

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Obesitas menjadi masalah global dan menjadi perhatian bagi dunia kesehatan. Prevalensi obesitas di negara maju serta negara berkembang terus meningkat, walaupun berbagai metode pencegahan obesitas telah dilakukan melalui perubahan gaya hidup berupa pengaturan pola makan dan aktifitas fisik. Pengobatan dan pencegahan obesitas ini belum dapat dicapai karena etiologi dan patogenesis obesitas sampai sekarang masih belum jelas dan masih diperdebatkan.

Komplikasi obesitas pada remaja terutama mempengaruhi sistem kardiovaskuler, neurologi, endokrin, muskuloskeletal, pernafasan dan masalah psikologi. Obesitas merupakan resiko kelima penyebab kematian di dunia. Setidaknya 2,8 juta orang meninggal setiap tahun karena kelebihan berat badan atau obesitas. Selain itu, 44% diantaranya menderita diabetes, 23% penyakit jantung iskemik, dan 7-41 % penyebab kanker (endometrium, payudara, usus besar) (WHO, 2014). Pada populasi remaja usia 5-17 tahun, 70% remaja obesitas terancam penyakit kardiovaskular (Freedman *et al.*, 2007), kadar glukosa darah tinggi yang menunjukkan resiko tinggi untuk berkembang menjadi diabetes dan resiko masalah tulang dan sendi, *sleep apnea*, dan masalah-masalah sosial dan psikologis seperti *stigmatisasi* dan harga diri rendah.

Prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas juga meningkat pada anak-anak dan remaja di negara berkembang, dari 8,1% (7,7- 8,6) sampai 12,9% (12,3- 13,5) di tahun 2013 untuk anak laki-laki dan dari 8,4% (8,1- 8,8) sampai 13,4%

(13,0-13,9) pada anak perempuan (Ng *et al.*, 2014). Kelompok remaja perempuan merupakan kelompok prioritas dalam mencegah obesitas, karena pada remaja perempuan dampak obesitas bukan hanya pada remaja itu sendiri tapi juga pada turunannya. Penurunan kecenderungan obesitas pada remaja perempuan harus terus dikembangkan untuk perbaikan kualitas kesehatan janin sebagai generasi masa depan (Todd *et al.*, 2015). Identifikasi faktor risiko pada remaja merupakan cara paling tepat untuk intervensi obesitas dan menurunkan risiko kardiovaskuler (Magnussen *et al.*, 2013)

Prevalensi obesitas pada remaja umur 13-15 tahun di Sumatera Barat yang mayoritas etnis Minangkabau hampir sama dengan prevalensi nasional yaitu sebesar 10,8%, terdiri dari 8,3 % gemuk dan 2,5% sangat gemuk (obesitas) (Riskesmas, 2013). Sementara studi terdahulu melaporkan bahwa etnis Minangkabau memiliki pola diet yang berbeda dengan etnis lainnya di Indonesia dengan rata-rata asupan energi lebih rendah (72,4%) dari Angka Kecukupan Gizi (AKG) Nasional yaitu 2150 kkal. Berdasarkan rasio PUFA: MUFA: SAFA, etnis Minangkabau memiliki kualitas pola diet lemak yang buruk dan asupan lemak yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok etnis lainnya (Hatma *et al.*, 2007). Pada umumnya makanan terdiri dari nasi, ikan, kelapa, sayur hijau dan cabe, dimana sedikit sekali variasi antara makan siang, malam dan sarapan. (Lipoeto *et al.*, 2001).

Penyebab obesitas sampai sekarang masih belum jelas dan masih diperdebatkan. Risiko obesitas tergantung pada dua faktor penting yang saling berinteraksi yaitu varian genetik (polimorfisme nukleotida tunggal) dan paparan

risiko lingkungan (diet, aktivitas fisik) (Marti *et al.*, 2008; Qi, 2012; Lu *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2015). Interaksi gen dan faktor lingkungan (*gene- environment interaction*) didefinisikan sebagai suatu respon atau adaptasi genotip tertentu terhadap faktor lingkungan dalam menimbulkan suatu masalah kesehatan (Bouchard, 2009).

Peningkatan asupan makanan dan penurunan aktivitas fisik dulu sering dianggap sebagai penyebab obesitas, tetapi tidak semua orang yang mengkonsumsi lebih banyak energi, bertambah berat badannya dan tidak semua orang menjadi gemuk ketika tinggal di lingkungan yang sama. Beberapa individu bisa menaikkan atau menekan berat badan lebih mudah dari yang lain. Data menyimpulkan bahwa faktor genetik dan lingkungan serta interaksi antara keduanya berkontribusi terhadap obesitas.

Baru-baru ini mikrobiota usus mulai dikemukakan sebagai faktor lingkungan yang bertanggung jawab dalam kenaikan berat badan/obesitas. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas dikaitkan dengan perubahan profil mikrobiota usus, yang secara individu terkait dengan genotipe host dan usia serta menunjukkan perubahan yang lebih dinamis setelah dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti pola makan, probiotik, prebiotik, dan antibiotik (Tsai *et al.*, 2014; Xu, 2015). Pola makan merupakan faktor utama yang mempengaruhi komposisi dan metabolisme mikrobiota usus dan dapat mempengaruhi 57% komposisi mikrobiota usus, sementara faktor genetik hanya mempengaruhi sebesar 12% (Zhang *et al.*, 2010).

Obesitas terjadi karena kelebihan energi jangka panjang, di mana variasi genetik dapat menyebabkan perbedaan dalam kenaikan berat badan antara populasi. Pada genotipe yang sama (kembar monozigot) akan memberi respon yang sama, ini menunjukkan bahwa respon terhadap diet dimediasi oleh genotip. Gen terlibat dalam mekanisme pengaturan pengeluaran energi dan asupan makanan (Qi, 2014).

Penelitian pada individu kembar menunjukkan peran penting gen dalam menentukan indeks massa tubuh (IMT). Di samping mengendalikan massa lemak, gen juga mengatur distribusi jaringan lemak tubuh dan peran gen dalam pemunculan obesitas berkisar 6% sampai 85% (Yang, 2007). Penelitian terdahulu mendapatkan sejumlah lokus gen berkontribusi terhadap terjadinya obesitas. Walaupun ada kelemahan yaitu ketidakmampuan untuk menilai interaksi lingkungan secara umum terhadap obesitas. Beberapa gen yang penting dan berhubungan dengan obesitas telah diteliti pada berbagai etnis terutama di Eropa. Diantaranya polimorfisme gen *Fat-mass and Obesity association* (FTO) rs 9939609.

FTO dihasilkan oleh inti sel hampir semua jaringan manusia, tetapi paling banyak ditemukan di otak, terutama dalam nukleus *arcuate* di hipotalamus, yaitu area yang memegang peranan dalam pengaturan energi homeostasis dan kebiasaan makan. Pada percobaan manusia gen FTO mempengaruhi nafsu makan/appetite (Cecil *et al.*, 2007; Phillips *et al.*, 2012; Lappalainen *et al.*, 2012), kebiasaan makan dan pemilihan makanan (Brunkwall *et al.*, 2013), aktifitas fisik dan psikologi (depresi) (Harbron *et al.*, 2014). Penelitian terakhir melaporkan

bahwa gen FTO berhubungan dengan peningkatan hormon ghrelin (*hunger hormone*) dan penurunan hormon leptin (*satiety hormone*) (Benedict *et al.*, 2014)

Berdasarkan hasil penelitian individu yang memiliki A alel homozigot dari gen FTO rs 9939609 memperlihatkan kebiasaan makan yang jelek (Dina *et al.*, 2007), peningkatan asupan energi terutama asupan lemak (Cecil *et al.*, 2008; Wardle *et al.*, 2009). Individu dengan A alel homozigot mempunyai berat badan 3 kg lebih dan risiko obesitas 1,5 kali lebih besar dibandingkan individu tanpa risiko alel (Loos, 2008; Zhao *et al.*, 2014).

Pengaruh varian genetik FTO menjadi semakin kuat sepanjang rentang umur (Haworth *et al.*, 2008). Di antara kelompok-kelompok etnis, pengaruh gen FTO pada adipositas signifikan pada orang-orang keturunan Eropa dan Asia tapi kurang signifikan antara keturunan Afrika (Shinozaki *et al.*, 2014). Penelitian sebelumnya melaporkan pada etnis tertentu ada hubungan yang signifikan antara polimorfisme FTO rs 9939609 dan obesitas sementara pada etnis lain tidak ada hubungan dengan obesitas. Perbedaan hasil penelitian disebabkan karena bervariasinya faktor lingkungan yang mungkin terkait dengan genotipe (Dorajoo *et al.*, 2012).

Faktor lingkungan seperti diet, aktivitas fisik, usia, jenis kelamin, sosial ekonomi dan etnis telah terbukti mengubah risiko obesitas (Bell *et al.*, 2005). Penelitian terakhir menunjukkan interaksi yang signifikan antara efek diet tinggi lemak dan genotip FTO pada IMT, di mana peningkatan IMT pada genotip FTO adalah unik pada tingkat konsumsi tinggi lemak (Sonestedt *et al.*, 2009; Ahmad *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2014). A Alel FTO rs9939609 telah terbukti berinteraksi

dengan asupan SFA tinggi untuk memberikan IMT yang lebih tinggi atau lingkaran pinggang yang lebih besar (Phillips *et al.*, 2012). A Alel FTO rs9930609 dikaitkan dengan peningkatan asupan lemak 1,5 g/hari dan jumlah energi 25 kJ/hari (berdasarkan *food record* 3 hari) pada anak-anak (Freatly *et al.*, 2008).

Interaksi antara genotipe FTO dan aktivitas fisik terhadap IMT pada remaja dan dewasa telah dilaporkan secara konsisten (Rampersaud *et al.*, 2008; Harbron *et al.*, 2014). Penelitian pada hewan coba mencit mendapatkan bahwa terjadi penurunan ekspresi FTO di otak pada binatang yang diberi latihan/aktivitas fisik (Caruso *et al.*, 2013). Kemungkinan obesitas pada individu yang mempunyai alel minor dari rs9939609 akan berkurang pada kelompok yang aktif secara fisik (odds rasio = 1,22 / alel, 95% CI 1,19-1,25) dibandingkan dengan kelompok yang tidak aktif (odds ratio = 1,30/alel, 95% CI 1,24-1,36) (Kilpeläinen *et al.*, 2011). Dampak dari polimorfisme FTO rs9939609 pada parameter lemak tubuh jauh lebih rendah pada remaja yang melakukan aktivitas fisik yang direkomendasikan (yaitu, ≥ 60 menit/hari, aktivitas sedang hingga yang kuat) dibandingkan dengan mereka yang tidak : +0,17 vs 0,65 per alel risiko terhadap IMT, + 0,40% vs + 1,70% per alel risiko terhadap persentase lemak tubuh, dan +0,60 vs +1,15 cm per alel risiko terhadap lingkaran pinggang. (Ruiz *et al.*, 2010).

Mikrobiota usus dianggap sebagai faktor lingkungan yang mengatur penyimpanan lemak (Backhed *et al.*, 2004). Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam mengatur homeostasis energi serta perkembangan obesitas (Parekh *et al.*, 2014). Komposisi mikrobiota usus dalam tiap individu terkait

dengan genotype, usia dan menunjukkan perubahan yang lebih dinamis lagi setelah dipengaruhi oleh faktor eksternal seperti pola makan, probiotik, prebiotik, dan antibiotik (Tsai *et al.*, 2014).

Proporsi dari *Bacteroidetes* lebih rendah pada obesitas daripada non obesitas (Clarke *et al.*, 2012), dan proporsi ini meningkat dengan penurunan berat badan yang disebabkan oleh diet rendah kalori (Rawls *et al.*, 2006). Perubahan dalam komposisi mikrobiota dan produk metabolit mikroba mempengaruhi fungsi metabolik yang menyebabkan terjadinya obesitas dan gangguan lain (Chen *et al.*, 2014). Mikrobiota usus mengubah metabolisme host dengan meningkatkan ekstraksi energi, modulasi sistem imunologi, dan mempengaruhi metabolisme lipid (Clarke *et al.*, 2012).

Proses fermentasi tidak hanya mengubah komposisi dan aktifitas mikrobiota usus saja, tapi juga menghasilkan metabolit bioaktif yang dapat mencapai sirkulasi sistemik. Metabolit utama adalah *Short Chain Fatty Acid* (SCFA) seperti asetat, propionat dan butirat yang merupakan sumber energi baru bagi tubuh, disamping itu SCFA juga menstimulasi proses adipogenesis. Semakin besar ekstraksi energi dari mikrobiota, semakin besar kecenderungan seorang individu dapat berkembang menjadi obesitas. Mikrobiota juga mendorong penyerapan monosakarida dari usus melalui aktivasi protein *signaling* ChREBP.

Disamping itu SCFA dapat mempengaruhi insulin sensitiviti dan metabolisme energi melalui beberapa mekanisme, yang meliputi komponen sistem saraf pusat. SCFA dapat memodifikasi beberapa hormon usus yang terlibat dalam homeostasis glukosa dan energi. Beberapa studi melaporkan SCFA yang

berikatan dengan reseptor di sel enteroendokrin dan mengsekresikan ghrelin, PYY, GLP1 dan GLP2 (Cani *et al.*, 2013).

Lipopolisacharide (LPS) yang merupakan komponen struktural penting dari dinding sel bakteri gram negatif, bertindak sebagai faktor *trigerring*, menghubungkan inflamasi sistemik untuk diet tinggi lemak. Beberapa studi menunjukkan bahwa mikrobiota usus bisa mengaktifkan neuron sensorik vagal dan wilayah otak yang berhubungan dengan jaringan otonom pusat. Studi menunjukkan bahwa mikrobiota usus dapat mempengaruhi perkembangan regulasi pusat nafsu makan dan kenyang (Tehrani *et al.*, 2012).

Identifikasi genetik, individu yang lebih berespon dengan perubahan diet tertentu sangat penting untuk intervensi dalam terapi obesitas, karena dengan skrining gen dapat dilakukan penyesuaian desain manajemen berat badan dan bimbingan diet pada individu dengan predisposisi genetik untuk menjadi gemuk. Pengobatan dan pencegahan obesitas yang efektif dapat dicapai jika diketahui patogenesis secara komprehensif. Sejauh ini banyak studi tentang interaksi genetik dan faktor lingkungan yang diteliti, tapi kajian yang mendalam mengenai peran mikrobiota usus terhadap obesitas masih terus berkembang. Berdasarkan alasan diatas maka perlu diteliti bagaimana hubungan antara polimorfisme gen FTO, asupan makan, aktifitas fisik dan mikrobiota usus dengan obesitas pada remaja etnik Minangkabau.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau?
2. Apakah terdapat hubungan antara asupan makanan dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau?
3. Apakah terdapat hubungan antara aktifitas fisik dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau?
4. Apakah terdapat hubungan antara profil mikrobiota usus dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau?
5. Bagaimanakah resiko kejadian obesitas pada remaja etnis Minangkabau berdasarkan polimorphisme gen FTO rs 9939609, asupan makanan, aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus?

1.3. Tujuan Penelitian dan manfaat penelitian

1.3.1. Tujuan Umum :

Mengkaji hubungan antara polimorfisme gen FTO rs9930609, asupan makanan, aktifitas fisik dan mikrobiota usus dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau.

1.3.2. Tujuan Khusus .

1. Mengkaji hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau

2. Mengkaji hubungan antara asupan makanan dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau.
3. Mengkaji hubungan antara aktifitas fisik dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau.
4. Mengkaji hubungan antara komposisi microbiota dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau.
5. Mengkaji resiko kejadian obesitas pada remaja etnis Minangkabau berdasarkan polimorphisme gen FTO rs 9939609, asupan makan, aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus

1.4. Manfaat penelitian

1.4.1. Ilmu pengetahuan

1. Untuk memperoleh informasi mengenai resiko obesitas pada remaja dilihat dari faktor genetik, asupan makan, aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus sehingga dapat dilakukan manajemen klinis secara personal.
2. Dapat menjadi acuan bagi profesional kesehatan untuk menyesuaikan desain manajemen berat badan dan pencegahan obesitas pada orang dengan kecenderungan genetik.

1.4.2. Kebijakan

Penemuan dalam hubungan antara genotipe, diet, aktivitas fisik, dan profil mikrobiota usus dengan obesitas memberikan persepsi baru dan mempromosikan pengembangan terapi obesitas berdasarkan terapi gizi secara personal untuk program pencegahan obesitas.