



## Kadar Leptin Balita Stunting yang Diberi Makanan Tambahan Berbasis Daun Kelor dan Ikan Laut

Nirmala Al Fatiah<sup>1)</sup>, Ari Yuniastuti <sup>✉2)</sup>, Nugrahaningsih WH<sup>3)</sup>, Lisdiana<sup>4)</sup>

<sup>1),2),3)</sup> Program Studi Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Indonesia 50229

<sup>4)</sup> Program Studi Pendidikan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Semarang, Indonesia 50229

### Info Artikel

Diterima: 03 Desember 2023

Disetujui: 02 Mei 2024

Dipublikasikan: 31 Mei 2024

#### Keywords:

*leptin; stunting; additional food; moringa*

*leptin; stunting; makanan tambahan; kelor*

### Abstract

*Leptin plays a role in regulating the growth of bones and other body tissues. Leptin can affect the epiphyseal growth zones in long bones, contributing to height growth. This research aims to analyze the leptin levels and body height in toddlers before and after giving additional food based on Moringa leaves and seafish. The supplementary feeding intervention was carried out for 10 weeks on 30 toddlers with stunted and very stunted nutritional status at the Sedan Community Health Center, Rembang Regency. Leptin levels in the blood were analyzed using ELISA, height measurements were carried out using a stadiometer, determination of nutritional status was guided by the PERMENKES regarding 2020 child anthropometry standards, and data analysis used the SPSS program. The results of the study showed that the average leptin level decreased and the average body height increased after the intervention of providing additional food based on Moringa leaves and seafish. Thus, it can be concluded that decreasing of leptin levels can cause a decrease in fat and adipogenesis which results in increased bone formation in the form of increased height in stunted toddlers at the Sedan Community Health Center, Rembang Regency.*

### Abstrak

Leptin berperan dalam mengatur pertumbuhan tulang dan jaringan tubuh lainnya. Leptin dapat memengaruhi zona pertumbuhan epifisis di tulang panjang, yang berkontribusi pada pertumbuhan tinggi badan. Tujuan dari penelitian ini yaitu menganalisis kadar leptin serta tinggi badan pada balita sebelum dan sesudah pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut. Intervensi pemberian makanan tambahan dilakukan selama 10 minggu pada 30 balita dengan status gizi pendek (*stunted*) dan sangat pendek (*severly stunted*) di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang. Kadar leptin pada darah dianalisis menggunakan ELISA, pengukuran tinggi badan dilakukan dengan alat ukur stadiometer, penentuan status gizi berpedoman pada Permenkes No. 2 Tahun 2020 tentang standar antropometri anak, serta analisis data menggunakan program SPSS. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata kadar leptin menurun dan rata-rata tinggi badan meningkat setelah dilakukan intervensi pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar leptin dapat menyebabkan penurunan lemak serta adipogenesis yang mengakibatkan peningkatan pembentukan tulang berupa penambahan tinggi badan pada balita *stunting* di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang.

## PENDAHULUAN

Leptin merupakan hormon polipeptida yang diproduksi oleh sel lemak (adiposit) dalam jaringan adiposa dan bertindak sebagai pengatur utama asupan makanan dan homeostatis energi (Rashighi & Harris, 2017). Menurut Akib *et al.* (2021), leptin merupakan hormon yang disekresikan oleh jaringan adiposit yang berperan penting dalam homeostatis energi tubuh dengan mengontrol asupan makanan. Leptin berhubungan dengan pertumbuhan yang erat kaitannya dengan hormon tiroid dalam mengatur kondrosit (Akib *et al.*, 2021). Leptin merangsang pertumbuhan linier dengan memengaruhi proliferasi, hipertrofi, dan kalsifikasi tulang rawan lempeng pertumbuhan melalui aktivasi faktor pertumbuhan fibroblas (Hossain *et al.*, 2019).

Pada tahun 2020, Indonesia memiliki nilai prevalensi *stunting* sebanyak 31,8% (UNICEF/WHO/World Bank, 2021). Indonesia menjadi negara peringkat kelima dengan angka *stunting* tertinggi di dunia. Anak yang terkena *stunting* dapat menderita kerusakan fisik dan kognitif yang parah jika tidak segera ditangani maka akan menyebabkan pertumbuhan yang terhambat. Kekurangan nutrisi dalam waktu yang panjang akan menyebabkan penurunan asupan energi sehingga mengurangi massa lemak serta penurunan konsentrasi insulin yang akan menekan produksi leptin (Hossain *et al.*, 2019).

Pemberian Makanan Tambahan (PMT) yang tepat diketahui efektif menekan angka kejadian *stunting* (Masri *et al.*, 2021). Dengan memberikan PMT yang kaya nutrisi, termasuk ikan laut yang mengandung asam lemak omega-3 dan protein berkualitas tinggi, dapat membantu meningkatkan kualitas gizi anak dan memengaruhi kadar leptin. Pemberian PMT dapat dibuat dari bahan lokal yaitu PMT berbasis daun kelor dan ikan laut. Kelor (*Moringa oleifera*) dan ikan laut merupakan komoditas yang banyak dimanfaatkan oleh masyarakat Indonesia yang berpotensi dijadikan sebagai makanan pendamping ASI yang ekonomis dan murah. Di sisi lain, ikan laut mengandung nilai protein yang tinggi, asam lemak omega-3, hingga vitamin, serta mineral, seperti vitamin B kompleks, vitamin D, zat besi, kalsium, selenium, dan *zinc*. Kandungan pada kelor dan ikan laut dapat menstimulasi kadar leptin pada tubuh (Millward, 2017).

Pada penelitian Hastuti *et al.* (2018) yang membahas mengenai pengaruh ekstrak daun kelor terhadap kadar leptin pada malondialdehid lemak *visceral* tikus wistar yang dipapar depo-medroxyprogesteron acetate, mendapatkan hasil bahwa leptin sebanding dengan tingginya simpanan lemak dalam tubuh. Quercetin pada kelor dapat menghambat adipogenesis pada penghambatan akumulasi lipid dan faktor adipogenik pada mRNA dan pada tingkat protein. Hal ini membuktikan bahwa daun kelor menurunkan ekspresi leptin mRNA yang sejajar dengan penurunan berat badan tikus betina. Penurunan kadar leptin mengakibatkan penurunan lemak serta adipogenesis yang meningkatkan pembentukan tulang.

Pada penelitian Lilik & Budiono (2021) didapatkan data jumlah bayi lahir *stunting* di Puskesmas Rembang 1 terdapat 27 bayi, di Puskesmas 2 sebanyak 33 bayi. Kabupaten Rembang adalah wilayah yang memiliki angka *stunting* yang cukup tinggi. Oleh karena itu, penelitian ini dilaksanakan di Kabupaten Rembang tepatnya di Puskesmas Sedan, Kecamatan Sedan, Kabupaten Rembang. Penelitian ini bertujuan

untuk menganalisis kadar leptin sebelum dan sesudah pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut pada balita *stunting* di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang.

## METODE

Sampel dalam penelitian ini adalah 30 balita dengan kondisi *stunting* yang tinggal di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang, yang terdiri dari 13 laki-laki dan 17 perempuan. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan menggunakan desain *posttest-pretest one group design* untuk menganalisis kadar leptin sebelum subjek diberi perlakuan dan kadar leptin akhir setelah diberi perlakuan. Sampel diambil secara acak dengan cara *purposive sampling*. Kriteria inklusi meliputi: bersedia menjadi subjek penelitian, usia minimal 7 bulan dan maksimal 60 bulan, berada dalam status gizi *stunting*, serta orang tua/wali yang bersedia mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi antara lain: subjek penelitian tidak dapat ditemukan sehingga data menjadi tidak lengkap, mengundurkan diri selama penelitian, dan meninggal.

Pada penelitian ini, orang tua balita dengan status *stunting* mengisi *informed consent*. Kemudian dilakukannya pengambilan darah dan pengukuran tinggi serta berat badan pada 30 balita *stunting* sebelum diberikan makanan tambahan. Intervensi pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut diberikan selama 10 minggu. Makanan tambahan ini diberikan dalam beberapa bentuk olahan seperti biskuit, puding, *nugget*, dan pangsit. Tiap olahan makanan tambahan memiliki berat kisaran 20 gram persatuannya dan diberikan 2 kali sehari. Kemudian mengambil 3 ml darah dari sampel dan mengukur tinggi badan sebelum dan sesudah intervensi. Pengukuran kadar leptin dalam darah dilakukan dengan metode ELISA. Darah disentrifugasi hingga terpisah antara serum dan plasma darah. Untuk pengukuran leptin digunakan serum darah. Kit ELISA yang digunakan adalah *bioenzy*. Pada serum darah yang sudah diambil dilakukan penambahan antibodi anti-LEP dan streptavidin-HRP di tiap *well*. Lalu dilakukan inkubasi selama 1 jam. Kemudian dilakukan pencucian dengan *wash buffer* dan ditambahkan substrat A dan substrat B dan diinkubasi selama 10 menit. Setelah itu, ditambahkan *stop solution* untuk menghentikan reaksinya dan dibaca dengan *elisa reader*. Hasil pembacaan data kemudian dianalisis.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Responden yang ikut serta pada penelitian ini adalah responden yang sudah melewati seleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Hasil tinggi badan pada 30 responden sebelum dan sesudah intervensi PMT berbasis daun kelor dan ikan laut disajikan pada Tabel 1.

Hasil analisis statistik normalitas data menunjukkan nilai p signifikan sebesar  $0,243 > 0,05$  dan  $0,199 > 0,05$ . Hal tersebut menunjukkan bahwa data tinggi badan balita sebelum dan sesudah intervensi terdistribusi normal. Hasil uji korelasi antara kedua variabel tinggi badan awal dan tinggi badan akhir menunjukkan korelasi sebesar 0,901 dengan nilai signifikan sebesar 0,000. Dikarenakan nilai signifikansi  $0,901 > \text{probabilitas } 0,05$ , maka tidak ada hubungan antara variabel tinggi badan sebelum dan sesudah intervensi.

**Tabel 1.** Tinggi badan sebelum dan sesudah intervensi PMT berbasis daun kelor dan ikan laut

Kode sampel	Tinggi Badan Awal (cm)	Tinggi Badan Awal <i>Expected</i> (cm)	Persentase (%)	Tinggi badan Akhir (cm)	Tinggi Badan Akhir <i>Expected</i> (cm)	Persentase (%)
1	86,5	90,3	95,8	89	91,4	97,4
2	72,6	76,7	94,7	77	78,4	98,2
3	74	77,5	95,5	87	79,2	109,9
4	90,5	92,5	97,8	95	93,6	101,5
5	76,5	80,8	94,7	88	82,2	107,1
6	95	96,4	98,5	98	97,4	100,6
7	68,5	72,1	95	80	74,1	108
8	87,8	89,8	97,8	93	90,9	102,3
9	85	87,5	97,1	91,3	88,7	102,9
10	90	91,4	98,5	92	92,4	99,6
11	87,5	90,4	96,8	89	91,5	97,3
12	96,5	97,1	99,4	98	98,1	98,9
13	76,5	81,7	93,6	81	82,5	98,2
14	93,8	95,1	98,6	96	96,1	98,9
15	82	84,3	97,3	85	85,6	99,3
16	79	80	98,8	86	81,5	105,5
17	76,3	76,9	101,8	81	78,6	103,1
18	78	80	97,5	79,5	81,5	97,5
19	79,3	80,8	98,1	82	82,2	99,76
20	85,6	85,7	99,8	87	86,9	100,11
21	82,5	85,6	96,4	84	86,8	96,8
22	79,3	85,6	92,6	81,8	86,8	94,2
23	96	96,4	99,5	103	97,4	105,8
24	74	74,9	98,8	79	76,7	103
25	92	98,8	93,1	95	99,7	95,3
26	75,2	85,1	88,3	80	86,4	92,6
27	74,6	77,7	96	78	79,4	98,2
28	77,3	78,6	98,3	79,5	80,2	99,1
29	84,6	84,9	98,7	86	86,2	99,7
30	78,5	80,8	97,2	82	82,2	99,8

Pada tabel *output paired samples test*, diketahui nilai Sig. (2-tailed) adalah sebesar  $0,00 < 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima. Sehingga disimpulkan terdapat perbedaan rata rata antara tinggi badan sebelum dan setelah intervensi. Adanya pengaruh pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut dalam meningkatkan tinggi badan pada balita stunting di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang. Diperoleh informasi mengenai *mean paired differences* sebesar 3,9067. Nilai tersebut menunjukkan selisih antara rata-rata tinggi badan sebelum dan sesudah intervensi

Setelah dilakukan uji T berpasangan tinggi badan sebelum dan sesudah intervensi PMT, maka selanjutnya dilakukan perhitungan *normalized gain (N-gain score)* untuk mengetahui efektivitas penggunaan metode atau perlakuan dalam penelitian *one group pretest posttest design*. Dengan menghitung selisih antara nilai *pretest* dan *posttest* atau *gain score* tersebut, akan diketahui tingkat keefektifan intervensi pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut dalam peningkatan tinggi badan balita. Berdasarkan

hasil perhitungan uji *N-gain score*, menunjukkan hasil bahwa nilai rata-rata *N-gain score* tinggi badan adalah 0,32076. Angka tersebut termasuk dalam kategori cukup efektif.

**Tabel 2.** Kadar leptin sebelum dan sesudah intervensi PMT berbasis daun kelor dan ikan laut

Leptin	n	Rata-rata ( $\mu\text{mol/L}$ )	Minimal ( $\mu\text{mol/L}$ )	Maksimal ( $\mu\text{mol/L}$ )
Sebelum intervensi	30	19,112	6,52	42,79
Sesudah intervensi	30	84,640	8,43	37,83

Hasil analisis statistik normalitas data menunjukkan nilai p signifikan sebesar 0,000. Hal tersebut menunjukkan bahwa data kadar leptin balita sebelum dan sesudah intervensi berdistribusi tidak normal atau tidak homogen. Uji Wilcoxon dilakukan untuk mengetahui ada atau tidak perbedaan rata-rata dari dua sampel atau dua kelompok yang saling berpasangan atau berhubungan. Uji Wilcoxon dilakukan jika data berdistribusi tidak normal atau tidak homogen.

Hasil uji korelasi antara kedua variabel kadar leptin awal dan kadar leptin akhir menunjukkan hasil sebesar 0,027. Dikarenakan nilai uji Wilcoxon  $0,027 < \text{probabilitas } 0,05$ , maka  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima. Jadi terdapat perbedaan rata-rata antara kadar leptin sebelum intervensi dan kadar leptin setelah intervensi. Adanya pengaruh pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut dalam meningkatkan kadar leptin pada balita *stunting* di Puskesmas Sedan, Kabupaten Rembang.

Setelah dilakukan uji Wilcoxon kadar leptin sebelum dan sesudah intervensi PMT, maka selanjutnya dilakukan perhitungan *normalized gain (N-gain score)* untuk menentukan efektivitas penggunaan metode atau perlakuan dalam penelitian *one group pretest posttest design*. Dengan menghitung selisih antara nilai *pretest* dan *posttest* atau *gain score* tersebut, akan diketahui tingkat keefektifan intervensi pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut dalam peningkatan kadar leptin balita. Berdasarkan hasil perhitungan uji *N-gain score*, menunjukkan hasil bahwa nilai rata-rata *N-gain score* kadar leptin adalah 0,20169. Angka tersebut termasuk dalam kategori kurang efektif.

Penurunan kadar leptin pada balita *stunting* disebabkan pemberian makanan tambahan berbasis kelor. Suplementasi kelor dapat menyebabkan penghambatan lipase pankreas (didukung oleh temuan *in-vitro*) sehingga mengurangi pemecahan trigliserida menjadi asam lemak. Potensi kelor dalam meningkatkan profil lipid (menurunkan kolesterol total, trigliserida, lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan meningkatkan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL). Ekstrak kelor telah mengatur penyimpanan lemak dengan menurunkan regulasi ekspresi protein terkait adipogenesis (peroxisome proliferasi-aktivasi reseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) dan asam lemak sintase (FAS) dan meningkatkan regulasi ekspresi protein terkait lipolisis (adipose trigliserida lipase (ATGL)). Kelor juga efektif dalam meningkatkan kadar enzim antioksidan dan dengan demikian mengurangi stres oksidatif, peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan peradangan. Selain itu, kelor efektif dalam menurunkan penyerapan glukosa, glukoneogenesis, dan toleransi glukosa, sekaligus meningkatkan sinyal dan resistensi insulin. Selain itu, kelor juga memengaruhi hormon rasa kenyang yang menurunkan kadar leptin, sekaligus meningkatkan kadar ghrelin. CAT, katalase; GPx, glutathione peroksidase; GR, glutathione reduktase; GSH, glutathione; HOMA-IR, penilaian model homeostatis untuk resistensi insulin; IDL, lipoprotein

densitas menengah; IL-6, Interleukin 6; MDA, malondialdehida; oksida nitrat; PO, protein karbonil; indeks pemeriksaan sensitivitas insulin kuantitatif; SOD, superoksida dismutase; TAC, kapasitas antioksidan total; TNF- $\alpha$ , faktor nekrosis tumor- $\alpha$ . glukoneogenesis, dan toleransi glukosa, sekaligus meningkatkan sinyal dan resistensi insulin (Redha *et al.*, 2021).

Quercetin dalam ekstrak air daun kelor menghambat adipogenesis seperti yang terlihat oleh penghambatan akumulasi lipid dan faktor adipogenik pada mRNA dan pada tingkat protein. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan daun kelor dapat menurunkan ekspresi leptin mRNA yang setara dengan penurunan berat badan tikus betina. Efek antiobesitas daun kelor juga dapat menurunkan berat badan, kolesterol, trigliserida dan LDL tanpa mengurangi asupan pakan pada tikus yang mendapat diet tinggi lemak dan ekstrak daun kelor (Hastuti *et al.*, 2018). Dapat disimpulkan pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dapat menurunkan kadar leptin.

Penentuan status gizi berdasarkan tinggi badan sesuai umur (TB/U) menggunakan nilai *z-score* menurut Permenkes No. 2 Tahun 2020 mengenai standar antropometri anak tahun adalah sebagai berikut.

- a. Sangat pendek (*severely stunted*), nilai tinggi badan berada pada kolom kurang dari -3SD.
- b. Pendek (*stunted*), nilai tinggi badan berada pada kolom di antara -3 SD hingga kurang dari -2 SD.
- c. Normal, nilai tinggi badan berada pada kolom di antara -2 SD hingga kurang dari +3 SD.
- d. Tinggi, nilai tinggi badan berada pada kolom lebih dari +3 SD.

Tinggi badan yang diperiksa dengan mengukur tinggi balita sebelum PMT berbasis daun kelor dan ikan laut mayoritas berstatus stunting. Dari 30 balita terdapat 3 balita (10%) dalam kategori status tinggi badan sangat pendek (*severely stunted*) yang menunjukkan angka di bawah -3 standar deviasi (SD). Sebanyak 27 anak sisanya berada dalam kategori pendek (*stunted*) yang menunjukkan angka di bawah -2 SD. Setelah dilakukan intervensi PMT berbasis daun kelor dan ikan laut selama 63 hari berturut-turut, terjadi peningkatan rata-rata tinggi badan sesudah dilakukan intervensi. Dari 30 balita terdapat 13 balita laki-laki, hanya 1 (8%) balita yang menunjukkan kenaikan tinggi badan kurang dari normal, sedangkan dari 17 balita perempuan, terdapat 3 (18%) balita dengan penambahan tinggi badan kurang dari normal.

Xu dan Tianfu (2015) menjabarkan konsep sentral dan perifer dari regulasi metabolisme tulang yang bergantung pada leptin. Di jalur sentral, leptin berikatan dengan reseptor di hipotalamus (Ob-Rb). Pada neuron yang sensitif terhadap goldthioglucose (GTG), hal ini menginduksi peningkatan aktivitas simpatis yang memberi sinyal ke osteoblas melalui reseptor Adr $\beta$ 2. Kemudian dua kaskade molekuler hilir yang berbeda diaktifkan. Satu kaskade menurunkan regulasi ekspresi *c-myc*, yang meningkatkan produksi cyclin D, sehingga menghambat proliferasi osteoblas. Jalur lainnya, melalui jalur PKA-ATF4, meningkatkan regulasi ekspresi RANKL, yang pada akhirnya meningkatkan resorpsi tulang dari osteoklas. Dalam inti arkuata, sinyal leptin meningkatkan ekspresi CART, yang pada gilirannya menghambat sintesis RANKL. Pada jalur perifer, leptin dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi sel induk mesenkim sumsum tulang (BMSC) menjadi garis keturunan osteoblastik dengan berikatan dengan Ob-Rb pada BMSC. Di sisi lain, leptin juga dapat langsung berikatan dengan Ob-Rb pada osteoblas, sehingga menghambat sekresi RANKL.

Xu & Tianfu (2015) menyatakan untuk pertama kalinya bahwa leptin mengatur pembentukan tulang melalui sistem saraf simpatik. Dalam penelitian tersebut menunjukkan bahwa neuron di hipotalamus ventromedial (VMH), yang sensitif terhadap GTG, terlibat dalam fungsi antiosteogenik leptin. Selain itu, tindakan ini juga memerlukan fungsi sistem saraf simpatis (SNS) sebagai jembatan antara hipotalamus dan tulang. Mereka juga menemukan adanya fungsional reseptor adrenergik (AdrB2) pada osteoblas dan itu  $\alpha$ B2- antagonis adrenergik dapat meningkatkan massa tulang pada tikus WT dan tikus yang diovariectomi. Terlebih lagi, tikus kekurangan B2-reseptor adrenergik menunjukkan peningkatan pembentukan tulang dan massa tulang yang tidak dapat dikoreksi dengan infus leptin ICV (Elefteriou *et al.*, 2005).

Secara keseluruhan, bukti-bukti ini menunjukkan bahwa setelah leptin berikatan dengan reseptornya pada neuron VMH, sinyal ditransmisikan ke osteoblas melalui sistem simpatis (Karsenty, 2006). Dua kaskade yang diaktifkan oleh pensinyalan SNS. Yang satu menekan proliferasi osteoblas dan yang lainnya meningkatkan efek resorpsi osteoklas melalui peningkatan ekspresi aktivator reseptor NF- $\kappa$ B (RANKL) (Schwetz *et al.*, 2012). AdrB2, sebagai reseptor berpasangan protein G, dapat menggunakan faktor transkripsi protein pengikat elemen respons cAMP (CREB) untuk mengatur ekspresi gen (Benovic *et al.*, 1988). Melalui CREB, sinyal simpatis mengaktifkan jam molekuler dan gen Ap-1 pada osteoblas. Yang pertama menghambat ekspresi c-myc dan dengan demikian menurunkan regulasi ekspresi Cyclin D1, yang pada akhirnya mengarah pada penekanan proliferasi osteoblas (Fu *et al.*, 2005). Di sisi lain, Ap-1 melawan efek ini dengan meningkatkan regulasi c-myc. Pada saat yang sama, jam molekuler juga terlibat dalam penghambatan ekspresi gen AP-1.

Diketahui bahwa leptin disintesis dan dilepaskan ke sirkulasi perifer oleh jaringan lemak. Oleh karena itu, ada kemungkinan besar leptin dapat berperan langsung pada jaringan perifer seperti jaringan tulang. Leptin juga bekerja pada metabolisme tulang dengan cara yang lebih langsung dimana leptin perifer meningkatkan massa tulang melalui interaksi dengan sel induk mesenkim sumsum tulang (BMSCs), osteoblas, osteoklas dan kondrosit (Flier, 1997). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa reseptor leptin berafinitas tinggi terdapat pada BMSC manusia (Thomas *et al.*, 1999), yang dapat berdiferensiasi menjadi garis keturunan adiposit atau osteoblas, dan leptin dapat meningkatkan proliferasi dan diferensiasi BMSC menjadi osteoblas, dan dapat menghambat menjadi adiposit.

Pada osteoblas, leptin dapat meningkatkan proliferasinya, sintesis kolagen *de novo*, dan mineralisasi *in vitro*, serta kelangsungan hidup sel dan transisi menjadi preosteosit (Gordeladze *et al.*, 2002). Leptin juga dapat memfasilitasi sinyal osteoblastik ke osteoklas (Gordeladze *et al.*, 2002). Pada saat yang sama, leptin dapat menghambat pembentukan osteoklas *in vitro* dengan meningkatkan ekspresi osteoprotegerin dan menurunkan aktivator reseptor RANKL dalam sel stroma (Holloway *et al.*, 2002). Selain itu, pemberian leptin perifer mempunyai efek perlindungan terhadap pengeroposan tulang akibat ovariectomi pada tikus dengan meningkatkan mRNA osteoprotegerin pada osteoblas.

Pemberian leptin perifer dapat mencegah pengeroposan tulang yang disebabkan oleh jaringan melalui penghambatan besar resorpsi tulang dan penundaan pencegahan penurunan pembentukan tulang (Hamrick *et al.*, 2005). Leptin yang diberikan secara perifer juga dapat menyebabkan apoptosis

adiposit dan peningkatan pembentukan tulang pada tikus ob/ob. Turner *et al.* (2013) mengindikasikan bahwa leptin dapat meningkatkan jumlah dan aktivitas osteoblas terutama melalui jalur perifer. Reseptor leptin terdeteksi di kondrosit (Figenschau *et al.*, 2001), dan kondrosit yang distimulasi dengan leptin menunjukkan peningkatan proliferasi dan peningkatan sintesis matriks ekstraseluler. Pengobatan leptin juga meningkatkan proliferasi kondrosit dan ekspresi reseptor IGF-1 di tulang rawan lempeng pertumbuhan dan kondilus mandibula (Kishida *et al.*, 2005). Dalam hal ini, leptin perifer secara langsung mempunyai aksi anabolik pada metabolisme tulang, berbeda dengan efek antiosteogenik sentral (Cirmanova *et al.*, 2008).

Singkatnya, leptin memengaruhi metabolisme tulang melalui jalur sentral dan perifer. Di satu sisi, melalui jalur sentral, leptin tampaknya menghambat pembentukan tulang dan mendorong resorpsi tulang, sehingga menyebabkan pengeroposan tulang. Di sisi lain, melalui jalur perifer, leptin tampaknya meningkatkan pembentukan tulang dan menghambat resorpsi tulang, sehingga dapat meningkatkan massa tulang.

## SIMPULAN

Rata-rata kadar leptin balita sebelum dilakukan intervensi adalah sebesar 19,112  $\mu\text{mol/L}$ . sedangkan rata-rata kadar leptin 30 balita setelah dilakukan intervensi adalah sebesar 14,640  $\mu\text{mol/L}$ . Terjadi penurunan profil kadar leptin setelah pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut. Tinggi badan sebelum intervensi pemberian makanan tambahan berbasis daun kelor dan ikan laut menunjukkan kondisi tinggi badan balita pada kondisi pendek (*stunted*), dengan penambahan tinggi badan di bawah standar sebesar 90% dan kondisi sangat pendek (*severely stunted*) sebesar 10%. Setelah intervensi, kondisi tinggi badan balita pada kondisi pendek (*stunted*), dengan penambahan tinggi badan di bawah standar sebesar 64%, dan kondisi sangat pendek (*severely stunted*) sebesar 10%. Rata-rata tinggi badan meningkat. Dengan demikian intervensi PMT berbasis daun kelor dan ikan laut berperan terhadap peningkatan tinggi badan berada dalam kategori cukup efektif.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akib, R. D., Aminuddin, A., Hamid, F., Prihantono, P., Bahar, B., & Hadju, V. (2021). Leptin levels in children with malnutrition. *Gaceta Sanitaria*, 35, S278–S280. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.10.033>
- Benovic, J. L., Bouvier, M., Caron, M. G., & Lefkowitz, R. J. (1988). Regulation of adenylyl cyclase-coupled beta-adrenergic receptors. *Annual Review of Cell Biology*, 4, 405–428. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.04.110188.002201>
- Cirmanova, V., Bayer, M., Starka, L., & Zajickova, K. (2008). The effect of leptin on bone: an evolving concept of action. *Physiological Research*, 57, Suppl 1: S143–S151. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931499>
- Eleftheriou, F., Ahn, J. D., Takeda, S., Starbuck, M., Yang, X., Liu, X., Kondo, H., Richards, W. G., Bannon, T. W., Noda, M., Clement, K., Vaisse, C., & Karsenty, G. (2005). Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature*, 434, 514–520. <https://doi.org/10.1038/nature03398>
- Figenschau, Y., Knutsen, G., Shahzeydi, S., Johansen, O., & Sveinbjornsson, B. (2001). Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochemical and Biophysical Research Community*, 287, 190–197. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5543>
- Flier, J. S. (1997). Leptin expression and action: new experimental paradigms. *Proceeding of National Academy*



*Sciences USA* 94, 4242–4245. <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.94.9.4242>

- Fu, L., Patel, M. S., Bradley, A., Wagner, E. F., & Karsenty, G. (2005). The molecular clock mediates leptin-regulated bone formation. *Cell*, 122, 803–815. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.028>
- Gordeladze, J. O., Drevon, C. A., Syversen, U., & Reseland, J. E. (2002). Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *Journal of Cellular Biochemistry*, 85, 825–836. <https://doi.org/10.1002/jcb.10156>
- Hamrick, M. W., Della-Fera, M. A., Choi, Y. H., Pennington, C., Hartzell, D., & Baile, C. A. (2005). Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin-deficient ob/ob mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20, 994–1001. <https://doi.org/10.1359/JBMR.050103>
- Hastuti, N. A. R., Winarsih, S., & Dwijayasa, P. M. (2018). Pengaruh ekstrak air daun kelor terhadap kadar leptin dan *malondialdehyde* lemak *visceral* tikus Wistar yang dipapar *depo medroxyprogesterone acetate*. *Journal of Issues in Midwifery*, 2(1), 38–46. <https://doi.org/10.21776/ub.JOIM.2018.002.01.4>
- Holloway, W. R., Collier, F. M., Aitken, C. J., Myers, D. E., Hodge, J. M., Malakellis, M., Gough, T. J., Collier, G. R., Nicholson, G. C. (2002). Leptin inhibits osteoclast generation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17, 200–209. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.200>
- Hossain, M., Nahar, B., Haque, M. A., Mondal, D., Mahfuz, M., Naila, N. N., Gazi, M. A., Hasan, M. M., Haque, N. M. S., Haque, R., Arndt, M. B., Walson, J. L., & Ahmed, T. (2019). Serum adipokines, growth factors, and cytokines are independently associated with stunting in Bangladeshi children. *Nutrients*, 11(8), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu11081827>
- Karsenty, G. (2006). Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metabolism*, 4, 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.10.008>
- Kishida, Y., Hirao, M., Tamai, N., Nampei, A., Fujimoto, T., Nakase, T., Shimizu, N., Yoshikawa, H., & Myoui, A. (2005). Leptin regulates chondrocyte differentiation and matrix maturation during endochondral. *Bone*, 37(5):607-621. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.009>
- Lilik, N. I. S., & Budiono, I. (2021). Risiko kematian pasien gagal jantung kongestif (GJK): Studi kohort retrospektif berbasis rumah sakit. *Indonesian Journal of Public Health and Nutrition*, 1(3), 388–395.
- Masri.E., Kartikasari, W., & Yensasnidar, Y. (2021). Efektifitas pemberian makanan tambahan (PMT) dan konseling gizi dalam perbaikan status gizi balita. *Jurnal Kesehatan Perintis*, 7, 28–35. <https://doi.org/10.33653/jkp.v7i2.516>
- Millward, D. J. (2017). Nutrition, infection and stunting: The roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children. *Nutrition Research Reviews*, 30(1), 50–72. <https://doi.org/10.1017/S0954422416000238>
- Rashighi, M., & Harris, J. E. (2017). Promise of bitter melon (*Momordica charantia*) bioactives in cancer prevention and therapy. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY>
- Redha, A., A., Perna, S., Riva, A., Petrangolini, G., Peroni, G., Nichetti, M., Iannello, G., Naso, M., Faliva, M. A., & Rondanelli, M. (2021). Novel insights on anti-obesity potential of the miracle tree, *Moringa oleifera*: A systematic review. *Journal of Functional Foods*, 84, 104600. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104600>
- Schwetz, V., Pieber, T., & Obermayer-Pietsch, B. (2012). The endocrine role of the skeleton: background and clinical evidence. *European Journal of Endocrinology*, 166, 959–967. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0030>
- Thomas, T., Gori, F., Khosla, S., Jensen, M. D., Burguera, B., & Riggs, B. L. (1999). Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*, 140, 1630–1638. <https://doi.org/10.1210/endo.140.4.6637>
- Turner, R. T., Kalra, S. P., Wong, C. P., Philbrick, K. A., Lindenmaier, L. B., Boghossian, S., & Iwaniec, U. T. (2013). Peripheral leptin regulates bone formation. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28, 22–34. <https://doi.org/10.1002%2Fjbmr.1734>
- UNICEF/WHO/World Bank. (2021). Levels and trends in child malnutrition UNICEF/WHO/World Bank Group Joint Child Malnutrition Estimates Key findings of the 2021 edition. *World Health Organization*, 1–32. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025257>
- Xu, X., & Tianfu, C. (2015). Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 33, 474–485. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0569-7>