotif massa tulang yang tinggi. Menariknya fenotif ini tidak sama dengan obesitas, tetapi berhubungan langsung dengan signal leptin. Infuse intraserebroventrikular pada tikus ob/ob dan tikus asli menunjukkan penurunan massa tulang yang signifikan ($p < 0.005$) (Fruhbeck, 2001).

C. Imunitas

Ob-R telah dideteksi pada jaringan yang berhubungan dengan imunitas seperti limpa, thymus, kelenjar lymph, sel haematopoetic dan sel T. fungsi Ob-R mampu memberikan signal untuk pertahanan, proliferasi dan diferensiasi sel pada makrofag (Procaccini, 2009). Leptin mampu meningkatkan produksi sitokin pada makrofag dan meningkatkan kelengkapan dan proses yang dimediasi reseptor berikutnya pada fagositosis. Aktifitas ini bisa dimediasi melalui up regulasi dari reseptor makrofag atau melalui penurunan aktifitas fagosit (Lonnerdal, 2000).

Lebih dari sepuluh tahun riset menunjukkan tikus ob/ob dan tikus db/db menunjukkan gangguan sel imunitas (Matarese, 2002). Lord et al mengeksplorasi efek imunomodulator potensial leptin dan menunjukkan peningkatan sel T. leptin melawan efek

inhibitor starvasi pada pengenalan sel T membuka respon adaptif hormone ini untuk meningkatkan kemampuan imun pada imunosupresi organisme yang berhubungan dengan starvasi. Atropi thymus adalah gambaran utama dari malnutrisi. Starvasi pada tikus normal selama 48 jam menurunkan total temosit sampai 13% yang diobservasi pada control dengan diet bebas. Pada tikus ob/ob penurunan ukuran dan selulariti dithymus telah diobservasi bersama dengan level apoptosis termosit yang tinggi, mengakibatkan precursor timosit-cortical yang 4 kali lebih rendah dibandingkan tikus asli (Fruhbeck, 2001). Pemberian leptin recombinant perifer pada tikus ob/ob menurunkan apoptosis timosit dan meningkatkan sel timic dan precursor timosit-cortical. Temuan ini mengindikasikan bahwa konsentrasi leptin sirkulasi sangat penting dalam pathogenesis atropi lymphoid yang disebabkan starvasi (Procaccini, 2009).

D. Angiogenesis dan Perbaikan Luka

Leptin telah dimaukan dalam daftar factor-faktor angiogenesis. Uji coba invitro dan invivo pada model angiogenesis mengindikasikan bahwa leptin melalui aktivasi OB-R endotel menyebabkan perkembangan signal meliputi jalur tirosin kinase dependen intrasel yang berkontribusi terhadap peningkatan proses angiogenic (Hausman,2004). Pemberian leptin topical dan sistemik meningkatkan re-epitelisasi luka pada tikus ob/ob. Pemberian suplemen leptin topical mempercepat kondisi perbaikan luka pada tikus asli (Frank, 2000). Proliferasi keratinosit yang terlokalisir pada ukuran luka mengekspresikan fungsi spesifik subtype Ob-R selama perbaikan kulit. Leptin

memediasi stimulus mitogenetik terhadap keratinosit manusia secara *in vitro* (Rico, 2005).

Inflamasi dan vaskularisasi berperan penting pada perbaikan jaringan setelah injury. Aktivasi system imun oleh leptin bersama angiogenic dan efek perbaikan luka dari hormone bisa membuktikan relevansi fisiologis extraordinary. Leptin bisa berpartisipasi pada perkembangan dari reaksi inflammatory pada jaringan yang telah mati dan mempercepat perbaikan jaringan (Goren, 2003).

E. Lipolisis

Jalur potensial leptin dalam meregulasi lipolisis telah dipelajari. Transfer adenoviral dari gen leptin ke dalam tikus telah menunjukkan penurunan secara dramatis simpanan triasilglicerol jaringan dibanding control (Chen, 1996). Aksi lipopenic hiperleptinemia pada adiposity telah dilaporkan tidak dimediasi oleh signal neurotransmitter dari system saraf pusat (Koyama, 1998). Pada grup yang sama telah ditunjukkan bentuk terbaru dari lipolisis yang mana leptin menginduksi pelepasan gliserol namun tidak diiringi peningkatan FFA di plasma. Penelitian sebelumnya menunjukkan efek autokrin-parakrin lipolitik dari leptin pada WAT secara *in vitro* dan *in vivo*. Leptin menekan ekspresi gen acetyl CoA Karboxylase, sintesis asam lemak dan sintesis lipid, reaksi biokimia yang berkontribusi pada akumulasi lipid tanpa keikutsertaan jalur yang dimediasi sentral. Leptin terlibat pada regulasi langsung metabolisme jaringan

adipose melalui hambatan lipogenesis dan stimulasi lipolisis (Fruhbeck, 2001; William, 2002; Turner, 2006).

LEPTIN DAN SISTEM SYARAF SIMPATIS

1. Efek Simpatis Leptin

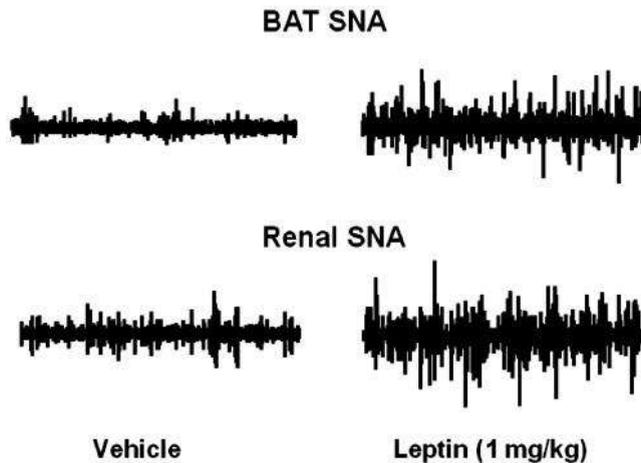
Saat ini telah diketahui bahwa leptin dapat mengaktivasi SNS melalui aksi perifer local dan juga melalui efek yang dimediasi sentral hipotalamus. Penelitian terkini telah memberi kesan bahwa signal leptin pada nucleus tracti solitarii telah meningkatkan aliran simpatis ginjal pada tikus normal tetapi tidak pada tikus Zucker obes. Hal ini mengindikasikan bahwa reseptor leptin yang utuh merupakan hal yang penting untuk respon vasoaktif. Selaras dengan konsep ini, studi pada manusia telah memberikan kesan bahwa defisiensi leptin secara genetic tidak hanya berhubungan dengan morbiditas obesitas tetapi juga kerusakan pada aktifitas SNS dan hipotensi postural pada anak-anak dan dewasa yang homozygote.(Shilpa et al, 2011)

Beberapa pengamatan menunjukkan bahwa peningkatan aktifitas SNS berkontribusi pada hipertensi obesitas. Aktifitas SNS terutama aktifitas system saraf simpatis ginjal (RSNA), meningkat pada subjek obes. Blockade farmakologi dari aktifitas adrenergic menurunkan tekanan darah lebih besar pada obes dibanding dengan subjek yang kurus dan denervasi pada ginjal menunjukkan retensi sodium dan hipertensi yang nyata pada binatang percobaan obes. Obesitas meningkatkan reabsorpsi natrium diginjal dan menyebabkan hipertensi yang sebagian besar melalui peningkatan RSNA

Pemberian α -adrenergik dan β - adrenergic blockers atau clonidin, mencegah kenaikan tekanan darah pada anjing yang

diberi diet tinggi lemak Clonidin adalah obat yang menstimulasi pusat reseptor α_2 dan mengurangi aktivitas SNS. Kombinasi blockade α -adrenergik dan β - adrenergik yang diberikan pada pasien obes yang hipertensi selama 1 bulan menurunkan tekanan darah pada pasien rawat jalan lebih signifikan dibanding pasien hipertensi esensial yang kurus. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas adrenergic berkontribusi terhadap perkembangan dan perawatan hipertensi obesitas pada hewan percobaan dan manusia (Hall et al, 2010)

Leptin juga meningkatkan perubahan norepineprin di jaringan adipose coklat. Hal ini menunjukkan aktivasi aliran simpati ke jaringan ini. Dengan menggunakan rekaman multifiber dari SNA regional ditemukan efek leptin terhadap aliran simpatik pada tempat yang berbeda. Pada pemberian leptin secara IV pada tikus Sprague-Dawley yang dianastesi ditemukan peningkatan signifikan SNA pada BAT (gambar 9). Namun yang tidak terduga leptin menyebabkan aktivasi simpatis pada beberapa tempat yang biasanya tidak mempertimbangkan thermogenik seperti ginjal, hindlimb, dan adrenal (Rahmouni & Haynes, 2004) . Satoh et al telah meneliti efek leptin pada sirkulasi katekolamin dan menemukan bahwa pemberian leptin meyebabkan peningkatan signifikan norepineprin dan epineprin dalam sirkulasi (Satoh, 1999).



Gambar 9. efek pemberian leptin secara intravena meningkatkan aktivitas syaraf simpatis pada Brown Adipose Tissue (BAT) dan ginjal (Rahmouni 2004).

Beberapa laporan telah menunjukkan bahwa leptin dapat meningkatkan SNA melalui stimulasi syaraf eferen perifer, data yang ada mendukung konsep bahwa simpatoaktivasi leptin adalah aksi hormone ini pada CNS. Leptin menyebabkan simpatoexcitasi yang nyata setelah transecti pada syaraf simpati distal dan hilang setelah blockade pada ganglion menggunakan klorisondamide dengan pemberian intra vena. Hal ini mengindikasikan bahwa peningkatan SNA yang dihasilkan dari syaraf simpatis eferen lebih besar dari syaraf simpatis aferen. Disamping itu pemberian leptin langsung pada ketiga ventrikel cerebral dapat meningkatkan SNA dan simpatoaktivasi leptin secara intravena dapat dihilangkan melalui perlukaan selektif pada nucleus arkuata hipotalamus. (Rahmouni & Haynes, 2004)

2. Efek Simpatis Leptin Pada Obesitas

Beberapa bukti menunjukkan bahwa obesitas berhubungan dengan pengaktifan system syaraf simpatis. Pengukuran langsung menggunakan microneurography, menunjukkan peningkatan SNA pada otot skeletal pada subjek yang obes dibanding individu yang kurus. Tehnik spillover norepineprin telah menunjukkan bahwa obesitas pada manusia berhubungan dengan peningkatan SNA pada organ penting homeostasis kardiovaskuler yaitu ginjal. Peningkatan SNA renal juga dilaporkan pada hewan coba yang obesitas juga tikus yang diberi diet tinggi lemak. Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan SNA adalah gambaran umum dari obesitas yang mana berperan utama pada hipertensi dan penyakit kardiovaskuler (Rahmouni & Haynes, 2004)

Respon SNS pada obesitas mungkin tergantung pada etnis, dan factor lain seperti distribusi lemak. Pada Indian Pima prevalensi obesitasnya tinggi tetapi prevalensi hipertensinya relative rendah. Laki-laki kulit hitam memiliki aktivitas SNS otot yang lebih tinggi dan hipertensi yang lebih menonjol dibandingkan laki-laki kulit putih. Factor seperti perbedaan dalam distribusi lemak juga dapat menyebabkan beberapa variasi dalam respon SNS. Aktivitas SNS otot yang telah diukur ditemukan lebih banyak daripada aktifitas SNS, akan tetapi pengukuran aktifitas SNS otot mungkin tidak mencerminkan RSNA karena adanya heterogenitas dalam control arus otonom ke organ yang berbeda (Hall et al, 2010). Pada beberapa pengamatan prevalensi hipertensi lebih tinggi pada subjek obesitas bagian tubuh atas (upper obesity) dibanding subjek dengan lower obesity.

Prevalensi obesitas juga lebih besar pada wanita daripada pria (Aneja et al, 2004).

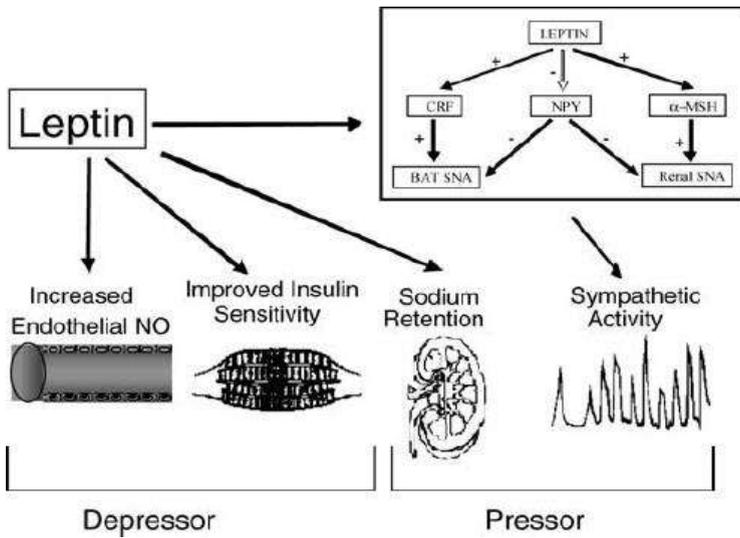
Peningkatan SNA renal dalam berespon terhadap leptin telah diidentifikasi pada tikus obes dan kurus. Dewasa ini telah ditunjukkan existensi hubungan yang kuat antara konsentrasi plasma leptin dan SNA renal pada laki-laki dengan luas jaringan adipose yang berbeda. Hal ini mengindikasikan bahwa leptin menjadi penyebab utama simpatoaktivasi yang berhubungan dengan obesitas pada manusia dan hewan coba (Rahmouni & Haynes, 2004)

REGULASI TEKANAN DARAH

Kehadiran Ob-R fungsional pada region otak juga pada organ perifer penting pada control kardiovaskuler seperti jantung, ginjal dan adrenal (Tartaglia, 1997). Membuktikan bahwa leptin memiliki efek regulasi terhadap tekanan darah. Pemberian leptin secara intraserebroventrikular juga intravena menunjukkan peningkatan rata-rata tekanan arteri dan denyut jantung (Rahmouni, 2004). Temuan Ob-R yang berfungsi kompeten pada sel endotel menunjukkan bahwa endothelium adalah target dari aksi leptin. Endotel vascular diketahui berperan penting pada homeostasis tekanan darah, yang sebagian melalui kemampuannya untuk memproduksi factor-faktor vasoaktif yang poten (Casteilla, 2011).

1. Efek Pressor Leptin

Peran potensial dari hormone leptin dalam meregulasi tekanan darah bisa dilihat pada aktivitas SNA yang disebabkan leptin ke organ ginjal. Sistem syaraf simpatis adalah komponen penting dalam mengontrol fungsi ginjal. Stimulasi simpatis ginjal oleh leptin diperkirakan dapat meningkatkan tekanan arteri melalui vasokonstriksi dan melalui peningkatan reabsorpsi sodium tubulus ginjal (gambar 10) (Haynes, 2005).



Gambar 10. Efek pressor dan depressor leptin (Haynes, 2005)

Studi pada hewan pengerat menunjukkan bahwa pemberian leptin secara intravena dan intracerebroventrikular meningkatkan aktifitas simpatis di ginjal, adrenal dan jaringan adipose coklat setelah 2-3 jam pemberian. Infuse leptin pada hewan pengerat menyebabkan peningkatan tekanan darah akut yang ringan, sedangkan infuse dalam jangka yang lama menyebabkan kenaikan yang signifikan dan bertahan. Peningkatan tekanan darah dengan infuse leptin terjadi secara lambat meskipun asupan makanan diturunkan (Aizawa et al, 2000; Aneja et al, 2004)

Pembuktian untuk efek pressor leptin didapat dari studi tikus transgenic overekspresi leptin di liver. Tikus tersebut memiliki 10 kali lebih tinggi kadar leptin plasma dan penurunan berat badan.

Meskipun berat badannya menurun tikus transgenic overexpressi leptin memiliki tekanan arteri yang lebih tinggi secara signifikan daripada non transgenic. Pada tikus transgenic ekskresi norepineprin diurine selalu meningkat, sebagai pertanda aktivitas system syaraf simpatis.peningkatan tekanan arteri akan normal setelah blockade alpha adrenergic atau ganglionik, hal ini juga menunjukkan pentingnya system syaraf simpatis pada efek pressor leptin (Aizawa et al, 2000).

Evaluasi pada tekanan arteri telah dilakukan pada tikus obesitas, tikus ob/ob yang defisiensi leptin, tikus normal dan control yang kurus. Meskipun berat badan mendekati dua kali lebih tinggi dari control yang kurus, tikus ob/ob defisiensi leptin memiliki tekanan arteri yang rendah (Rahmuoni & Haynes, 2004). Aizawa et al melaporkan bahwa pemberian leptin pada tikus ob/ob meningkatkan tekanan darah sistolik sampai 25 mmHg, meskipun asupan makanan dan berat badan menurun. Temuan ini menunjukkan bahwa leptin berkontribusi secara fisiologi terhadap regulasi tekanan arteri (Aizawa et al, 2000).

Berbeda dengan tikus ob/ob defisiensi leptin, tikus obes agouti yellow mengalami peningkatan tekanan arteri, meskipun faktanya tikus tersebut memiliki obesitas yang lebih ringan dibanding tikus ob/ob. Obesitas yang disebabkan diet tinggi lemak selalu berhubungan dengan peningkatan tekanan arteri. Mekanisme lain yang berkontribusi terhadap pengembangan hipertensi menunjukkan bahwa leptin menyebabkan stress oksidatif pada sel endotel yang dikultur. Leptin juga merangsang pengeluaran citokin proinflamatory (seperti TNF alpha,interleukin

6) yang diketahui dapat meningkatkan hipertensi (Aneja et al, 2004).

Untuk mengetahui apakah peningkatan tekanan arteri yang disebabkan leptin sensitive terhadap garam, rahmouni et al mempelajari efek dari diet tinggi garam pada respon pressor dari pemberian leptin intracerebroventrikular. Peningkatan tekanan arteri sama pada tikus yang diberi leptin dan diet rendah garam, juga pada tikus yang diberi leptin dan diet tinggi garam. Ini menunjukkan bahwa mekanisme di CNS tergantung pada leptin bukan perubahan sensitivitas terhadap garam (Rahmouni & Haynes, 2004).

Pada manusia beberapa studi telah menunjukkan bahwa leptin plasma berhubungan dengan tekanan darah pada subjek normal dan hipertensi. Hubungan yang positif telah diobservasi antara perubahan longitudinal leptin dan tekanan arteri. Farooqi et al telah melaporkan bahwa perubahan terapi leptin selama 1 tahun pada anak-anak dengan defisiensi leptin congenital menyebabkan penurunan berat badan drastis (16 kg). Observasi ini sesuai dengan aksi pressor leptin sebagai penyeimbang aksi depressor leptin pada kehilangan berat badan (Rahmouni & Haynes, 2004).

2. Efek Depressor Leptin

Baru-baru ini beberapa studi telah menunjukkan bahwa leptin memiliki efek vascular langsung yang cenderung menurunkan tekanan arteri. Endotel pembuluh darah adalah komponen penting dalam pengontrolan homeostasis tekanan arteri. Sel-sel endotel melepaskan beberapa factor vasoaktif

diantaranya NO yang penting dengan aksi vasodilatornya yang kuat. Secara fungsional kemampuan reseptor leptin telah diperlihatkan pada sel endotel, dan pemberian leptin pada tikus menyebabkan peningkatan konsentrasi metabolit NO. Studi pada tikus yang dianestesi, infuse leptin selama penghambatan sintesis NO meningkatkan tekanan arteri. Leptin juga menurunkan tekanan darah setelah penekanan pada hal yang mempengaruhi simpatis (Fruchbeck, 1999; Rahmuoni & Haynes, 2004).

Penjelasan lain bahwa efek simpatik leptin pada konstiksi perifer kemungkinan tidak cukup kuat untuk menghasilkan peningkatan tekanan darah yang signifikan meskipun efek pressor leptin melalui SNS menyebabkan retensi garam dan mengakibatkan hipertensi (Aneja et al, 2004). Rahmouni et al menemukan bahwa leptin tidak merubah aliran darah pada tempat yang berbeda meliputi ginjal, mesenteric dan arteri abdominal. Adanya penghambat NO sintase L-NAME, gagal memperjelas efek pressor leptin. Leptin juga tidak mempunyai efek vasodilator langsung atau tidak langsung secara in vivo. Leptin pada konsentrasi yang cukup untuk meningkatkan aliran saraf simpatis, tidak merubah tekanan arteri atau aliran darah yang diukur dari mesenteric, aortic bawah dan arteri renal. Blockade pada system adrenergic atau NO sintase tidak mengungkapkan efek pressor leptin. Leptin tidak merubah sifat simpatis yang memediasi respon pada hindlimb atau ginjal untuk menstimulasi jalur utama syaraf simpatis splanchnic (Rahmouni, 2004). Kuo et al menemukan bahwa blockade pada NO sintase menambah denyut jantung, vascular ginjal dan respon glomerular pada leptin tetapi tidak menambah respon pressor pada leptin.

Jadi peran NO dalam respon tekanan darah terhadap leptin tetap kontroversi (Rahmuoni & Haynes, 2004). Studi yang dilakukan Brook et al menunjukkan bahwa kondisi hiperleptinemia meningkatkan fungsi endotel tetapi tidak menaikkan tekanan darah. Data yang diperoleh dari studi dengan waktu yang lama pada subjek obes yang sehat tidak menunjukkan efek signifikan leptin pada tekanan darah. Temuan ini tidak mendukung peran leptin terhadap hipertensi yang disebabkan obesitas (Brook, 2007).

3. Hiperleptinemia , Resistensi leptin dan Hipertensi

Pada kondisi hiperleptinemia kronik seperti obesitas kemungkinan efek murni leptin pada tahanan pembuluh darah perifer bisa tidak lama ditunjukkan. Sebelumnya telah ditemukan bahwa tikus agouti yellow obes resisten terhadap leptin, tetapi tidak untuk efek leptin pada system syaraf simpatis. Meskipun rangsangan ini dapat dicecilkan dengan perkembangan obesitas. Dari temuan ini diketahui konsep resistensi leptin selektif merupakan suatu mekanisme untuk pengembangan hipertensi pada obesitas. Factor-faktor yang tepat dibalik sensitivitas ini masih harus dijelaskan secara lengkap, bisa melibatkan perubahan pada jalur signal SOCS3 atau PTP1B (Correia & Haynes, 2008).

Kemungkinan resistensi leptin selektif pada obesitas adalah independen, studi pada tikus normal telah menunjukkan bahwa hiperleptinemia kronik berperan terhadap peningkatan MAP persisten dan efek hipertensi ini dikembalikan secara cepat pada saat pemberian hormone dihentikan. senada dengan hal tersebut

peningkatan tekanan darah sistolik telah ditunjukkan pada tikus transgenic overekspresi leptin dimana level hormone endogennya meningkat 20 kali lipat. Hal ini menunjukkan bahwa hiperleptinemia dapat meningkatkan proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Yang berkontribusi terhadap perkembangan dan mengekalkan hipertensi. Tikus ob/ob defisiensi leptin atau tikus db/db dengan gangguan reseptor leptin menunjukkan obesitas signifikan tetapi bukan pengembangan hipertensi, hal ini menunjukkan bahwa pada hewan coba leptin dapat berperan dalam regulasi system hemodinamik.(Shilpa et al, 2011). Hal ini juga telah ditunjukkan Rahmouni pada beberapa hewan coba seperti tikus agouti dan tikus yang dibuat menjadi obes, efek leptin terhadap anoreksia dan pengurangan berat badan lebih rendah pada tikus obes dibanding tikus kurus (Rahmouni & Haynes, 2004).

Pada manusia fakta yang muncul menunjukkan hubungan langsung antara hipertensi dan hiperleptinemia pada laki-laki dan wanita (Galletti et al, 2008; Ma et al, 2009), dan efek ini bisa tidak tergantung pada BMI dan resistensi insulin. Shankar dan Xiao, melakukan penelitian pada 5,599 orang amerika, didapatkan kadar plasma leptin yang tinggi berhubungan positif dengan hipertensi setelah pengaturan beberapa kovariat seperti umur, jenis kelamin, RAS/suku, pendidikan, merokok, BMI, DM dan kolesteol serum (Shankar & Xiao, 2010). Studi terkini mengindikasikan pengurangan kadar serum leptin terjadi dengan penggunaan ACE inhibitor dan ARB. Hal ini menunjukkan hubungan yang kuat antara leptin dan RAAS untuk regulasi hemodinamik pada obesitas. (Shilpa et al, 2011)

4. Peran Melanocortin SSP Dalam Memediasi Efek Leptin Pada Tekanan Darah.

Hubungan antara leptin dan system melanocortin tampaknya lebih kompleks dari pemikiran awal, karena ketiadaan reseptor leptin pada tikus db/db melemahkan respon SNA renal terhadap stimulasi MC3/4R dengan MTII. Meskipun mekanisme pelemahan respon SNA oleh MT II pada tikus db/db belum diketahui, suatu kemungkinan yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi protein agouti pada tikus ini yang diketahui memblok reseptor melanocortin pada otak (Rahmouni & Haynes, 2004).

Neuron yang mengekspresikan POMC terletak di ARC hipotalamus, neuron ini mengirimkan proyeksi ke hipotalamus PVN dan lateral dan merilis α melanocyte stimulating hormone yang akhirnya mengaktifkan reseptor melanocortin 3 dan 4 (MCR3/4Rs) (Fruchbeck, 2001). Aktivasi kronis jalur POMC-MC3/4R SSP menyebabkan aktivasi SNS dan hipertensi. Aktivasi farmakologi kronik pada MC3/4R SSP pada tikus meningkatkan BP sekaligus mengurangi nafsu makan dan menyebabkan penurunan berat badan. Sebaliknya blockade MC3/4R SSP pada hewan pengerat menyebabkan makan yang berlebihan dan penambahan berat badan yang cepat dan menurunkan BP. Pada tikus defisiensi MC4R yang diberi diet garam normal dan tinggi, mengalami hiperpagia, obesitas dan memiliki banyak fitur metabolic sindrom tetapi tidak hipertensi (Rahmouni & Haynes, 2004).

Efek dari antagonism MC3/4R dalam menurunkan tekanan darah terutama terlihat pada tikus hipertensi

spontaneously (SHRs), efek penurunannya lebih besar daripada pada tikus Sprague Dawley atau Wistar Kyoto meskipun terjadi peningkatan asupan makanan, penambahan berat badan dan resistensi insulin (Kotsis, 2009). SHRs adalah tikus model genetic hipertensi yang dikarakteristik melalui peningkatan aktifitas SNS. Penurunan BP pada SHRs setelah blockade MC3/4R sama hasilnya dengan yang dicapai pada blockade α -adrenergik dan β -adrenergic (Hall, 2010). Observasi ini menunjukkan bahwa aktivasi MC3/4R dapat berkontribusi terhadap aktivasi tonic SNS dan menjadi penting untuk penambahan berat badan yang cepat sampai kenaikan tekanan darah (Rahmouni & Haynes, 2004).

Studi terbaru pada manusia juga menunjukkan bahwa aktivasi MC4R dapat menyebabkan hipertensi yang disebabkan obesitas. Prevalensi hipertensi telah dinyatakan rendah pada manusia defisiensi MC4R dibanding dengan subjek control meskipun obesitas berat dan dihubungkan dengan gangguan metabolic. Pemberian MC4R agonis sintetik selama 7 hari dengan cara subcutan dapat meningkatkan BP. Pada manusia juga pada hewan pengerat, aktivasi kronik MC4R dalam meningkatkan BP dan fungsi system POMC-MC4R tampaknya diperlukan subjek obesitas untuk meningkatkan aktivitas SNS dan tekanan arteri (Hall, 2010).

Selain itu aktivasi jalur POMC-MC3/4R memediasi efek kronik leptin pada aktivasi SNS dan BP hal ini dapat dilihat dari pengamatan bahwa delesi spesifik ObR pada neuron POMC menghapuskan peningkatan BP tetapi bukan anoreksia yang dihubungkan dengan infuse leptin kronik. Antagonism

farmakologi MC3/4R sepenuhnya menghapuskan efek leptin untuk merangsang RSNA, dan meningkatkan BP (Rahmouni, 2004, Hall,2010).

Hal yang dapat dipahami bahwa kenaikan berat badan yang berlebih merupakan penyebab utama hipertensi esensial pada manusia. Aktifitas SNS berperan pada peningkatan reabsorpsi natrium ginjal, merusak tekanan natriuresis dan meningkatkan BP pada subjek obes. Aktivitas SNS pada obesitas dimediasi sebagian melalui peningkatan leptin, stimulasi pada neuron POMC dan aktivasi pada MC4R di SSP. Jalur molekuler leptin-melanocortin system yang meregulasi keseimbangan energy, aktifitas SNS dan BP pada obesitas masih perlu penyelidikan lebih lanjut. (Aneja, 2004, Kotsis, 2009, Hall, 2010)

5. Pertimbangan Pengobatan Yang Diberikan.

Konsentrasi leptin yang tinggi terlihat pada manusia yang mengalami obesitas juga hipertensi terutama karena sekresi jaringan adiposa perut. Beberapa antihipertensi mungkin lebih relevan daripada yang lain dalam hal mengurangi kadar leptin pada obesitas dan hal ini telah dijelaskan dalam studi terkini. Sebagai contoh angiotensin II dapat merangsang produksi leptin pada jaringan adiposa manusia, mungkin melalui aktivasi pada subtype reseptor Angiotensin II tipe 1. Efeknya akan hilang ketika diberikan ARB Candesartan sebelum pemberian Angiotensin II pada sel lemak manusia. ARB yang lain yaitu Valsatran, dapat menurunkan tekanan darah juga kadar leptin dan BMI pada subjek obes dibanding dengan felodipine yang merupakan calcium chanel blocker (CCB). ACE inhibitor, enalapril dikombinasi

dengan program penurunan berat badan terbukti besar manfaatnya dalam pengurangan berat badan dan penurunan norepineprin plasma, insulin dan kadar leptin dibanding dengan grup kontrol dengan program penurunan berat badan sendiri atau dikombinasi dengan CCB amlodipine.

Sebaliknya pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Sonmez et al tidak menemukan efek yang jelas dari ARB losartan terhadap kadar leptin pada individu muda yang hipertensi. Demikian juga enalapril dan clonidine dapat mengurangi aktifitas simpatis jantung dan tekanan darah pada uji klinik tetapi gagal menurunkan kadar leptin serum pada subjek obes dan non obes yang normal setelah pemberian selama 7 hari.

Tampaknya penekanan farmakologi pada sistem syaraf simpatis, RAAS dan hiperleptinemia dengan ACE inhibitor, ARB dan BB dapat menyerupai efek penurunan tekanan darah yang disebabkan pengurangan berat badan. Diuretik yang mengeliminasi sodium urine dan cairan ekstraseluler juga memainkan peran penting dalam pengobatan hipertensi pada obesitas untuk individu dengan hipervolemik dan sodium yang tertahan.(Bravo et al, 2006)

DAFTAR PUSTAKA

- Aizawa AM et al, *Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension*, J Clin Invest 2000, 105:1243-1252
- Almeida B et al, *Leptin is not associated independently with hypertension in Japanese-brazilian women*, Braz J Med Biol Res, 2006:39(1)99-105.
- Alonso A et al, *Leptin and Its Receptor Are Controlled by 17 β -Estradiol in Peripheral Tissues of Ovariectomized Rats*, Exp Biol Med April 2007 vol. 232 no. 4 542-549
- Aneja A, et al, *Hypertension and Obesity*, The Endocrine Society 2004:59:. 169 -205
- Brook RD et al, *Blood Pressure and Vascular Effects of Leptin in Humans*, Metabolic Syndrom and Related Disorder, 2007 Volume 5, Number 3: 270-275.
- Bravo PE et al, *Leptin and hypertension in obesity*, Vaskuler health and risk management 2006:2(2):163-169
- Brown J A et al, *Spontaneous mutation in the db gene results in obesity and diabetes in CD-1 outbred mice*, AJP - Regu Physiol/February 1, 2000 vol. 278 no. 2 R320-R330
- Butte NF et al, *Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin Levels in Pregnant and Lactating Women*, J Clin EndocrinolMetab82 (1997) : 585-589

Casteilla L et al, Endothelial and Cardiac Regeneration from Adipose Tissues, in Jeffrey M. Gimble and Bruce A. Bunnell (eds.), *Adipose-Derived Stem Cells: Methods and Protocols*, Methods in Molecular Biology, vol. 702, Springer Science, 2011

Chen G et al, *Disappearance of body fat in normal rats induced by adenovirus-mediated leptin gene therapy*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Dec 10;93(25):14795-9

Considine RV et al, *Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese human*, N Engl J Med 1996;334:292-5

Correia M, Haynes GW, *Does selective leptin resistance cause obesity-related hypertension?*, Rev Brass Hipertens 2008;15(4):189-194

Devos R et al, *OB protein binds specifically to the choroid plexus of mice and rats*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93 (1996),5668-5673

Enriori PJ et al, *Diet-Induced Obesity Causes Severe but Reversible Leptin Resistance in Arcuate Melanocortin Neurons*, Cell Metabolism 2007: 5: 181–194

- Flier JS & Flier EM, *Obesity* in Jameson JL, ed. Harrison's Endocrinologi. New york: The McGraw-Hill Companies Inc ,2006: 269-281
- Frank S et al, *Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair*,J Clin Invest. 2000 August 15; 106(4): 501-509
- Friedman JM, *Leptin, leptin receptors and the control of body weight*, Eur J Med Res, 1997;2:7-13.
- Friedman JM, Halaas JL: *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature, 1998: 395 : 763 -770
- Fruchbeck G, *Nutrition Society Medal Lecture A heliocentric view of leptin*, Proceedings of the Nutrition Society, 2001: 60:301-318
- Fruhbeck G,*Pivotal role of nitric oxide in the control of blood pressure after leptin administration*. Diabetes, 1999: 48:903-908.
- Fruhbeck G, *Intracellular signalling pathways activated by leptin*, Biochem. J. (2006) 393, 7-20
- Gabriel M G et al,*Changes in plasma leptin during the menstrual cycle*, European Journal of Endocrinology (1998) 139 528-531

Galletti F et al, *High-circulating leptin levels are associated with greater risk of hypertension in men independently of body mass and insulin resistance : result of an eight-year follow study*, J Clin Endocrinol Metab,2008;93(10):3922-3926

Galic S, Oakhill JS, Stenberg GR, *Adipose tissue as an endocrine organ*, Molecular and cellular Endocrinology 2010; 316: 129-139

Goren I et al, *Leptin and Wound Inflammation in Diabetic ob/ob Mice Differential Regulation of Neutrophil and Macrophage Influx and a Potential Role for the Scavenger as a Sink for Inflammatory Cells and Mediators*,Diabetes52: 2821–2832, 2003

Hakanson MI et al, *Down-Regulated STAT3 Messenger Ribonucleic Acid and STAT3 Protein in the Hypothalamic Arcuate Nucleus of the Obese Leptin-Deficient (ob/ob) Mouse*¹, *Endocrinology* November 1, 2000 vol. 141 no. 11 3946-3955

Hall JE: *The kidney, hypertension, and obesity*. Hypertension 2003;41 : 625 –633

Hans-Berthoud R, *A new role for leptin as a direct satiety signal from the stomach*, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 288: R796–R797, 2005

Harvey J, Ashford MLJ, *Leptin in the CNS: much more than a satiety signal*, Neuropharmacology ,2003;44:845-854

Hastuty YD dkk, *Analisis Kadar Leptin pada Obesitas Viseral dan Non Viseral*, Jurnal Pendidikan Kimia, 2013 Vol. 5 No.1, p.62-69

Hausman GJ & Richardson RL, *Adipose tissue angiogenesis*, *J ANIM SCIM* March 2004 vol. 82 no. 3 925-934

Haynes GW, *Role of leptin in obesity-related hypertension*, *Exp Physiol* 2005;90: pp 683-688.

Hoggard N et al, *Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1997 Vol. 94, pp. 11073–11078.

Iyare E.E & Adegoke, O. A, *Body Mass Index at onset of Puberty in Rats Exposed to Aqueous Extract of Hibiscus Sabdariffa in Utero*, *African Journal of Biomedical Research*, Vol. 11 (2008); 203 – 208

Jahan S et al, *Gender differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood of newborn infants born to nondiabetic, gestational diabetic and type-2 diabetic mother*, *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2009 Oct-Dec; 29(4): 155–158

Khokhar KK, Sharda S, Kaur G, *Correlation between leptin level and hypertension in normal and obese pre- and postmenopausal women*. *European Journal of Endocrinology*, 2010;163:873-878.

- Kiess W et al, *Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans*, European Journal of Endocrinology (1998) 138 26–29
- Kim JH et al, *New Leptin Receptor Mutations in Mice: *Lepr^{db-rnd}*, *Lepr^{db-dmpg}* and *Lepr^{db-r^{lpy}}**, *J. Nutr.* May 1, 2003 vol. 133 no. 5 1265-1271
- Klein S & Romijn JA, *Obesity in Kronenberg HM et al, ed. Williams Textbook of Endocrinology 11th ed, vol. 2*, Philadelphia: Saunders an imprint of Elsevier Inc, 2008; p. 1563-1575.
- Korda M, et al, *Leptin-induced endothelial dysfunction in obesity*, *AJP – Heart*, 2008 vol. 295 no. 4 H1514-H1521
- Kotsis V et al 2010, *Mechanisms of obesity-induced hypertension*, *Hypertension Research*, 2010: 33, 386–393
- Koyama K et al, *Resistance to Adenovirally Induced Hyperleptinemia in Rats Comparison of Ventromedial Hypothalamic Lesions and Mutated Leptin Receptors*, *J. Clin. Invest.* 1998. 102:728–733.
- Kratzsch J et al, *Circulating Soluble Leptin Receptor and Free Leptin Index during Childhood, Puberty, and Adolescence*, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* October 1, 2002 vol. 87 no. 10 4587-4594
- Landt M, *Leptin Binding and Binding Capacity in Serum*, *Clinical Chemistry* 46:3 379–384 (2000)

Lin Y, Li Q, *The Regulation of Development and Lactation of the Mammary Gland by Leptin*, *The Journal of American Science*. 2005;1(1):63-67

Lin S et al, Development of high fat diet-induced obesity and leptin resistance in C57Bl/6J mice, *International Journal of Obesity* (2000) 24, 639-646

Lonnerdal B & Havel PJ, *Serum leptin concentrations in infants: effects of diet, sex, and adiposity*, *Am J Clin Nutr* August 2000 vol. 72 no. 2 484-489

Ma D et al. *Leptin is associated with blood pressure and hypertension in women from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study*. *Hypertension* . 2009 ; 53 : 473 –479.

Martin SS, Qasim A, Reilly MP. MB, *Leptin Resistance A Possible Interface of Inflammation, and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease*, *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201–10.

Matarese G, Sanna V, Fontana S, Zappacosta S. *Leptin as a Novel Therapeutic Target for Immune Intervention*. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy*. 2002;1:13-22.

- Myers MG, *Leptin receptors signaling and the regulation of mammalian physiology*, The endocrine society, 2004: 287-304.
- Oswal A, Yeo G. *Leptin and the Control of Body Weight: A Review of Its Diverse Central Targets, Signaling Mechanisms, and Role in the Pathogenesis of Obesity*. *Obesity*. 2010;18:221-9.
- Pinilla L, *Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats*, *European Journal of Endocrinology* (1999) 140 468-473
- Popovic V et al, *Leptin, nutrition and reproduction: new insights*, *Hormones* 2002, 1(4):204-217
- Procaccini C et al, *Leptin signaling: A key pathway in immune responses*, *Curr Signal Transduct Ther*. 2009 January 1; 4(1): 22-30
- Rahmouni K, et al, *Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension*, *Diabetes* 2005;54:2012-2018
- Rahmouni K, Marcelo LG, et al, *Obesity-associated Hypertension: New Insight Into Mechanism*, *Hypertension* 2005;49::9-14
- Rahmouni K, Haynes WG, *Leptin and cardiovascular system*, *The Endocrine Society* 2004: 225-240.

- Ren J, *Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular*, *Function*, Journal of Endocrinology(2004) 181, 1–10
- Rico L et al, *Targeted Overexpression of Leptin to Keratinocytes in Transgenic Mice Results in Lack of Skin Phenotype but Induction of Early Leptin Resistance*, *Endocrinology* October 1, 2005 vol. 146 no. 10 4167-4176
- Satoh N et al 1999 *Sympathetic activation of leptin via the ventromedial hypothalamus: leptin-induced increase in catecholamine secretion*. *Diabetes* 48:1787–1793
- Shintani M et al, *Leptin gene polymorphisms is associated with hypertension independent of obesity*, *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2909-2912.
- Shilpa K et al, *Obesity Hypertension: The regulatory Role of Leptin*, *International Journal of Hypertension* 2011:1-8
- Tartaglia, *The Leptin Receptor*, *The Journal of Biological Chemistry*, 1997:Vol. 272,(10), pp. 6093–6096, 1997
- Turner SM et al, *Dissociation between adipose tissue fluxes and lipogenic gene expression in ob/ob mice*, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292: E1101–E1109, 2007

Wauters M et al, *Polymorphisms in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in overweight and obese women*, International Journal of Obesity (2001) 25, 714-720

William W N, *Leptin controls the fate of fatty acids in isolated rat white adipocytes*, Journal of Endocrinology(2002) 175, 735-744

PROFIL PENULIS



Yulina Dwi Hastuty, Skep,Ners, M.Biomed lahir di Laut Tador 1 Juli 1978. Penulis merupakan dosen pengajar pada program studi D4 Kebidanan Poltekkes Kemenkes Medan.

Jenjang akademik penulis diawali dengan menempuh program Diploma III Keperawatan di Akper Deli Husada Deli Tua dan lulus pada tahun 1999. Setelah itu penulis melanjutkan pendidikannya pada Program Studi Ilmu Keperawatan FK USU Medan (2003) dilanjutkan dengan pendidikan Profesi Ners lulus tahun 2005. Pada tahun 2013 penulis menyelesaikan pendidikan S2 di Program Studi Ilmu Biomedik FK USU Medan dengan peminatan Biokimia.

Pengalaman di dunia professional penulis dimulai dengan menjadi staf pengajar di Poltekkes Kemenkes Medan sejak tahun 2000 sampai dengan sekarang, penulis pernah menjabat sebagai Ka.Unit Pengembangan Pendidikan Profesional Kesehatan di Direktorat Poltekkes Kemenkes Medan, saat ini menjabat sebagai Ka.Unit Pengembangan Bahasa dan menjadi anggota tim pengelola Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Poltekkes Kemenkes Medan

Saat ini penulis aktif sebagai anggota organisasi PPNI dan Ikatan Alumni Keperawatan Fakultas Keperawatan USU.



PENERBIT CV. SARNU UNTUNG



9 786025 650499