

## BAB II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Landasan Teori

#### 2.1.1 Obesitas

##### a. Definisi

Obesitas adalah penumpukan lemak yang berlebihan atau abnormal yang dapat mengganggu Kesehatan<sup>(11)</sup>. Index massa tubuh (IMT) >25 dianggap obesitas. Peningkatan dari IMT terjadi karena adanya ketidakseimbangan antara *intake* energi dan energi yang dikeluarkan sehingga menyebabkan cadangan energi disimpan kembali di dalam bentuk lemak.<sup>(11)</sup>

##### b. Faktor Resiko

**Faktor Lingkungan** Pola makan berperan besar dalam peningkatan resiko terjadinya obesitas. *fast food* menjadi salah satu jenis makanan yang mengandung tinggi lemak, tinggi kalori, rendah serat yang meningkatkan akumulasi kalori dalam tubuh. Jumlah asupan energi yang berlebihan menyebabkan obesitas.<sup>(2)</sup> Selain pola makan pola aktivitas fisik *sedentary* (kurang gerak) menyebabkan energi yang dikeluarkan tidak maksimal, sehingga sisa energi yang tidak terpakai akan disimpan dalam bentuk lemak di dalam tubuh.<sup>(2)</sup>

**Faktor Obat-obatan dan Hormonal** Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam jangka waktu yang lama dapat mempengaruhi dalam peningkatan nafsu makan pada penelitian yang dilakukan oleh Selvi pengobatan dengan kortikosteroid meningkatkan asupan energi dengan meningkatkan nafsu makan.<sup>(14)</sup> Hormon yang berperan dalam kejadian obesitas : Kortisol (ekspresi berlebih menyebabkan glukosa di ubah menjadi lemak), leptin (kontrol rasa kenyang, bila berlebihan mengurangi sensitifitas reseptor pada sel), ghrelin (pengirim sinyal rasa lapar ke otak), tiroid (hipotiroid menurunkan metabolisme ), insulin (merangsang sel untuk menyerap glukosa) dan estrogen (memicu peningkatan berat badan).<sup>(2)</sup>

**Faktor Genetik** Keterlibatan genetik dalam peningkatan faktor resiko terjadinya obesitas, berdasarkan adanya perbedaan kecepatan metabolisme tiap individu. Individu dengan metabolisme yang lambat memiliki faktor resiko lebih besar mengalami obesitas. Beberapa variasi gen yang menjadi faktor resiko terjadinya obesitas adalah gen *FTO* rs9939609 karena adanya perubahan ekspresi gen *FTO* di hipotalamus sehingga berperan dalam keseimbangan energi, regulasi asupan makanan dan adipogenesis.<sup>(12)</sup> Selain gen *FTO*, gen *MC4R* juga berperan dalam homeostasis energi.<sup>(13)</sup>

#### c. Patogenesis dan Klasifikasi

Saat awal pembentukan obesitas, sel-sel lemak yang sudah ada membesar. Seorang dewasa rata-rata memiliki sekitar 40-50 milyar adiposit. Setiap sel lemak dapat menyimpan maksimal sekitar 1,2 pg trigliserida. Jika sel-sel lemak yang sudah terisi penuh, maka jika terus mengkonsumsi lebih banyak kalori dari pada yang dikeluarkan maka akan terbentuk lebih banyak adiposit.<sup>(15)</sup>

Berdasarkan penyebabnya obesitas dibagi menjadi dua, yaitu obesitas primer disebabkan faktor nutrisi, makanan lebih besar dari energi yang dibutuhkan tubuh, obesitas sekunder adalah obesitas yang dikarenakan adanya penyakit atau kelainan kogenital, endokrin atau kondisi lain. Berdasarkan letak nya obesitas dibagi menjadi dua, yaitu obesitas sentral adalah kondisi penumpukan lemak di sekitar abdominal (perut) sedangkan obesitas perifer adalah akumulasi dari kelebihan lemak di bagian bokong, pinggul, dan paha.<sup>(16)</sup>

#### d. Dampak

Obesitas memiliki efek yang berbahaya dan menjadi faktor resiko penyakit kardiovaskular, menyebabkan peningkatan tekanan darah, dan kadar kolesterol dalam darah. Obesitas juga dapat meningkatkan resiko resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Selain itu juga memiliki dampak terhadap system pernafasan seperti *sleep apneu*.<sup>(17)</sup>

### e. Indeks Massa Tubuh

Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah indeks sederhana dari berat badan yang digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. IMT didefinisikan sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badan dalam meter ( $\text{kg/m}^2$ ). IMT dipercaya dapat menjadi indikator atau menggambarkan kadar adipositas dalam tubuh seseorang. IMT merupakan alternatif untuk tindakan pengukuran lemak tubuh. Untuk mengetahui nilai IMT ini, dapat dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (Kg)}}{\text{Badan (m)} \times \text{Tinggi Badan (m)}}$$

**Gambar 1.** Rumusan Perhitungan<sup>(2)</sup>

IMT diinterpretasikan menggunakan kategori status berat badan standar yang sama untuk semua umur bagi pria dan wanita secara umum. Standar baru untuk IMT telah dipublikasikan pada tahun 2010 oleh Kemenkes RI. Adapun klasifikasinya dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

**Tabel 2.** Kategori Ambang Batas IMT untuk Orang Indonesia.<sup>(2)</sup>

Kategori	IMT
Berat badan kurang	<18,5
Berat badan normal	18,5-22,9
Kelebihan berat badan	>23,0
Berisiko menjadi obes	23,0-24,9
Obesitas I	25,0-29,9
Obesitas II	>30,0

### 2.1.2 Pola Makan

Pola makan adalah susunan jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi seseorang atau kelompok orang pada waktu tertentu, terdiri dari frekuensi makan, jenis makanan, dan porsi makan. Kebiasaan makan adalah

istilah yang digunakan untuk menggambarkan kebiasaan dan perilaku yang berhubungan dengan pengaturan pola makan.<sup>(18)</sup>

Pola makan merupakan berbagai informasi yang memberikan gambaran mengenai macam dan jumlah bahan makanan yang dimakan setiap hari oleh seseorang. Pola makan yang menyebabkan obesitas adalah makan tidak pada saat lapar dan makan sambil menonton televisi atau mengerjakan sesuatu seperti membaca atau mengerjakan pekerjaan rumah.<sup>(19)</sup> Terdapat dua pola makan abnormal yang bisa menjadi penyebab obesitas, yakni makan dalam jumlah sangat banyak (binge) dan makan di malam hari. Kedua pola ini biasanya dipacu oleh stress dan kekecewaan. Binge mirip dengan bulimia nervosa, yakni kondisi seseorang makan dalam jumlah sangat banyak, perbedaannya binge tidak diikuti dengan memuntahkan kembali makanan yang telah dimakan, akhirnya kalori yang masuk menjadi sangat besar sehingga terjadi obesitas.<sup>(20)</sup>

**Jenis makan** adalah jenis makanan pokok yang dimakan setiap hari terdiri dari makanan pokok, lauk hewani, lauk nabati, sayuran, dan buah-buahan yang dikonsumsi setiap hari.<sup>(21)</sup> Jumlah atau porsi makan merupakan suatu ukuran makan yang dikonsumsi pada setiap kali makan.<sup>(22)</sup> Frekuensi makan adalah jumlah makan dalam sehari, meliputi makan pagi, makan siang, makan malam, dan makan selingan.<sup>(23)</sup>

#### a) **Faktor yang Mempengaruhi Pola Makan**

Secara umum faktor-faktor yang mempengaruhi pola makan seseorang adalah faktor ekonomi ( daya beli pangan dengan kualitas dan kuantitas dalam membeli makanan), faktor sosial budaya dan agama ( pantangan mengkonsumsi jenis makanan tertentu yang menjadi kebudayaan dan kepercayaan di suatu masyarakat), faktor Pendidikan (tingkat pengetahuan mengenai gizi ), faktor lingkungan ( berpengaruh dalam perilaku makan dalam lingkungan keluarga melalui adanya promosi, media elektronik, dan media cetak).<sup>(24)</sup>

Faktor fisiologi yang mempengaruhi pola makan seseorang adalah mekanisme lapar dan kenyang yang di atur oleh hipotalamus. Sensasi rasa lapar disebabkan oleh keinginan akan makanan dan beberapa pengaruh

fisiologi lainnya, yang menyebabkan seseorang mencari suplai makanan yang adekuat. Jika proses pencarian berhasil maka akan timbul rasa kenyang, Nukleus lateral hipotalamus berfungsi dalam pusat makan, pusat makan disini beroperasi dengan membangkitkan dorongan motorik untuk mencari makan. Nukleus ventromedial hipotalamus berperan sebagai pusat kenyang, pusat ini dipercaya memberikan suatu sensasi kepuasan makanan yang menghambat pusat makan. Nukleus akuarta, paraventricular, dan dorsomedialis juga berperan dalam pengaturan asupan makan.<sup>(25)</sup>

Hipotalamus menerima sinyal saraf dari saluran pencernaan yang memberikan informasi sensorik mengenai isi lambung, sinyal kimia dari zat nutrisi dalam darah yang menandakan rasa kenyang, sinyal dari hormon gastrointestinal, sinyal dari hormon yang dilepaskan dari jaringan lemak, dan sinyal dari korteks serebri (penglihatan, penciuman, dan pengecap) yang mempengaruhi perilaku makan. Pusat makan dan kenyang di hipotalamus memiliki kepadatan reseptor yang tinggi untuk neurotransmitter dan hormon yang mempengaruhi perilaku makan, terdapat dua jenis zat yang dapat mengubah perilaku nafsu makan dan rasa lapar yaitu, zat oreksigenik yang menstimulasi rasa lapar dan zat anoreksigenik yang menghambat rasa lapar.<sup>(25)</sup>

**Tabel 3.** Zat anoreksigenik dan oreksigenik<sup>(25)</sup>

<b>Menurunkan Nafsu Makan (anoreksigenik)</b>	<b>Meningkatkan nafsu makan (oreksigenik)</b>
$\alpha$ – Melanocyte-stimulating hormon ( $\alpha$ -MSH)	Neuropeptida Y (NPY)
Leptin	Agouti related protein (AGRP)
Serotonin	Hormon pemekat – melann (MCH)
Norepinefrin	Oreksin A, dan B
Hormon pelepas-kortikotropin	Endorfin
Insulin	Galanin
Kolesitokinin (CCK)	Asam amino
Peptida mirip glukagon (GLP)	Kortikol
Cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART)	Gresgelin
Peptida YY (PYY)	

Terdapat dua jenis neuron di nukleus arkuatus yang sangat penting dalam pengaturan nafsu makan dan pengeluaran energi yaitu, neuron proopiomelanokortin (POMC) yang memproduksi  $\alpha$  – Melanocyte-stimulating hormon ( $\alpha$ -MSH) bersama dengan Cocaine-and amphetamine-regulated transcript (CART), dan neuron yang memproduksi zat oreksigenik neuropeptida Y (NPY) dan Agouti related protein (AGRP). Aktivasi neuron POMC akan mengurangi asupan makanan dan peningkatan pengeluaran energi. Sedangkan aktivasi neuron NPY-AGRP akan meningkatkan asupan makanan dan mengurangi pengeluaran energi.

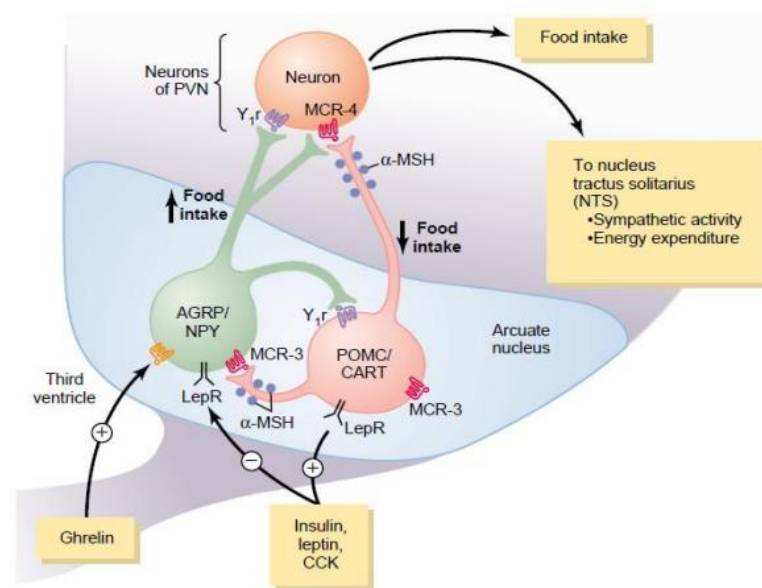
Neuron POMC melepaskan  $\alpha$  – MSH, yang kemudian bekerja pada reseptor melanokortin yang terutama ditemukan di neuron nukleus paraventrikular. Meskipun terdapat sedikitnya lima sub tipe reseptor melanokortin (MCR), MCR-3 dan MCR-4 terutama penting dalam pengaturan asupan makanan dan keseimbangan energi. Aktivasi reseptor-reseptor tersebut akan mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi. Sebaliknya, inhibisi reseptor ini akan meningkatkan asupan makanan dan mengurangi pengeluaran energi. Pengaruh aktivasi MCR untuk meningkatkan pengeluaran energi kelihatannya diperantai juga oleh aktivasi jaras saraf yang berjalan dari nukleus paraventrikular ke nukleus traktus solitarius dan menstimulasi aktivitas sistem saraf simpatis.

AGRP yang dilepaskan dari neuron oreksigenik di hipotalamus merupakan antagonis alamiah terhadap MCR-3 dan MCR-4, dan kemungkinan akan meningkatkan perilaku makan dengan cara menghambat pengaruh  $\alpha$  – MSH untuk menstimulasi reseptor melanokortin. Meskipun peran AGRP dalam pengaturan fisiologi asupan makanan belum jelas diketahui, namun hasil penelitian menemukan peningkatan pembentukan AGRP menyebabkan perilaku makan yang berlebihan. Ini disebabkan karena adanya mutasi gen.

NPY juga dilepaskan dari neuron oreksigenik di nukleus arkuatus. Bila simpanan energi tubuh rendah, neuron oreksigenik akan teraktivasi untuk melepaskan NPY yang akan merangsang nafsu makan. Pada saat yang sama, terjadi pengurangan pemicu neuron POMC. Sehingga akan

mengurangi aktivitas jalur melanokortin dan merangsang nafsu makan lanjut.

Disisi lain, mekanika proses makan yang sesungguhnya diatur oleh pusat saraf di batang otak. Dimana fungsi pusat makan ini ialah untuk mengatur jumlah asupan makanan dan membangkitkan pusat-pusat makan tersebut agar kerja mekanik proses makan dapat dilakukan. Pusat saraf yang lebih tinggi dari hipotalamus juga berperan penting dalam pengaturan nafsu makan. Pusat-pusat ini meliputi amigdala dan korteks prefrontal.<sup>(25)</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme lapar dan kenyang.<sup>(25)</sup>

### 2.2.2 *Fast food*

*Fast food* merupakan jenis makanan tinggi energi dan lemak yang praktis, mudah dikemas dan disajikan. Keberadaan restoran *fast food* yang semakin meningkat di kota-kota besar di Indonesia dapat mempengaruhi pola makan kaum remaja. Makanan restoran tersebut menyajikan berbagai *fast food* yang dapat berupa *western fast food* maupun *traditional fast food*. *Western fast food* merupakan makanan yang terjangkau, cepat dalam penyajian, umumnya memenuhi selera tetapi memiliki total energi, lemak, gula, natrium yang tinggi dan rendah serat serta vitamin. Contoh produk *western fast food* diantaranya hamburger, french fries potato, fried chicken, pizza, sandwich dan soft

drink. Traditional *fast food* juga makanan yang memiliki kandungan gizi yang tidak seimbang. Contoh produk tradisional *fast food* misalnya nasi goreng, bakso, mie ayam, soto, dan sate ayam<sup>(26)</sup>.

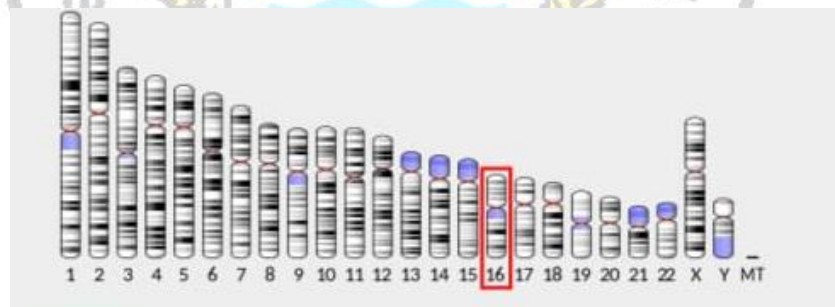
#### Dampak Negatif Konsumsi *Fast food*

- a. Obesitas Kegemukan terjadi akibat ketidakseimbangan antara konsumsi dengan pengeluaran energi selama jangka panjang. *Fast food* dikenal sebagai makanan berenergi tinggi, tinggi lemak dan gula serta rendah serat sehingga berkaitan dengan bertambahnya simpanan lemak tubuh karena ketidakseimbangan asupan dan pengeluaran energi<sup>(27)</sup>.
- b. Resistensi insulin Salah satu teori yang ada berpendapat bahwa obesitas atau lemak berlebih mendorong respon inflamasi pada adiposa dan jaringan lain, sehingga meningkatkan resistensi insulin. Peningkatan adipositas dikaitkan dengan masuknya sel-sel inflamasi seperti makrofag dan monosit dalam jaringan adiposa. Sel-sel ini mengeluarkan berbagai faktor inflamasi, seperti Interleukin-6, Interleukin-1 $\beta$ , dan Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , yang mampu menurunkan respon sinyal insulin. Selain itu, sel adiposit sendiri sekarang dikenal sebagai produsen yang kuat terhadap faktor bioaktif (atau adipokin) yang memiliki aksi otokrin dan parakrin yang dapat memodulasi aksi insulin<sup>(28)</sup>.
- c. Penyakit kardiovaskular Lemak sebagai sumber energi terbesar dibandingkan karbohidrat dan protein. Tingkat lemak dalam makanan cepat saji cukup tinggi, seperti ayam goreng dan minat masyarakat saat ini terhadap ayam goreng sangat tinggi. Konsumsi lemak dalam jumlah berlebihan dapat menyebabkan penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, dan aterosklerosis akibat plak kolesterol yang dapat memicu terjadinya penyakit kardiovaskular di masa yang akan datang<sup>(29)</sup>.

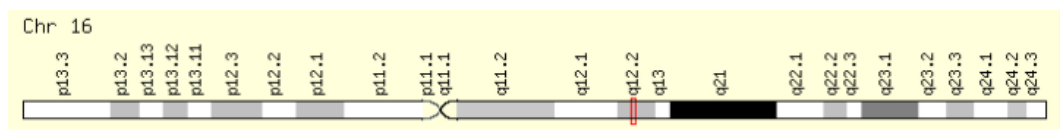
#### 2.1.3 Polimorfisme rs9939609 gen *FTO*

Gen *FTO* diidentifikasi sebagai gen yang berpengaruh dalam kejadian obesitas menurut *Genome-wide-association studies (GWAS)*, terletak pada kromosom 16q12.2. *FTO* banyak di ekspresikan di hipotalamus dan hati, memiliki peran dalam keseimbangan energi, regulasi intake makanan, dan proses adipogenesis.<sup>(12)</sup> Sejumlah varian pada intron

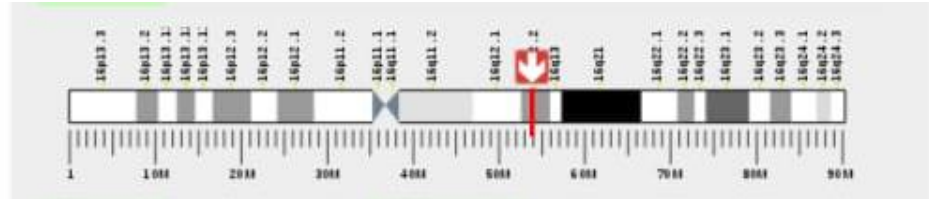
pertama gen *FTO* dapat dikaitkan dengan adiposit misalnya alel rs9939609 dikaitkan dengan peningkatan IMT  $0.4 \text{ kg/m}^2$ <sup>(30)</sup>. *Single Nucleotide Polimorphism (SNP)* Gen *FTO* merupakan gen yang paling banyak di laporkan terkait dengan obesitas. Alel resiko (alel A) dari rs9939609 dikaitkan dengan besar total energi ( asupan makanan), dan peningkatan protein dan asupan lemak pada individu dewasa dan anak-anak. Polimorfisme Gen *FTO* terutama terletak di intron 1 dikaitkan dengan variasi dalam tingkat skala nafsu makan, kehilangan kendali terhadap nafsu makan dan makan pada saat tidak lapar.<sup>(31-34)</sup> Dilakukan penelitian oleh Shomakor<sup>(36)</sup> dengan menyediakan makan siang ( *a lunch buffet test meal*) untuk menguji *Lose of control* ( *LOC*) pada anak dan remaja pembawa gen *FTO* rs9939069 alel A (genotype AA/AT), ditemukan lebih banyak anak an remaja yang memilih makanan dengan komponen protein yang tinggi, dan tidak ditemukan hasil yang signifikan terhadap pengaruh dari gen *FTO* terhadap obesitas pada anak.<sup>(35-36)</sup> Pada orang dewasa pembawa alel A lebih banyak menunjukkan *LOC (Lose of control)* atau kehilangan kendali pada saat makan.<sup>(36)</sup>



**Gambar 3.** Letak Kromosom 16.<sup>(37)</sup>



**Gambar 4.** Letak gen *FTO* pada kromosom 16q.12.2<sup>(38)</sup>



Pita	16q12.2	Awal	53.701.692 bp
		Akhir	54.158.512 bp

**Gambar 5.** Kromosom 16q12.2.<sup>(37)</sup>

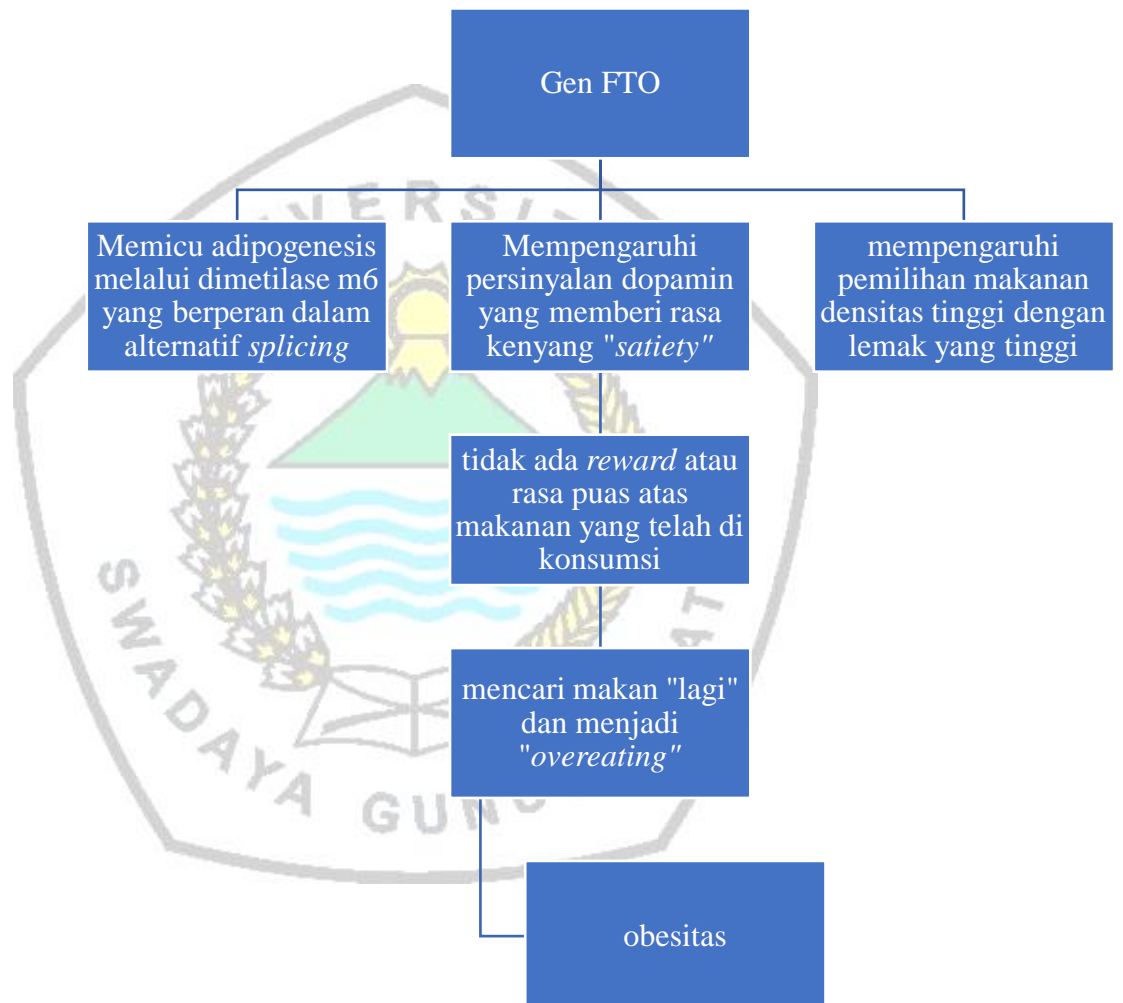
#### a) Variasi Gen *FTO*

Terdapat beberapa variasi dari gen *FTO* yaitu rs1558902, rs1421085, rs9930506, rs1558902, rs8050136, namun variasi yang paling banyak dilaporkan berkaitan dengan kejadian obesitas adalah rs9939609.<sup>(39)</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Priliani menunjukkan gen *FTO* memiliki kaitan dengan peningkatan IMT dan obesitas pada populasi di Bali.<sup>(8)</sup> Alel A dari polimorfisme rs9939609 juga dikaitkan dengan peningkatan tinggi asupan kalori dan makan makanan dengan kalori yang tinggi<sup>(39)</sup>

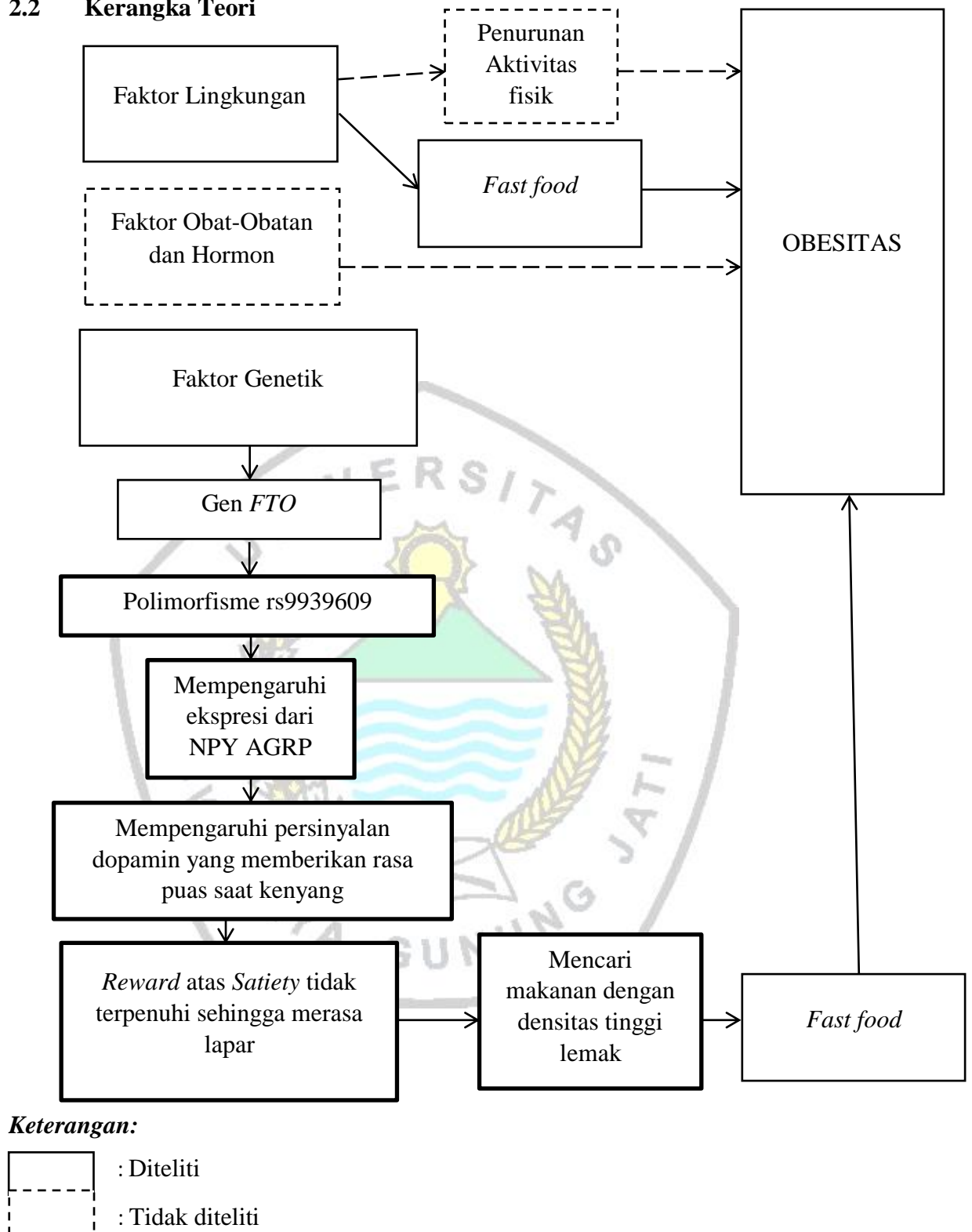
#### b) Pengaruh Gen *FTO* terhadap Obesitas

Gen *FTO* banyak di ekspresikan di hipotalamus, *upregulation* dari gen *FTO* terjadi saat tubuh kekurangan asupan makanan terutama pada nucleus akuarta. Nucleus akuarta memiliki dua subset neuron yang berfungsi saling berlawanan, yaitu *neuron peptide Y (NPY)* dan melanocortin yang berasal dari *proopiomelanocortin (POMC)*, suatu molekul *precursor* yang menghasilkan beberapa produk hormone. NPY merupakan salah satu perangsang nafsu makan terkuat yang pernah ditemukan, sedangkan melanocortin terutama *α-melanocyte stimulating hormone (α-MSH)* dari hipotalamus merupakan hormone penekan nafsu makan.<sup>(25)</sup> Pada suatu studi, ditemukan bahwa SNP *FTO* berhubungan dengan nafsu makan dan asupan makan, menariknya data dari tikus menunjukkan bahwa *FTO* mungkin memengaruhi ekspresi NPY di hipotalamus yang berarti dapat meningkatkan nafsu makan sehingga dapat meningkatkan IMT seseorang dan membuatnya menjadi obesitas.<sup>(40)</sup> Polimorfisme dari *FTO* rs9939609 memiliki peran pada regulasi *intake*

makanan dan konsumsi energi<sup>(41)</sup>, beberapa studi juga mengatakan terdapat hubungan positif antara tingkat mRNA gen *FTO* pada jaringan adiposa subkutaneus dan IMT.<sup>(42,43)</sup> Dari hasil penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Maryam menunjukkan adanya indikasi dari *carrier* alel A dari polimorfisme *FTO* rs9939609 terhadap peningkatan *body fat percentage* (BF%).<sup>(39)</sup>

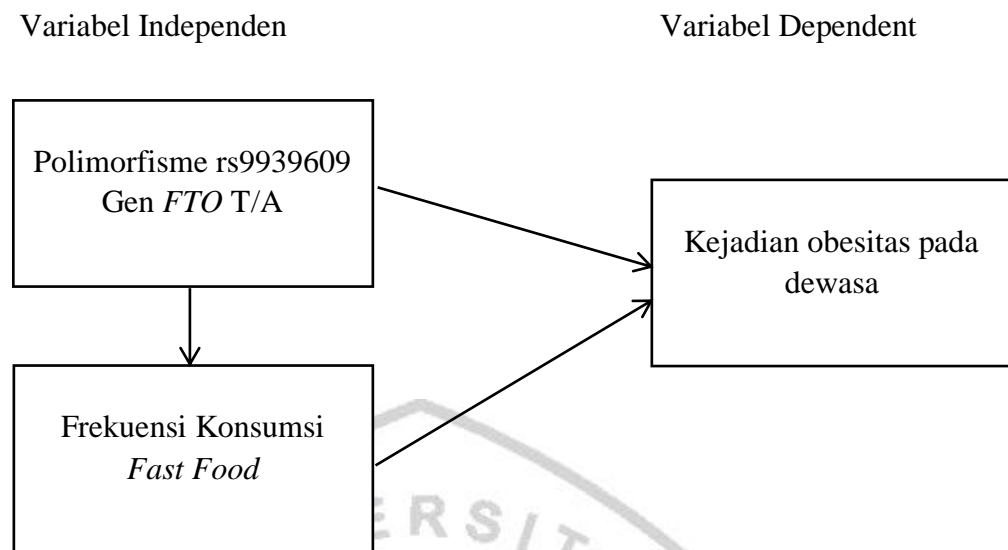


## 2.2 Kerangka Teori



**Gambar 6.** Kerangka Teori.

### 2.3 Kerangka Konsep



**Gambar 7.** Kerangka Konsep.

### 2.4 Hipotesis

- a. Frekuensi genotip AA ditemukan banyak pada kelompok kasus
- b. Frekuensi alel A banyak terdapat pada kelompok kasus
- c. Terdapat Hubungan frekuensi konsumsi *fast food* terhadap kejadian obesitas
- d. Terdapat hubungan polimorfisme gen *FTO* rs99039609 terhadap kejadian obesitas
- e. Terdapat hubungan dari polimorfisme Gen *FTO* rs99039609 terhadap frekuensi konsumsi *fast food*.