

DISERTASI

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED* (FTO) rs 9939609, ASUPAN MAKANAN, AKTIFITAS FISIK DAN MIKROBIOTA USUS DENGAN OBESITAS PADA REMAJA



**Oleh
SUSMIATI
NIM 1330312005**

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2017**

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED* (FTO) rs 9939609, ASUPAN MAKANAN, AKTIFITAS FISIK DAN MIKROBIOTA USUS DENGAN OBESITAS PADA REMAJA

DISERTASI

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Doktor dalam Program Studi S3 Biomedik Program Pasca Sarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

**Oleh
SUSMIATI
NIM 1330312005**

**PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG**

2017

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Susmiati

NIM : 1330312005

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi saya yang berjudul **“Hubungan Antara Polimorfisme Gen Fat Mass Obesity Associated (FTO) rs 9939609, Asupan Makanan, Aktifitas Fisik dan Mikrobiota Usus dengan Obesitas pada Remaja”** adalah benar merupakan hasil penelitian saya selama mengikuti program Doktor di Biomedik Program Pasca Sarjana Universitas Andalas dengan arahan komisi pembimbing yaitu : Prof. dr. Nur Indrawati Lipoeto PhD. SpGK; Prof.Dr. Sc. Agr. Ir. Jamsari, MP dan Ir. Ingrid S.Surono M.Sc, PhD, belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan atau doktor) baik di Universitas Andalas maupun di perguruan tinggi lainnya. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka dibagian akhir disertasi ini.

Demikian pernyataan ini saya buat untuk dapat digunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Juli 2017

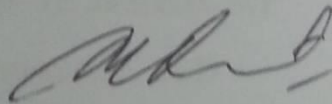
Susmiati

1330312005

PERSETUJUAN PEMBIMBING

Komisi Pembimbing

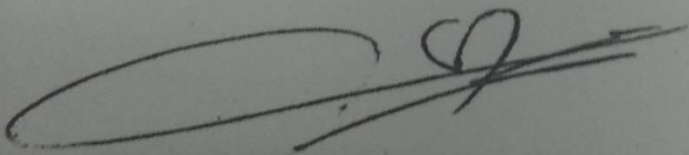
Ketua



Prof.dr. Nur Indrawati Lipoeto, MSc, PhD

NIP 19630507 199001 2 001

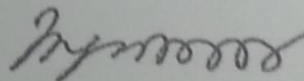
Anggota



Prof.DR. Sc. Agr. Ir. Jamsari, MP

NIP 196802021992031003;

Anggota



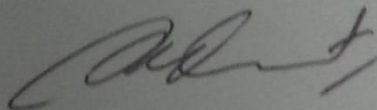
Ir. Ingrid S. Surono MSc, PhD

NIP 195702071990032001

Menyetujui

Ketua Program Studi S3 Biomedik/Illmu Kedokteran

Fakultas kedokteran universitas Andalas Padang



Prof.dr. Nur Indrawati Lipoeto, MSc, PhD

NIP 19630507 199001 2 001

Telah duiji pada Ujian Tertutup

Tanggal 8 Mei 2017

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Prof. dr. Nur Indrawati Lipoeto, MSc.,PhD.,SpGK

Anggota : 1. Prof.DR. Sc. Agr. Ir. Jamsari, MP

2. Ir. Ingrid S.Surono M.Sc, PhD

3. Prof.dr. Fadil Oenzil PhD.,SpGK

4. Prof. Dr.dr. Nasrul Zubir SpPD.,KGEH

5. Prof. Dr.dr. Eryati Darwin PA(K)

6. Prof. drh. Endang Purwati RN PhD.



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayahNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi yang berjudul **“HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED (FTO)* rs 9939609, ASUPAN MAKANAN, AKTIFITAS FISIK DAN MIKROBIOTA USUS DENGAN OBESITAS PADA REMAJA”**. Penulisan Disertasi merupakan karya tulis akademik sebagai syarat untuk menyelesaikan pendidikan tingkat Doktoral pada program pascasarjana S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Penelitian ini dilakukan atas adanya fenomena peningkatan angka kejadian obesitas. Pengobatan dan pencegahan obesitas ini belum dapat dicapai karena etiologi dan patogenesis obesitas sampai sekarang masih belum jelas dan masih diperdebatkan. Resiko obesitas tergantung pada dua faktor penting yang saling berinteraksi yaitu varian genetik (polimorfisme nukleotida tunggal, haplotipe) dan paparan resiko lingkungan.

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. Ini 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.

Kelompok remaja perempuan merupakan kelompok prioritas dalam mencegah obesitas, karena pada remaja dampak obesitas bukan hanya pada remaja itu sendiri tapi juga pada keturunannya. Obesitas terjadi karena kelebihan energi jangka panjang, dimana variasi genetik dapat menyebabkan perbedaan dalam kenaikan berat badan antara populasi. 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 diantaranya polimorfisme gen *Fat-mass and Obesity association* (FTO) rs 9939609.

Penelitian ini membuktikan hubungan yang bermakna antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas, dimana FTO minor allele (A allele) meningkatkan resiko obesitas sebesar 1,54 kali (95%CI 1,06-2,16) $p= 0,013$.

Dengan adanya hasil penelitian ini penulis berharap dapat memberikan sumbangsih dalam ilmu pengetahuan melalui skrining gen dapat diketahui faktor risiko seseorang terhadap obesitas serta dan mempromosikan pengembangan terapi obesitas secara personal melalui modifikasi asupan makanan, aktifitas fisik dan mikrobiota usus. Diharapkan angka kejadian obesitas pada remaja dapat ditekan, sehingga tidak berkembang menjadi penyakit kardiovaskuler, diabetes militus, risiko masalah tulang dan sendi, *sleep apnea*, dan masalah-masalah sosial dan psikologis seperti *stigmatisasi* dan harga diri rendah.

Penulis menyadari bahwa selama proses penelitian dan penulisan disertasi ini tidak terlepas dari peran serta dukungan Ibu/Bapak tim promotor, tim penguji, seluruh staf pengajar di S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, dukungan dana riset dari Danone Institute Indonesia dan Scientific members serta dukungan dari berbagai pihak yang telah membantu penulis baik moril maupun materil. Penulis menyampaikan terima kasih tak terhingga kesemua pihak yang telah membantu.

Padang, Juli 2017

Penulis



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT atas taufik dan hidayahNya, sehingga penulis dapat melalui proses penelitian dan penulisan disertasi ini dengan judul: “Hubungan Antara Polimorfisme Gen *Fat Mass Obesity Associated* (FTO) rs 9939609, Asupan Makanan, Aktifitas Fisik dan Mikrobiota Usus dengan Obesitas pada Remaja “. Disertasi ini disusun dan diajukan sebagai salah satu persyaratan akademik guna memperoleh gelar Doktor pada Program Studi S3 Biomedik Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Atas rahmat dan karunia Allah SWT, dengan dilimpahkan Nya bantuan yang ikhlas dari berbagai pihak dalam memberikan dukungan baik pikiran, tenaga, dana serta doa sehingga penulis mampu menyelesaikan disertasi ini. Untuk itu pada kesempatan ini penulis dengan segala kerendahan hati ingin mengucapkan terima kasih dan penghargaan kepada :

1. Tim Komisi Pembimbing : Prof. dr.Nur Indrawati Lipoeto, MSc, PhD, SpGK selaku Ketua Tim Pembimbing sekaligus ketua Program Studi S3 Biomedik FK Unand; Prof.Dr.Sc.Agr.Ir. Jamsari, MP dan Ir. Ingrid S.Surono M.Sc, PhD selaku anggota tim Pembimbing yang telah memberikan bimbingan, arahan, saran-saran serta motivasi yang sangat berharga bagi penulis selama melakukan penelitian dan disertasi ini.
2. Prof. Dr. Fadil Oenzil PhD, SpGK, Prof.Dr.dr.Nasrul Zubir SpPD, KGEH, Prof. Dr. dr. Eryati Darwin PA(K) dan Prof. drh. Endang Purwati RN, MS, PhD selaku tim penelaah atas semua koreksi dan saran yang sangat membangun untuk kesempurnaan disertasi ini.
3. Prof. dr. Fasli Jalal sebagai penguji undangan yang telah meluangkan waktu dan memberikan masukan atas kesempurnaan tesis ini.
4. Bapak Prof. Dr. Dachriyanus Apt selaku Wakil Rektor I/ mantan Dekan Fakultas Keperawatan, Dr.dr. Masrul M.Sc, SpGK selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran dan Ibu Prof. dr. Yanwirasti PA(K) selaku mantan ketua prodi S3 Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, yang banyak memberikan masukan dan semangat dalam penyelesaian disertasi ini.

5. Rektor Universitas Andalas Prof. Tafdil Husni SE, MBA, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Dr. dr Wirisma Arif SpB(k)-Onk serta Dekan Fakultas Keperawatan Universitas Andalas Prof.Dr. dr Rizanda Machmud M.Kes FISPH., FISCM yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Program Doktor di Universitas Andalas Padang.
6. Kepala dan staf Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah mengizinkan dan memfasilitasi penulis untuk melaksanakan penelitian.
7. Yayasan Danone Institute Indonesia yang telah memberikan bantuan dana penelitian, serta *scientific members* yang juga banyak memberikan masukan terhadap pelaksanaan penelitian ini.
8. Prof. Koen Venema dari Departemen Healthy Eating and Food Inovation Maastricht University, yang telah membantu dalam analisis microbiota usus.
9. Seluruh staf pengajar pada Program S3 Biomedik Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah memberikan bekal ilmu selama penulis mengikuti pendidikan di Program Studi S3 Biomedik ini.
10. Bapak dr. Zulkarnain Agus M.Sc, SpGK yang banyak memberi saran dan support dalam melakukan penelitian di lapangan.
11. Dr.rer.nat. Ikhwan Resmala Sudji, MSi , Dr.dr. Andani Eka Putra MS serta Dr. Helmizar SKM yang telah banyak memberi masukan dan membantu dalam pelaksanaan penelitian.
12. Seluruh staf dan Civitas Akademika Fakultas Kedokteran dan Fakultas Keperawatan serta Staf Pascasarjana Universitas Andalas yang telah membantu penulis selama menjalani pendidikan Program Doktor ini.
13. Kepala Sekolah dan guru SMP di Kota Padang, Padang Panjang, Kabupaten Padang Pariaman dan Tanah Datar, terutama anak-anak remaja putri yang ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.
14. Rekan-rekan seperjuangan Biomedik Angkatan 2013 serta mahasiswa Program Doktor Pascasarjana Unand yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu, atas kebersamaan yang sangat berarti sehingga penulis tidak pernah merasa sendiri dalam menyelesaikan persoalan yang dihadapi.

15. Kepada adik-adik enumerator lapangan (Rico Arikasandi, Arifatin Nasihah, Irnal Marninda, Meyci Astuti, Rahma Defitri, Firdaus, Melati, Roza dan Amilia) yang sangat membantu dalam koleksi data di lapangan.
16. Kepada adik-adik di Laboratorium Biomedik (Afifatul Akhyar, Juane Plantika Menra, Ira wahyuni dkk) atas kerja sama yang saling membantu dalam melakukan penelitian hingga disertasi penulis ini bisa diselesaikan.
17. Kepada ayah Almukminin Arif dan ibu Yusna Idris dan seluruh keluarga besar penulis, uni Husna, adik Erwin, Abdul Aziz yang telah memberikan dorongan dan motivasi untuk penyelesaian pendidikan S3 penulis ini.
18. Khusus penghargaan yang tinggi disampaikan kepada suami tercinta Revalin Herdianto ST, M.Sc, PhD dan anak-anakku tersayang (Faris Aslam Revalin, Naufal Avicenna Aslam Revalin dan Puti Rania Revalin) atas semua doa, pengorbanan, dorongan, pengertian dan perhatian yang tulus yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan disertasi ini.
19. Kepada semua pihak yang juga sangat berperan dalam penyelesaian penelitian dan penulisan disertasi ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Harapan penulis semoga disertasi ini dapat memberikan manfaat terutama sekali dalam pencegahan obesitas pada remaja putri. Untuk itu sekali lagi penulis menghanturkan penghormatan dan penghargaan yang setinggi-tingginya serta mengucapkan terima kasih dengan diiringi doa semoga jasa baik yang telah semua pihak berikan menjadi amal saleh serta mendapat balasan disisi Allah SWT.

Padang, Juli 2017

Penulis

RINGKASAN

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED (FTO)* rs 9939609, ASUPAN MAKANAN, AKTIFITAS FISIK DAN MIKROBIOTA USUS DENGAN OBESITAS PADA REMAJA

Oleh : Susmiati

Promotor : : Prof. dr.Nur Indrawati Lipoeto, MSc, PhD, SpGK; Prof.Dr.Sc.Agr.Ir. Jamsari, MP; Ir. Ingrid S.Surono M.Sc, PhD

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. Kelompok remaja perempuan merupakan kelompok prioritas dalam mencegah obesitas, karena pada remaja dampak obesitas bukan hanya pada remaja itu sendiri tapi juga pada keturunannya. Identifikasi faktor risiko pada remaja merupakan cara paling tepat untuk intervensi obesitas dan menurunkan risiko kardiovaskuler.

Risiko obesitas tergantung pada dua faktor penting yang saling berinteraksi yaitu varian genetik (polimorfisme nukleotida tunggal, haplotipe) dan paparan resiko lingkungan. 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. 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.

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.

Etnis Minangkabau memiliki pola diet yang berbeda dengan etnis lainnya di Indonesia dengan rata-rata asupan energi lebih rendah dibandingkan etnis lain. 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. Komposisi makanan etnis Minangkabau umumnya terdiri dari nasi, ikan, kelapa, sayur hijau dan cabe, dimana sedikit sekali variasi antara makan siang, malam dan sarapan

Penelitian ini bertujuan : 1) Mengkaji hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas, 2) Mengkaji hubungan antara asupan makanan dengan obesitas, 3) Mengkaji hubungan antara aktifitas fisik dengan obesitas 4)) Mengkaji hubungan antara komposisi mikrobiota usus dengan obesitas dan 5) Mengkaji resiko obesitas berdasarkan polimorphisme gen FTO rs 9939609, asupan makan, aktifitas fisik dan profil mikrobiota usus pada remaja obesitas etnis Minangkabau.

Penelitian terdiri dari dua tahap. Tahap pertama (I) : pengumpulan data di Empat Kabupaten/Kota di Sumatera Barat. Data yang diambil di lapangan adalah data antropometri, asupan makan, tingkat aktifitas fisik, pengambilan sampel darah dan feses. Tahap kedua (II) : Melakukan analisis polimorfisme FTO rs 9939609 secara T ARMS dan RFLP serta analisis komposisi mikrobiota usus secara qPCR.

Hasil penelitian tahap I, berhasil mendapatkan gambaran antropometri , asupan makan , tingkat aktifitas fisik. Dari 311 responden yang lengkap data antropometri didapatkan 143 obes dan 168 non obes. Ada perbedaan yang bermakna antara IMT, berat badan, lingkar pinggang, lingkar panggul, tekanan sistolik, tekanan darah diastolic serta persen lemak tubuh antara obes dan non obes.

Berdasarkan aktifitas fisik tidak didapatkan hubungan yang signifikan dengan kejadian obesitas pada remaja, sementara berdasarkan asupan makan juga tidak ada hubungan yang bermakna asupan makan (energy total, karbohidrat,protein ,lemak, serat, SFA,MUFA dan PUFA) dengan kejadian obesitas. Sebagian besar tingkat asupan lemak tergolong tinggi (>30%E) dan sebagian besar dengan asupan serat yang rendah. Setelah dilakukan uji perbedaan rata-rata asupan makan antara aktifitas rendah dengan tingkat aktifitas sedang/tinggi, didapatkan subyek dengan aktifitas sedang/tinggi mempunyai tingkat asupan yang lebih tinggi dibandingkan dengan tingkat aktifitas rendah. Hal ini menyebabkan tidak adanya hubungan langsung antara asupan makan dengan obesitas atau hubungan aktifitas fisik dengan obesitas.

Penelitian tahap kedua (II) : Dari analisis Polimorfisme didapatkan ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas dalam co dominan model (AA vs. TT: OR = 4,18, 95% CI: 1,467- 11,89) , p= 0,01. Sementara berdasarkan resesif model, didapatkan ada perbedaan yang bermakna kejadian obesitas pada kelompok dengan AA 4,107 kali lebih besar dibandingkan kelompok TT/TA dengan OR 4,107 (95% CI 1,465-11,511) p=0,01. FTO minor allele (A allele) meningkatkan resiko obesitas sebesar 1,52 kali (95%CI 1,06-2,16) p= 0,01.

Analisis profil mikrobiota usus didapatkan jumlah (log copy number) Bacteroidetes, Firmicutes dan *Bacteroides ovatus*, *Clostridium cocoides*, *Lactobacillus ruminis*, *Bifidobacterium adolescentis* dan rasio Firmicutes /Bactroides hampir sama antara kelompok obes dan normal.

HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME GEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED* (FTO) rs 9939609, ASUPAN MAKANAN, AKTIFITAS FISIK DAN MIKROBIOTA USUS DENGAN OBESITAS PADA REMAJA

ABSTRAK

Latar belakang dan tujuan : Hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas bervariasi pada berbagai etnis dan ras. Perbedaan ini disebabkan berbedanya faktor lingkungan yang ikut mempengaruhi terjadinya obesitas. Etnis Minangkabau mempunyai pola makan yang berbeda dengan etnis lain di Indonesia. Mereka mempunyai pola makan tinggi lemak dan rendah serat dibandingkan etnis lain. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengkaji hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609, asupan makan, tingkat aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus dengan obesitas pada remaja.

Metode : Desain penelitian ini adalah case control dengan 311 responden perempuan (143 obes dan 168 non obes) umur 12-15 tahun. Pengambilan sampel dilakukan secara random sampling pada empat Kabupaten/Kota di Sumatera Barat (Padang, Padang Pariaman, Padang Panjang and Tanah Datar). Indeks massa tubuh (IMT) dihitung berdasarkan BMI Z-score menurut jenis kelamin, Asupan makan diukur dengan semi-kuantitatif food frequency questionnaire (FFQ), Aktifitas fisik diukur dengan Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQC), Polimorfisme FTO rs 9939609 dianalisis dengan metode Tetra-primer Amplification Refractory Mutation System-Polimerase Chain Reaction (AMRS PCR) dan profil mikrobiota usus dengan quantitative real time PCR (qPCR)

Hasil: Terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas ($p=0.01$). Dalam co dominant model (AA vs. TT: OR = 4,18, 95% CI: 1,46-11,89) , $p= 0,01$. FTO minor allele (A allele) meningkatkan risiko obesitas sebesar 1,52 kali (95%CI 1,06-2,16) $p= 0,01$. Sedangkan antara asupan makan, aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus dengan kejadian obesitas tidak ada hubungan yang bermakna. Didapatkan resiko obesitas pada remaja dengan genotip AA sebesar 4,67 kali dibandingkan genotip TT. Hubungan polimorfisme FTO rs 9939609 ini dapat dipengaruhi oleh asupan makan (rendah energy, rendah karbohidrat, tinggi lemak, rendah serat, serta tingi asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh), tingkat aktifitas fisik yang rendah dan jumlah *Lactobacillus ruminis* yang rendah.

Kesimpulan : Polimorfisme FTO rs 9939609 berhubungan dengan obesitas pada remaja etnis Minangkabau, dimana subyek dengan genotip AA akan beresiko obesitas sebesar 4,67 kali dibandingkan genotip TT. Hubungan ini dapat dipengaruhi oleh asupan makan (rendah energy, rendah karbohidrat, tinggi lemak, rendah serat, serta tingi asam lemak jenuh dan asam lemak tak jenuh), tingkat aktifitas fisik yang rendah dan jumlah *Lactobacillus ruminis* yang rendah.

Kata Kunci : Polimorfisme FTO rs 9939609, asupan makan, aktifitas fisik, mikrobiota usus, obesitas

**ASSOCIATION BETWEEN *FAT MASS OBESITY ASSOCIATED (FTO)* rs
9939609 VARIANTS, DIETARY INTAKE, PHYSICAL ACTIVITY AND
GUT MICROBIOTA PROFILE WITH OBESITY
OF ADOLESCENTS**

ABSTRACT

Background and Objectif : Relationship between Fat Mass Obesity Associated (FTO) rs 9939609 variants and obesity on various ethnics and races. The variation is thought due to differences in environmental factors that also contributes to obesity occurrence. Minangkabau ethnic had different dietary pattern with other ethnics in Indonesia. They had higher fat and low fiber intakes compared to the other ethnics groups. The objective of this study was to investigate association between FTO rs 9939609 variants, dietary intake, physical activity and gut microbiota composition with obesity in adolescent girls of Minangkabau Ethnic.

Method : Research design was case control study. A total of 311 adolescent girls (143 obese and 168 normal) aged 12-15 years old were randomly chosen from 4 district at West Sumatera (Padang, Padang Pariaman, Padang Panjang and Tanah Datar). Body Mass Index (BMI) was calculated according to BMI Z-score. Dietary intake was assessed using a semi-quantitatif food frequency questionnaire (FFQ), physical activity was evaluated using Physical Activity Questionnaire for Older Children (PAQC). Genetic variants of FTO rs 9939609 were analyzed with Tetra-primer Amplification Refractory Mutation System-Polimerase Chain Reaction (AMRS PCR) and composition gut microbiota were analyzed with qPCR.

Result : There was a significant association between rs9939609 and the risk of obesity ($p=0.01$). Compared with the common genotype TT, those carrying the AA genotype had a significantly increased risk of obesity OR 4.18 (95% CI: 1.46 -11.89). FTO minor allele (A allele) increased the risk of obesity by 1.52 times (95% CI = 1.06–2.16,) $p= 0,01$. There was no significant association between dietary intake, physical activities, and gut microbiota composition with obesity. Subjects with AA genotype has a risk of obesity 4.67 times higher than those with TT genotype. The association of FTO rs 9939609 polymorphism may be affected by dietary intake (low energy, low carbohydrate, high fat, low fat, low fiber, and high SPA and MUFA and PUFA), low physical activities, and low numbers of *Lactobacillus ruminis*.

Conclusion: The genetic variants of FTO rs 9939609 are associated with obesity in adolescent of Minangkabau Etnics, with AA genotype has a risk of obesity of 4.67 times higher than those with TT genotype. This association may be modified by dietary intake ((low energy, low carbohydrate, high fat, low fat, low fiber, and high SPA and MUFA and PUFA). Low physical activities, and low *Lactobacillus ruminis*.

Keywords : Polimorfisme FTO rs 9939609, dietary intake, physical activity, gut microbiota, obesity

DAFTAR ISI

KULIT LUAR.....	
KULIT DALAM.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING.....	iv
PENGUJI DISERTASI.....	v
KATA PENGANTAR.....	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	viii
RINGKASAN.....	xi
ABSTRAK.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xix
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	9
1.3. Tujuan Penelitian.....	9
1.3.1. Umum.....	9
1.3.2. Khusus.....	9
1.4. Manfaat Penelitian.....	10
1.4.2. Untuk kepentingan Ilmu pengetahuan.....	10
1.4.3. Untuk kepentingan Kebijakan.....	10
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Obesitas.....	11
2.1.1. Definisi.....	11
2.1.2. Epidemiologi.....	12
2.1.3. Klasifikasi dan Pengukuran.....	12

2.2. Patogenesis dan faktor yang mempengaruhi	15
2.2.1. Polimorphisme gen FTO rs 9939609	17
2.2.2. Asupan makan	26
2.2.3. Aktifitas Fisik	27
2.2.4. Mikrobiota usus.....	28

BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Konsep.....	35
3.2. Hipotesis Penelitian.....	37

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1. Jenis dan Disain penelitian.....	38
4.2 Populasi, subyek penelitian dan besar subyek penelitian	38
4.2.1. Populasi dan Subyek penelitian	38
4.2.2. Besar sampel	39
4.3. Klasifikasi Variabel dan Definisi Operasional Penelitian	41
4.3.1. Klasifikasi variabel	41
4.3.2. Definisi Operasional variabel	41
4.4. Bahan dan Instrumen Penelitian	44
4.4.1. Bahan penelitian	44
4.4.2. Instrument penelitian	44
4.5. Tempat dan Waktu Penelitian	46
4.5.1. Tempat Penelitian	46
4.5.2. Waktu Penelitian	46
4.6. Prosedur atau pengumpulan data	46
4.6.1. Terhadap subyek penelitian	47
4.6.2. Pemeriksaan Antropometri	48
4.6.3. Pengukuran asupan makan	49
4.6.4. Pengukuran aktifitas fisik	50
4.6.5. Pengukuran polimorfisme FTO rs 9939609	51
4.6.6. Pengukuran profil mikrobiota usus	52
4.7. Kerangka Operasional penelitian	54
4.8. Pemantapan Mutu	56
4.4.1. Persiapan subyek penelitian	56
4.4.2. pengambilan sampel	56
4.4.3. penyimpanan sampel	56
4.4.4. Pengiriman sampel	57
4.4.5. Pemeriksaan sampel	57
4.4.6. Pencatatan hasil	57
4.9. Persyaratan Etika Penelitian	57

4.10. Pengolahan Data	59
4.10.1. <i>Editing</i>	59
4.10.2. <i>Coding</i>	59
4.10.3. <i>Processing</i>	60
4.10.4. <i>Cleaning</i>	60
4.10.5. Analisis Data.....	60
BAB 5 HASIL PENELITIAN	
5.1. Analisis Polimorfisme FTO rs 9939609 dan analisis	62
5.1.1. Analisis Polimorfisme FTO rs 9939609.....	62
5.1.2. Analisis Komposisi Mikrobiota Usus	67
5.2. Karakteristik Subjek Penelitian	70
5.3. Hubungan antara polimorfisme FTO rs 9939609, asupan makan, aktifitas fisik dan komposisi mikrobiota usus dengan obesitas.....	75
5.4. Pola prediksi kejadian obesitas berdasarkan polimorfisme FTO rs 9939609, asupan makan, aktifitas fisik dan komposisi microbiota usus.....	79
5.5. Perbedaan rerata ukuran antropometri, aktifitas fisik, asupan makanan dan profil mikrobiota usus berdasarkan Polimorfisme FTO rs 9939609	81
5.6. Perbedaan rerata Indeks Massa Tubuh dan Resiko obesitas berdasarkan pengaruh varian gen FTO rs 9939609 dengan asupan makanan, aktifitas fisik dan profil mikrobiota usus	82
BAB 6 PEMBAHASAN	87
BAB 7 PENUTUP	106
7.1. Kesimpulan.....	106
7.2. Saran.....	107
DAFTAR PUSTAKA	108
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Interaksi gen rentan obesitas dengan polimorfisme nukleotida tunggal atau varian dengan faktor lingkungan dikenal dan tidak dikenal yang mempengaruhi peningkatan berat badan	16
Gambar 2.2	Komposisi mikroba usus memperlihatkan perubahan dinamika hadir berhubungan dengan genotipe host, usia, dan faktor makanan	20
Gambar 2.3	Peran Fisiologis dan Mekanisme Seluler Potensial FTO	21
Gambar 2.4	Peran ghrelin dan leptin dalam mempengaruhi hipotalamus melalui NPY/AGRP (orexigenic pathway) and menekan POMC (related anorectic pathway)	23
Gambar 2.5	Asupan makan setelah makan. Control (tidak ada energi), low energy (187 kalori) atau high energy (389 kalori. Biru gelap menggambarkan varian resiko /carrier (AA dan AT genotipe) sementara biru muda menggambarkan non-carriers (TT genotype) dari SNP rs9939609 FTOgen	25
Gambar 2.6	Respon Kenyang dari varian FTO rs9939609	25
Gambar 2.7	Efek berbagai faktor pada komposisi mikrobiota usus	29
Gambar 2.8	Mekanisme mikrobiota usus mengendalikan obesitas. Berbagai faktor membentuk mikrobiota usus manusia.	32
Gambar 2.9.	Mekanisme interaksi mikrobiota usus dengan aktifitas fisik	34
Gambar 5.1.	Hasil isolasi DNA darah	64
Gambar 5.2.	Siklus termal T-ARMS PCR secara touchdown	65
Gambar 5.3.	Validasi metode Tetra-ARMS PCR (a) dengan PCR-RFLP (b)Line 1 adalah 100 bp ladder. Terlihat homozigot TT pada line 2 (sampel SU001), line 3 (sampel SU002), line 9 (sample SU008), line 10 (sampel SU009), line 11 (sample SU010) . Heterozigot TA pada line 4 (sampel SU003), line 7 (Sample SU006),line 8 (sampel SU007) line 12 (sampel SU011) dan homozigot AA pada line 5 (sampel SU005)	65
Gambar 5.4.	Hasil contig dengan gen FTO	66


Gambar 5.5	Realtime PCR terhadap kurva standar <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Clostridium cocoides</i> , <i>Lactobasilus spp</i> dan <i>Bifidobacterium</i>	67
Gambar 5.6.	Profil PCR untuk <i>Bacteroides</i> dan <i>clostridium</i>	68
Gambar 5.7.	Profil PCR untuk <i>lactobacillus</i> dan <i>Bifidobacterium</i>	68
Gambar 5.8.	Realtime PCR terhadap <i>Bacteroides ovatus</i> , <i>Clostridium cocoides</i> , <i>Lactobasilus spp</i> dan <i>Bifidobacterium</i>	69
Gambar 5.9	Resiko kejadian obesitas berdasarkan variant FTO rs 9939609 dan tingkat asupan makan	85
Gambar 5.10	Resiko kejadian obesitas berdasarkan variant FTO rs 9939609 dan tingkat aktifitas fisik	86



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas Berdasarkan BMI Menurut WHO	13
Tabel 2.2	Klasifikasi Berat Badan Lebih dan Obesitas pada anak dan remaja Berdasarkan BMI Menurut WHO 2007	13
Tabel 2.3	Nilai Normal untuk <i>waist-to-hip ratio</i>	14
Tabel 2.4	Rekomendasi Lingkar Pinggang untuk Obesitas Sentral	14
Tabel 5.1	Sequence primer FTO rs 9939609 dengan metode Tetra ARMS dan RFLP PCR	63
Tabel 5.2	Interpretasi hasil Polimorfisme FTO rs 9939609 secara Tetraprimer-PCR dan RFLP PCR	63
Tabel 5.3	Hasil validasi 3 metode penentuan polimorfisme FTO rs 9939609.	66
Tabel 5.4	Karakteristik Umum	71
Tabel 5.5	Karakteristik Subjek berdasarkan obesitas	72
Tabel 5.6	Hubungan Polimorfisme FTO rs 9939609 dengan kejadian obesitas	75
Tabel 5.7	Hubungan asupan makan dengan obesitas	76
Tabel 5.8	Hubungan aktifitas fisik dengan obesitas	77
Tabel 5.9	Perbedaan rerata asupan makan berdasarkan tingkat aktifitas fisik	77
Tabel 5.10	Hubungan komposisi microbiota usus dengan kejadian obesitas	78
Tabel 5.11	Hasil seleksi variabel kandidat multivariat	79
Tabel 5.12	Analisis pemodelan multivariat	80
Tabel 5.13	Hasil uji regresi logistik antara polimorfisme FTO rs 9939609 dengan obesitas	80
Tabel 5.14	Perbedaan rerata ukuran antropometri, aktifitas fisik, asupan makanan dan komposisi microbiota usus berdasarkan varians FTO rs 9939609	81
Tabel 5.15	Perbedaan rerata Indek Massa Tubuh (IMT) berdasarkan varian FTO rs 993960 dan Tingkat Asupan Makanan, Aktifitas Fisik, Komposisi Microbiota Usus	83

DAFTAR SINGKATAN



AKG	= Angka Kecukupan Gizi
AgRP	= <i>Agouti-Related peptide</i>
BMI	= <i>Body mass index</i>
CDC	= <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
ChREBP	= <i>Carbohydrate Responsive Element-Binding Protein</i>
DNA	= <i>Deoxyribonucleic acid</i>
FTO	= <i>Fat-mass and Obesity association</i>
GWAS	= <i>Wide Association Study</i>
HCA	= <i>Hetero Ciklik Amina</i>
IMT	= Indeks Massa Tubuh
LPS	= <i>Lipopolisacharide</i>
MUFA	= <i>Monounsaturated fatty acids</i>
α -MSH	= <i>α-melanocyte-stimulating hormone</i>
NPY	= <i>neuropeptide Y</i>
PUFA	= <i>Polyunsaturated fatty acids</i>
POMC	= <i>Pro opio melano cortin</i>
RNA	= <i>Ribonucleic acid</i>

Risikesdas = Riset Kesehatan Dasar

SCFA = *Short Chain fatty Acid*

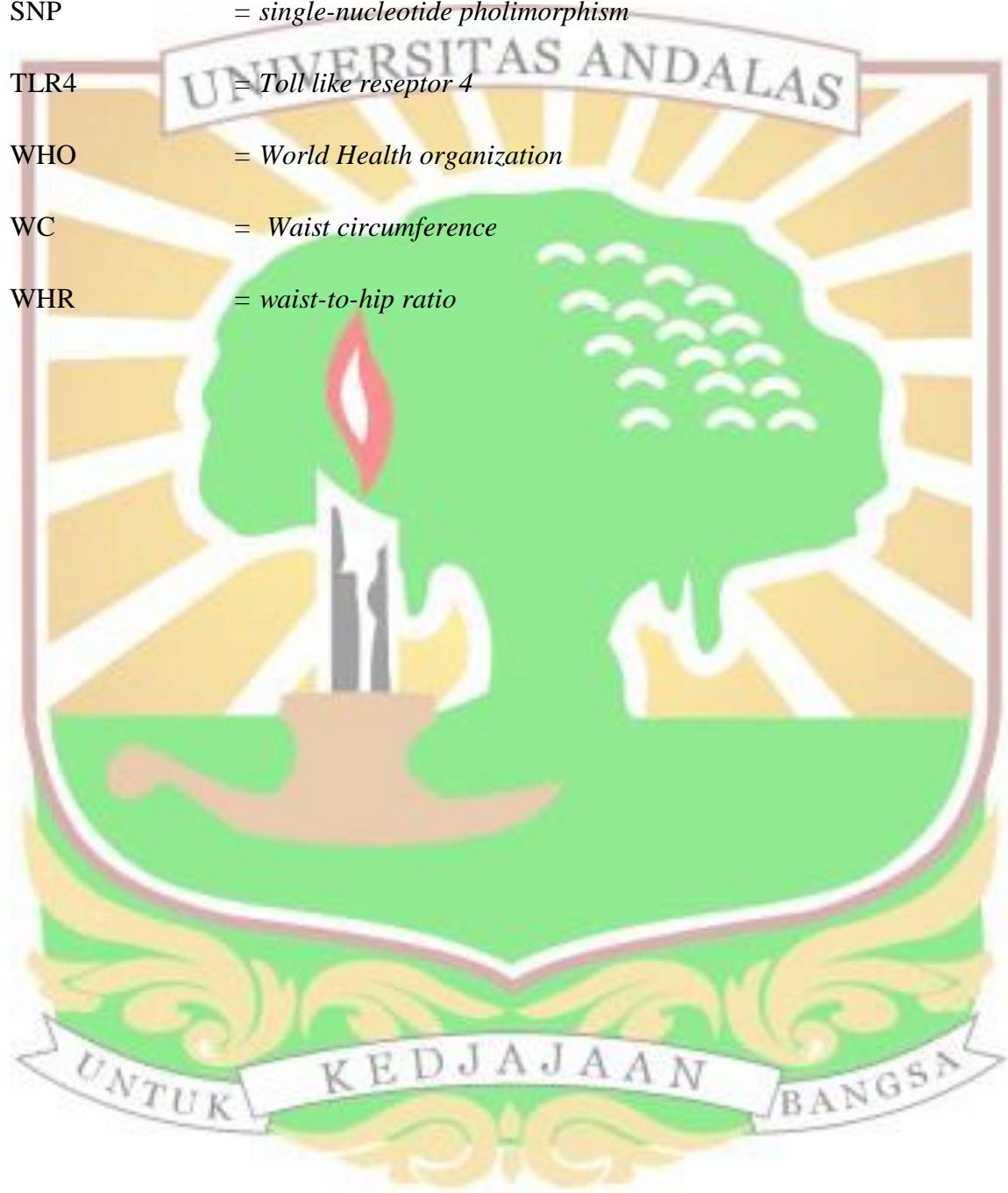
SNP = *single-nucleotide pholimorphism*

TLR4 = *Toll like reseptor 4*

WHO = *World Health organization*

WC = *Waist circumference*

WHR = *waist-to-hip ratio*



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Penjelasan Penelitian (informasi kepada responden)

Lampiran 2 Formulir Persetujuan (*Informed Consent*)

Lampiran 3 Penyaringan Responden

Lampiran 4 Lembaran hasil pemeriksaan

Lampiran 5 Kuesioner Penelitian

