

LAPORAN TAHUN TERAKHIR  
PENELITIAN DISERTASI DOKTOR  
(PDD)



ANALISIS SINGLE NUCLEOTIDA POLYMORPHISM GEN LEPR  
Q223R TERHADAP PETANDA OBESITAS PADA ANAK

TAHUN KE - 1 DARI RENCANA 1 TAHUN

TRI HARTINI YULIAWATI, dr., M.Ked

0018077705

DIBIYAI OLEH:

DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT  
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN  
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN  
KEPADA MASYARAKAT  
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA  
NOVEMBER 2018

LAPORAN TAHUN TERAKHIR  
PENELITIAN DISERTASI DOKTOR  
(PDD)



KKA  
KK  
LP 26/19  
Yul  
a

ANALISIS SINGLE NUCLEOTIDA POLYMORPHISM GEN LEPR  
Q223R TERHADAP PETANDA OBESITAS PADA ANAK

TAHUN KE - 1 DARI RENCANA 1 TAHUN

TRI HARTINI YULIAWATI, dr., M.Ked

0018077705

DIBIYAI OLEH:

DIREKTORAT RISET DAN PENGABDIAN MASYARAKAT  
DIREKTORAT JENDERAL PENGUATAN RISET DAN PENGEMBANGAN  
KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
SESUAI DENGAN PERJANJIAN PENDANAAN PENELITIAN DAN PENGABDIAN  
KEPADA MASYARAKAT  
NOMOR: 122/SP2H/PTNBH/DRPM/2018

UNIVERSITAS AIRLANGGA  
NOVEMBER 2018



**HALAMAN PENGESAHAN**

Judul : Analisis Single Nucleotida Polymorphism Gen LEPR Q223R terhadap Petanda Obesitas pada Anak

**Peneliti/Pelaksana**  
Nama Lengkap : Dr TRI HARTINI YULIAWATI, S.Ked, M.Ked  
Perguruan Tinggi : Universitas Airlangga  
NIDN : 0018077705  
Jabatan Fungsional : Lektor  
Program Studi : Ilmu Forensik  
Nomor HP : 081553265424  
Alamat surel (e-mail) : trihartini77@yahoo.co.id

**Institusi Mitra (jika ada)**  
Nama Institusi Mitra : -  
Alamat : -  
Penanggung Jawab : -  
Tahun Pelaksanaan : Tahun ke 1 dari rencana 1 tahun  
Biaya Tahun Berjalan : Rp 57,500,000  
Biaya Keseluruhan : Rp 57,500,000

Mengetahui,  
Dekan




(Prof. Dr. Soetopo, dr., SpU(K))  
NIP/NIK 195606081986121001

Kota Surabaya, 9 - 11 - 2018  
Ketua,



(Dr TRI HARTINI YULIAWATI, S.Ked,  
M.Ked)  
NIP/NIK 197707182005012023

Menyetujui,  
Ketua LPI UNAIR



(Prof. Drs. Hery Purnobasuki, M.Si., Ph.D)  
NIP/NIK 196705071991021001





## RINGKASAN

Angka kejadian obesitas pada anak yang terus mengalami peningkatan, beserta dampak yang diakibatkannya sudah menjadi permasalahan penting di dunia. Peningkatan prevalensi obesitas anak terjadi baik di negara maju maupun negara berkembang. Di Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar, prevalensi obesitas anak 8,3% pada tahun 2007 dan menjadi 9,2% pada tahun 2010. Obesitas merupakan faktor risiko berbagai penyakit metabolik, kardiovaskuler, gangguan sistem imun dan beberapa jenis kanker.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencari cara pencegahan dan pengobatan terhadap dampak obesitas terhadap kesehatan, namun sampai saat ini belum menunjukkan hasil yang maksimal. Obesitas merupakan kelainan multifaktorial yang terjadi karena interaksi faktor lingkungan dan genetik, serta melibatkan banyak gen (poligenik). Faktor predisposisi genetik, seperti adanya polimorfisme pada gen yang terlibat pada obesitas, merupakan topik penting yang diteliti, untuk memberikan pemahaman etiologi dan patofisiologi obesitas.

Penumpukan jaringan lemak pada obesitas, diikuti oleh peningkatan kadar leptin yang dihasilkan oleh adiposit, diduga merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi bentuk fenotip dan munculnya komplikasi akibat obesitas. Leptin merupakan regulator yang mengatur keseimbangan energi yang berperan penting pada terjadinya obesitas. Perubahan interaksi antara leptin dan reseptor leptin, dapat dipengaruhi oleh berbagai hal antara lain perubahan pada reseptor yang diduga bisa terjadi karena adanya single nucleotida polymorphism (SNP) pada gen reseptor leptin (gen LEPR), dimana terjadi perubahan satu nukleotida pada titik tertentu di gen tersebut. Adanya SNP ini memungkinkan terjadinya resistensi leptin dan berakibat berkembangnya parameter antropometri dan metabolik pada obesitas. SNP pada gen LEPR ditemukan terjadi pada beberapa titik, namun yang paling banyak diteliti adalah pada codon

223, yang merupakan binding site dengan leptin, dimana mengakibatkan terjadinya perubahan asam amino dari glutamin/Q (CAG) menjadi arginin/R (CGG).

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain potong lintang (cross sectional). Sampel penelitian adalah anak usia 7-12 tahun, berdasarkan pengukuran Indeks Masa Tubuh (IMT) dikelompokkan ke dalam kelompok normal dan kelompok obes. Variabel penelitian adalah SNP LEPR Q223R sebagai variabel bebas, dan ukuran antropometri obesitas (IMT, lipatan lemak kulit, waist-hip ratio) serta kadar leptin darah sebagai variabel tergantung. Pemeriksaan SNP LEPR Q223R dilakukan dengan PCR (polymerase chain reaction) teknik RFLP (restriction fragment length polymorphism) di Laboratorium Biokimia FK UNAIR. Pengukuran antropometri dilakukan dengan prosedur dan alat antropometri standar. Data hasil penelitian akan disajikan secara deskriptif untuk setiap variabel. Uji beda antar kelompok dilakukan dengan program IBM SPSS versi 20. Hubungan antar variabel diuji dengan uji korelasi.

Populasi target yang diambil data antropometri adalah siswa kelas 3 sampai kelas 6 di SD Muhammadiyah 26 Surabaya. Jumlah populasi target adalah 320 anak umur 8-12 tahun, yang terdiri dari 161 anak laki-laki dan 159 anak perempuan. Berdasarkan kategori Indeks Masa Tubuh (IMT) 8,75% kategori kurus (*underweight*), 54,69% normal, 11,56% gemuk (*overweight*) dan 25% mengalami obesitas. Prevalensi obesitas pada anak laki-laki 2 kali lebih tinggi dibanding anak perempuan ( $p=0,011$ ). Terdapat perbedaan bermakna semua variabel antropometri antar kelas IMT, dan korelasi kuat antar variabel.

## **PRAKATA**

Segala puji bagi Allah SWT yang memberikan kesempatan bagi kami untuk bisa melaksanakan penelitian ini. Penelitian ini merupakan bagian dari penelitian disertasi kami dalam menempuh jenjang pendidikan S3. Topik obesitas ini kami teliti karena melihat angka kejadian obesitas pada anak yang cukup tinggi, sehingga masih menjadi masalah nasional yang belum dapat diatasi. Obesitas merupakan kelainan pertumbuhan dengan penyebab multifaktorial yang melibatkan faktor genetik dan faktor lingkungan. Keterlibatan berbagai gen pada obesitas dan dampak dari obesitas itu sendiri perlu dikaji lebih lanjut. Sebagaimana dalam pelaksanaan setiap penelitian, berbagai kendala sangat wajar bisa terjadi. Namun demikian dengan bantuan berbagai pihak kendala tersebut bisa teratasi dengan baik. Hasil dari penelitian ini diharapkan memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu tentang obesitas terutama ditinjau dari sisi genetik, dan menjadi dasar penelitian lanjutan tentang keterkaitan gen dengan terjadinya obesitas.

Semoga penelitian ini berguna bagi kontribusi keilmuan dan penerapan di masyarakat.

November, 2018

Peneliti

## DAFTAR ISI

Halaman pengesahan	.....	i
Ringkasan	.....	ii
Prakata	.....	v
Daftar isi	.....	vi
Daftar gambar	.....	vii
Daftar tabel	.....	viii
Daftar lampiran	.....	ix
Bab 1. Pendahuluan	.....	1
Bab 2. Tinjauan pustaka	.....	5
Bab 3. Tujuan dan manfaat penelitian	.....	16
Bab 4. Metode penelitian	.....	17
Bab 5. Hasil dan luaran yang dicapai	.....	21
Bab 6. Kesimpulan dan saran	.....	28
Daftar pustaka		
Lampiran		

MILIK  
PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Skema sinyal transduksi reseptor leptin isoform panjang	.....	14
Gambar 4.1	Roadmap penelitian keseluruhan	.....	15
Gambar 4.2	Skema alur penelitian	.....	20



**DAFTAR TABEL**

Tabel 5.1	Karakteristik populasi target	.....	22
Tabel 5.2	Kategori IMT berdasarkan jenis kelamin	.....	22
Tabel 5.3	Data pengukuran petanda antropometri penumpukan lemak berdasarkan kategori IMT	.....	22
Tabel 5.4	Hasil Uji Mann-Whitney U	.....	24

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1A	Instrumen Penjelasan Informasi	.....	35
Lampiran 1B	Instrumen Pernyataan Persetujuan	.....	40
Lampiran 1C	Instrumen Lembar kuesioner	.....	42
Lampiran 2	Personalia Tenaga Pelaksana Penelitian	.....	45
Lampiran 3	Draf artikel	.....	46



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1.Latar Belakang

Salah satu gangguan pertumbuhan yang berpotensi mengalami peningkatan kejadian adalah terjadinya kegemukan (*overweight*) dan obesitas, yang ditengarai menjadi epidemi di berbagai negara di dunia baik negara maju maupun negara berkembang (Kosti & Panagiotakos, 2006; WHO, 2000). Kegemukan dan obesitas pada anak ditentukan berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT), dimana disebut kegemukan bila IMT pada persentil 85 sampai 95, sedangkan obesitas bila  $IMT > 95$  persentil (WHO, 2000). Angka kejadian obesitas pada anak di negara maju seperti Amerika terus mengalami peningkatan, bahkan meningkat 17% dalam satu tahun dari tahun 2003 sampai 2004 (Barlow & Committee, 2007). Di Indonesia beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui prevalensi obesitas. Berdasarkan data dari Riskesdas (2007) prevalensi obesitas anak 5-15 tahun di Indonesia sebesar 8,3% (Sartika, 2011). Hasil Riskesdas tahun 2010 menunjukkan prevalensi kegemukan dan obesitas pada anak usia 6-12 tahun sebesar 9,2 %, dimana pada beberapa propinsi termasuk di Jawa Timur angka prevalensinya 12,4%, melebihi prevalensi nasional (Kemenkes, 2012).

Pada beberapa kota seperti Medan, dari 400 anak usia 6-12 tahun angka kejadian obesitas sebesar 17,75% (Ariani & Sembiring, 2007). Penelitian yang dilakukan pada 130 anak sekolah dasar usia 7-9 tahun di Surabaya oleh Kalanjati, *et al* (2012) didapatkan 27,7% mengalami kegemukan dan 20% mengalami obesitas (Kalanjati, *et al.*, 2012). Hasil penelitian

pada tahun 2013 didapatkan bahwa dari 174 anak di wilayah pedesaan ditemukan angka kejadian obesitas sebesar 14,94% (Yuliawati, *et al.*, 2013).

Obesitas merupakan faktor risiko berbagai penyakit metabolik, kardiovaskuler, dan beberapa jenis kanker (WHO, 2000). Peningkatan prevalensi obesitas dengan konsekuensi masalah kesehatan ini menyebabkan obesitas menjadi salah satu masalah kesehatan yang perlu mendapatkan perhatian serius pada awal abad 21 (WHO, 2012), sehingga sangat diperlukan tentang pemahaman kelainan ini, upaya pencegahan dan pengobatannya (Kumar, *et al.*, 2003).

Obesitas merupakan kelainan multifaktorial yang dipengaruhi lingkungan dan melibatkan banyak gen (poligenik), salah satunya adalah gen reseptor leptin (LEPR). Gen reseptor leptin (Gene ID: 3953) terletak pada kromosom 1p31, berukuran 70 kb dan terdiri dari 20 ekson. Polimorfisme gen LEPR pada beberapa tempat baik intron maupun ekson, antara lain terjadi pada codon 109, 204, 223, 343, 492, 656, 976 dan 1019. Peningkatan varian homozygot pada gen leptin dan gen reseptor leptin terjadi pada individu dengan kegemukan, dan berhubungan dengan peningkatan berat badan pada wanita hamil trimester kedua dan ketiga (Iciek, *et al.*, 2008). Mutasi pada codon 223, dimana terjadi substitusi adenin (A) menjadi guanin (G) pada posisi 668 dari codon 223 pada ekson keenam, menghasilkan substitusi asam amino glutamin/Gln/Q (CAG) menjadi arginin/Arg/R (CGG). Mutasi Q223R ini konsisten ditemukan pada obesitas dari populasi yang berbeda. Penelitian pada populasi di Jeddah menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen LEPR Q223R dengan risiko yang disebabkan oleh obesitas pada anak dan remaja laki-laki (Linjawi & Hussain, 2012).

Penelitian yang dilakukan di daerah sub urban Kampar, Perak di Malaysia, menunjukkan bahwa prevalensi polimorfisme SNPs pada gen leptin (A19G dan G2548A) dan gen reseptor



leptin (K109R dan Q223R) berbeda signifikan antara etnis Malays (penduduk asli), Cina dan India. Hubungan antara polimorfisme pada gen tersebut dengan parameter obesitas, tekanan darah dan kadar leptin plasma menunjukkan hasil yang bervariasi antar etnik. Kelompok dengan alel LEPR K109 dan Q223 secara signifikan lebih tinggi pada parameter tekanan darah sistolik, IMT, total lemak tubuh dan subkutan, serta persentase otot dan tulang lebih rendah. Kelompok dengan alel LEPR 109R mempunyai kadar plasma leptin lebih rendah. Efek sinergis SNPs pada LEP dan LEPR tampak pada kelompok dengan homozygous pada keempat SNPs, dimana menunjukkan nilai yang signifikan lebih tinggi pada parameter lemak subkutan dan kadar leptin plasma (Fan & Say, 2014).

Polimorfisme pada LEPR pada codon K109R, Q223R dan K656N menunjukkan bahwa polimorfisme yang terjadi pada Q223R berhubungan dengan obesitas dan komposisi lemak pada populasi di Mediterania. Homozygous mutan LEPR Q223R mempunyai IMT dan kadar leptin yang tinggi, berbeda signifikan dengan kelompok genotipe lain, sehingga munculnya alel R diduga terkait dengan distribusi lemak di dalam tubuh. Codon Q223R terletak pada tempat pengikatan leptin pada domain ekstraselular reseptor leptin. Perubahan asam amino karena polimorfisme pada codon ini merubah muatan listrik dari neutral ke positif, yang dapat berpengaruh pada kapasitas sinyaling dari reseptor leptin. Perubahan asam amino ini terjadi pada semua isoform reseptor leptin, mempengaruhi jalur sinyaling dan diduga berperan pada terjadinya resistensi leptin pada manusia (Yiannakouris, *et al.*, 2001).

Penelitian yang menghubungkan terjadinya polimorfisme pada gen reseptor leptin, pada codon 223 (Q223R) dengan obesitas telah dilakukan, namun hasil korelasi dengan obesitas menunjukkan perbedaan antar populasi atau etnik subyek penelitian. Berdasarkan hal di atas,



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Obesitas

Obesitas merupakan suatu keadaan dimana terjadi peningkatan berat badan yang disebabkan oleh penumpukan lemak di dalam tubuh (Kumar, *et al.*, 2003). Obesitas disebabkan keseimbangan energi positif, dengan penyebab multifaktorial, yang melibatkan genetik, faktor lingkungan dan psikis. Pada kondisi normal, keseimbangan energi antara asupan makanan (intake) dengan pengeluaran energi, diregulasi melalui mekanisme neuro hormonal (Kumar, *et al.*, 2003). Pada obesitas, keseimbangan energi ini menjadi terganggu sehingga terjadi peningkatan berat badan disebabkan karena penumpukan lemak (Kumar, *et al.*, 2003).

Beberapa tehnik yang digunakan untuk pengukuran lemak di dalam tubuh antara lain melalui pengukuran IMT, pengukuran tebal lipatan lemak kulit, berbagai lingkaran tubuh terutama rasio lingkaran perut dan lingkaran panggul (*waist-hip ratio*) (Kumar, *et al.*, 2003). Penghitungan IMT dengan rumus pembagian antara berat badan dalam kilogram dibagi kuadrat tinggi badan dalam meter ( $\text{kg/m}^2$ ). Pada dewasa obesitas ditentukan apabila  $\text{IMT} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , sedangkan pada anak, obesitas ditentukan dengan menggunakan plot kurva IMT WHO pada anak sesuai dengan jenis kelamin dan umur. Kegemukan bila  $\text{IMT} > 85$  persentil, sedangkan obesitas bila  $\text{IMT} > 95$  persentil (WHO, 2000).

Obesitas pada dewasa terdapat dalam dua tipe yaitu obesitas hipertrofik dan obesitas hiperplastik atau hiperseluler. Obesitas hipertrofik terjadi karena ketidakseimbangan antara masuknya makanan dan pengeluaran energi, yang menghasilkan penumpukan dan penyimpanan lemak di dalam sel lemak unilokular sehingga ukurannya bertambah besar. Obesitas hiperplastik

apakah adanya polimorfisme ini berhubungan dengan indikator obesitas pada anak populasi di Surabaya masih perlu diteliti. Penelitian ini perlu dilakukan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen reseptor leptin dengan obesitas terkait patofisiologi obesitas pada anak, sehingga dapat dijadikan dasar untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang telah ada.

### **1.2.Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat polimorfisme gen LEPR Q223R pada anak?
2. Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen LEPR Q223R dengan indikator antropometri dan metabolik obesitas?

terjadi karena peningkatan jumlah sel lemak, akibat bertambahnya jumlah prekursor sel lemak. Obesitas ini berkembang pada masa bayi, dimana pemberian makanan yang berlebihan pada minggu-minggu pertama akan memicu peningkatan jumlah sel prekursor. Peningkatan abnormal sel lemak ini menyebabkan terjadinya obesitas hiperplastik yang muncul pada masa kanak-kanak. Bayi yang kegemukan mempunyai risiko tiga kali atau lebih untuk menjadi obesitas pada saat dewasa, dibanding bayi dengan berat badan normal (Gartner & Hiatt, 2011).

Dampak dari obesitas tidak hanya terkait dengan berat badan total, tetapi juga ditentukan oleh distribusi lemak, dimana penimbunan lemak pada bagian badan dan cavum abdomen (obesitas sentral) meningkatkan risiko yang lebih besar terhadap penyakit, dibandingkan apabila akumulasi lemak tersebar di seluruh tubuh (Kumar, *et al.*, 2003). Penelitian pada anak obes dengan lingkar pinggang lebih besar atau sama dengan 77,5 cm mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik, serta abnormalitas profil lemak, sehingga bisa digunakan sebagai prediktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada obesitas (Martuti, *et al.*, 2008). Obesitas pada anak, merupakan risiko terjadinya obesitas pada dewasa dan terkait dengan penyakit metabolik seperti diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler, hipertensi dan stroke (WHO, 2000).

## **2.2. Polimorfisme DNA**

Polimorfisme DNA merupakan satu atau lebih bentuk alternatif alel pada lokus kromosom yang memiliki rangkaian nukleotida yang berbeda, atau mempunyai sejumlah variasi unit nukleotida yang berulang secara berurutan (Russell, 2006). Polimorfisme DNA bisa terjadi pada keseluruhan genome tidak hanya pada gen, dengan frekuensi sangat tinggi yaitu 1 tiap 350 bp (pasang basa). Genome pada manusia sebanyak  $3 \times 10^9$  bp, kurang lebih terdapat 9 juta



polimorfisme di antara dua genome haploid (Russell, 2006), yang menyebabkan terjadinya keanekaragaman genetik (*genetic diversity*) pada manusia (Sanders & Bowman, 2012). Salah satu bentuk polimorfisme adalah polimorfisme nukleotida tunggal (*single-nucleotide polymorphisms / SNPs*), yaitu terjadinya perubahan 1 pasang basa karena mutasi noktah pada tempat tersebut. SNPs ini merupakan bentuk polimorfisme DNA yang paling sering, dengan frekuensi 1 tiap 350 bp dan merupakan 90-95 persen variasi rangkaian DNA (Russell, 2006). SNPs bisa terjadi pada daerah penyandi (*coding SNPs/cSNPs*) dan daerah bukan penyandi (*non-coding SNPs*) (Russell, 2006; Sanders & Bowman, 2012). SNPs biasanya terjadi pada daerah yang tidak terekspresi (*unexpressed region*), dan tidak menimbulkan dampak pada fenotip. Akan tetapi apabila terjadi pada daerah yang terekspresi (*expressed region*) menyebabkan dampak bervariasi pada fenotip (Sanders & Bowman, 2012). Pada manusia, ditemukan setiap gen mempunyai kurang lebih 4 SNPs, dimana separuhnya menyebabkan perubahan kode asam amino (*missense mutations*), sedangkan sisanya menyebabkan mutasi tersembunyi (*silent mutations*). Pengaruh cSNPs terhadap fenotip tergantung pada perubahan asam amino dari protein yang dihasilkan oleh gen tersebut (Russell, 2006). Terjadinya perubahan kode asam amino karena cSNPs ini bisa menyebabkan penyakit genetik pada manusia (Russell, 2006). Fungsi gen bisa juga dipengaruhi oleh *non-coding SNPs* apabila polimorfisme tersebut terjadi pada daerah promotor atau daerah regulator lain pada gen (Russell, 2006).

Salah satu cara untuk mengidentifikasi adanya SNPs adalah dengan menggunakan enzim restriksi, dimana enzim ini akan memotong pita DNA pada titik tertentu sesuai dengan urutan nukleotida yang dikenali. Teknik ini akan menghasilkan fragmen DNA dengan ukuran tertentu membentuk pola sesuai dengan tempat restriksi tersebut, yang disebut sebagai

*restriction fragment length polymorphisms (RFLPs)* (Russell, 2006). Pada lokus dimana terjadi SNPs, dengan adanya tempat restriksi tersebut, akan menghasilkan tiga variasi genotip dari kedua alel (Sanders & Bowman, 2012).

### 2.3. Gen yang Terkait dengan Obesitas

Obesitas merupakan gangguan metabolik multifaktorial dan melibatkan banyak gen kandidat (poligenik) yang terlibat dalam pengaturan berat badan. Salah satu kelainan genetik pada obesitas yaitu adanya mutasi pada melanocortin 4 receptor (MC4R) yaitu gen yang berperan pada jalur neurohormonal untuk mengatur keseimbangan energi, ditemukan pada 4% sampai 5% kasus obesitas yang berat (Kumar, *et al.*, 2003). Pada sebagian besar kasus, obesitas jarang disebabkan oleh kelainan gena tunggal, melainkan melibatkan banyak gen (poligenik). Beberapa lokus gen ditemukan pada kromosom kecuali kromosom Y, terlibat pada patogenesis obesitas pada manusia (Dasouki, *et al.*, 2011).

Penelitian lain banyak dilakukan untuk mencari dasar kelainan genetik lain yang terkait dengan terjadinya obesitas pada anak, seperti abnormalitas pada region tertentu pada kromosom 10, kromosom 16 dan kromosom X (Dasouki, *et al.*, 2011), dan delesi terminal kriptik pada kromosom 9 (Cormier-Daire, *et al.*, 2003), translokasi kromosom 1p22.1 dan 6q16.2 (Holder, *et al.*, 2000). Gen yang diduga terkait dengan obesitas antara lain gen leptin (Ob gene/ LEP gene) dan gen reseptor leptin (LEPR). Gen leptin ini terletak pada kromosom 7, terdiri dari 3 ekson dan 2 intron. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa polimorfisme pada gen leptin ditemukan pada individu yang mengalami obesitas, seperti terjadinya varian homozygot A dan G pada LEP -2548 G/A (Iciek, *et al.*, 2008). Penelitian untuk menemukan gen baru beserta

produk yang dihasilkan, selain gen yang telah diketahui yang terlibat pada patogenesis obesitas sangat diperlukan untuk pengembangan pengobatan pada obesitas (Lee, 2009).

#### 2.4. Leptin

Leptin merupakan produk dari gen leptin, dan disekresi oleh sel adiposit (Kumar, *et al.*, 2003), dan juga oleh ovarium dan sel otot (Gartner & Hiatt, 2011). Leptin berperan pada dua sisi persamaan energi, yaitu pada pemasukan makanan (*food intake*) dan pengeluaran energi (*energy expenditure*) (Kumar, *et al.*, 2003). Leptin bekerja melalui jalur sinyal yang kompleks yang disebut *leptin-regulated central melanocortin circuit*. Mekanisme kerja leptin diawali oleh ikatan antara leptin dengan reseptornya di dua jenis neuron di hipotalamus. Salah satu neuron yang menangkap leptin akan menghasilkan neuropeptida yang merangsang nafsu makan (*orexigenic*) yaitu neuropeptida Y (NPY) dan protein terkait agouti (*agouti-related protein/ AgRP*). Sekelompok neuron lain yang mempunyai reseptor leptin dapat menghasilkan peptida anorexigenic yaitu  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) dan turunan kokain dan amfetamin (*cocain-and amphetamine-related transcript/ CART*), yang berfungsi untuk menghambat nafsu makan. Cara kerja neuropeptida orexigenic dan unorexigenic ini dihasilkan oleh ikatan dengan reseptornya, antara lain yang paling penting adalah reseptor NPY dan reseptor melanocortin 4 (MC4R) yang akan berikatan dengan  $\alpha$ -MSH dan AgRP (Kumar, *et al.*, 2003).

Mekanisme kerja leptin ini belum sepenuhnya bisa dijelaskan. Leptin yang dikeluarkan yang dipicu oleh penumpukan simpanan lemak, akan masuk pembuluh darah dan kemudian ditangkap oleh reseptor di neuron hipotalamus. Interaksi leptin dan reseptornya di neuron hipotalamus akan merangsang produksi neuropeptida anorexigenic, dan menghambat produksi

neuropeptida orexigenic, sehingga menyebabkan penurunan nafsu makan. Pada kondisi sebaliknya, apabila simpanan lemak tidak adekuat, sekresi leptin akan menurun dan nafsu makan akan meningkat. Pada individu dengan berat badan normal, aktivitas jalur ini akan bekerja secara seimbang (Kumar, *et al.*, 2003). Adanya defek pada jalur kerja leptin ini menyebabkan terjadinya kondisi patologis pada sebagian besar kasus obesitas secara umum (Kumar, *et al.*, 2003). Pada beberapa orang dengan obesitas ditemukan kadar leptin yang tinggi dalam darah, sehingga diduga terjadinya resistensi leptin merupakan bentuk yang lebih umum terjadi daripada defisiensi leptin (Gartner & Hiatt, 2011; Kumar, *et al.*, 2003).

Peran leptin dalam pengeluaran energi melalui jalur yang belum sepenuhnya bisa dijelaskan. Peningkatan kadar leptin akan menyebabkan peningkatan aktivitas fisik, produksi panas dan pengeluaran energi. Pengaturan suhu tubuh yang sebagian dikontrol melalui sinyal jalur reseptor leptin di hipotalamus akan menyebabkan peningkatan pengeluaran norepinefrin dari akhiran saraf simpatis di jaringan lemak. Ekspresi reseptor  $\beta$ -adrenergik pada sel lemak yang dirangsang oleh norepinefrin ini menyebabkan terjadinya hidrolisis asam lemak dan pengeluaran energi dari penyimpanannya, sehingga lemak akan terbakar dan energi dikeluarkan sebagai panas. Beberapa efek katabolik lain yang dimediasi oleh leptin, semua melalui jalur reseptornya di hipotalamus, yang menyebabkan terjadinya komunikasi dengan kelenjar endokrin lainnya melalui jalur hipotalamus hipofisis (*hypothalamic pituitary axis*) (Kumar, *et al.*, 2003).

Penelitian observasional dan eksperimental telah menunjukkan bahwa leptin mempunyai kontribusi dalam pengaturan keseimbangan energi, perkembangan otak, fungsi neuroendokrin, metabolisme, fungsi sistem imun, dan metabolisme tulang. Meskipun pada



sebagian besar individu dengan obesitas resisten atau toleran terhadap leptin, penggunaan leptin pada individu dengan mutasi gen leptin heterozygot, diharapkan sebagai pengobatan yang menjanjikan. Pentingnya penelitian lebih lanjut tentang manfaat leptin dalam peranannya mempertahankan penurunan berat badan (Dardeno, *et al.*, 2010). Penggunaan leptin rekombinan merupakan pilihan terapi yang bermanfaat karena telah terbukti memperbaiki fungsi neuroendokrin dan fungsi metabolik (Kelesidis, *et al.*, 2010).

Pada manusia, kadar leptin serum 4 kali lebih tinggi secara signifikan pada individu dengan obesitas dibandingkan kontrol, dan mempunyai korelasi positif dengan persentase lemak tubuh, IMT dan kadar insulin serum. Kadar ob mRNA adiposit 2 kali lebih tinggi pada obesitas dibanding orang normal, dan mempunyai korelasi positif dengan persentase lemak tubuh. Obesitas pada manusia tampak disebabkan karena mekanisme sentral pengaturan konsumsi makanan dan pengeluaran energi dari pada kerusakan sinyal dari adiposit terhadap mekanisme sentral (Considine, *et al.*, 1996).

Kadar leptin di dalam darah, tampak dipengaruhi oleh polimorfisme pada gen leptin maupun gen reseptor leptin, namun pengaruh ini berbeda antar populasi. Penelitian pada remaja di Meksiko menunjukkan tidak ada perbedaan frekuensi polimorfisme Q223R gen LEPR antara kelompok obesitas dengan kelompok normal, akan tetapi didapatkan bahwa kadar leptin pada kelompok obes lebih tinggi signifikan dibandingkan dengan kelompok non obes. Analisis genotipe pada LEPR Q223R menunjukkan bahwa kelompok yang membawa alel Q (Gln/Gln dan Gln/Arg) mempunyai IMT, persentase lemak, aktivitas simpatetik jantung, kadar leptin, dan kadar insulin yang lebih tinggi secara signifikan (Gu'zar-Mendoza, *et al.*, 2005).

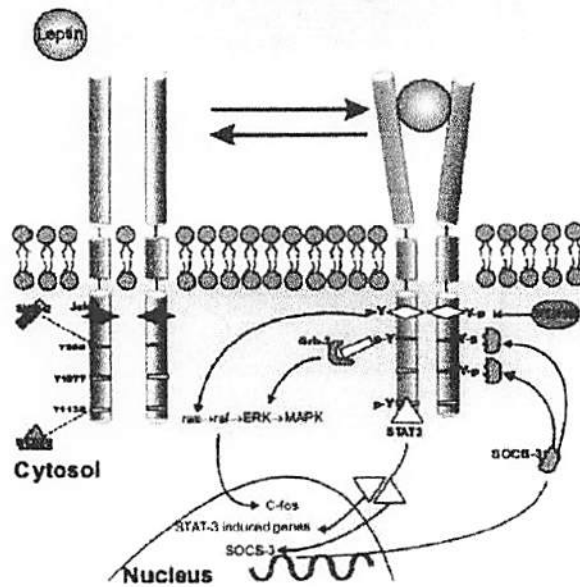
Penelitian lain pada populasi di Meksiko menunjukkan bahwa polimorfisme pada promotor gen LEP G-2548A dan Q223R LEPR ditemukan tidak berhubungan dengan IMT, walaupun genotipe GG promotor gen LEP berhubungan dengan peningkatan konsentrasi leptin. Kadar leptin yang lebih tinggi pada wanita pasca menopause menunjukkan terdapat hubungan antara sistem hormon dan berat badan. Sebaliknya, polimorfisme pada gen reseptor leptin tidak berhubungan dengan kadar leptin serum (Jonathan, *et al.*, 2013).

## 2.5. Reseptor Leptin

Gen reseptor leptin (LEPR) terletak pada lengan pendek kromosom 1 (1p31), berawal pada 65.420.652 bp dari pter dan berakhir pada 65.641.559 bp dari pter. Gen ini berukuran 220.908 bp, terdiri dari 24 ekson (GeneCards, 2017). Protein yang dihasilkan oleh gen ini merupakan reseptor dengan berat molekul 132.494 Dalton (GeneCards, 2017). Reseptor leptin (Ob-R) adalah salah satu reseptor sitokin kelas 1, yang bisa dideteksi dari splicing mRNA (Gotoda, *et al.*, 1997), pada sel mononuclear di darah perifer (Zarkesh-Esfahani, *et al.*, 2001). Reseptor leptin merupakan protein transmembran yang mempunyai tiga domain yaitu domain intraselular, domain transmembran dan domain ekstraselular (Mantzoros & Moschos, 1998). Pada manusia, reseptor leptin mempunyai 6 isoform: isoform terpanjang (Ob-Rb) yang terdiri dari 1165 asam amino, empat isoform pendek (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, dan Ob-Rf), serta satu isoform yang berfungsi sebagai protein pengikat (Ob-Re). Semua isoform ini mempunyai struktur domain ekstraseluler yang identik, yang berfungsi sebagai tempat berikatan dengan ligan yaitu molekul leptin (Matarese, *et al.*, 2005). Isoform Ob-Rb dan Ob-Ra dapat dideteksi pada sel mononuklear di darah tepi manusia, dimana sel yang paling banyak mengekspresi Ob-R adalah monosit, kemudian sel polimorfonuklear dan yang paling sedikit adalah limfosit

(Zarkesh-Esfahani, *et al.*, 2001). Isoform Ob-Rb merupakan isoform yang fungsional, dan ditemukan pada sel sistem imun baik pada manusia dan hewan (Matarese, *et al.*, 2005).

Isoform fungsional (Ob-Rb) yang kehilangan aktivitas tyrosin kinase intrinsik memicu jalur sinyal transduksi. Leptin yang berikatan dengan reseptor akan mengaktifkan Janus tyrosine kinase yang menyebabkan reseptor menjadi aktif, yang kemudian sebagai tempat masuknya adaptor sitoplasma seperti signal transducer and activator of transcription (STAT) (Matarese, *et al.*, 2005). Reseptor leptin mempunyai tiga simpanan tyrosin di domain sitoplasma, yang sesuai dengan posisi Y985, Y1077 dan Y1338. Ikatan ligan dengan domain reseptor ekstraseluler akan mengaktifasi JAK-2, meskipun pada beberapa studi JAK-1 juga teraktivasi. JAK-2 memicu fosforilasi tiga simpanan tyrosin, termasuk Y1338 yang merupakan tempat masuknya STAT-3. Selanjutnya STAT-3 menjadi aktif, mengalami homodimerisasi dan translokasi ke inti sel dan menginduksi gen spesifik. Fosfat yang mengandung Src homolog 2 ditarik ke posisi Y985, menjadi aktif dan mengaktifkan jalur MAPK (mitogen activated protein kinase) melalui adaptor protein Grb-2 yang menginduksi ekspresi c-fos. Salah satu gen yang diinduksi oleh STAT-3 adalah gen supresor sitokin sinyal 3, yang melalui Y985 proksimal dan Y1007, akan menyebabkan regulasi dan penguatan sinyal leptin. Phosphotyrosin phasphatase 1 B yang terletak pada permukaan endoplasmik retikulum terlibat dalam regulasi negatif sinyal reseptor leptin melalui defosforilasi JAK-2 (Matarese, *et al.*, 2005). Gambar skematis sinyal reseptor leptin di dalam sel dapat dilihat pada gambar 2.1.



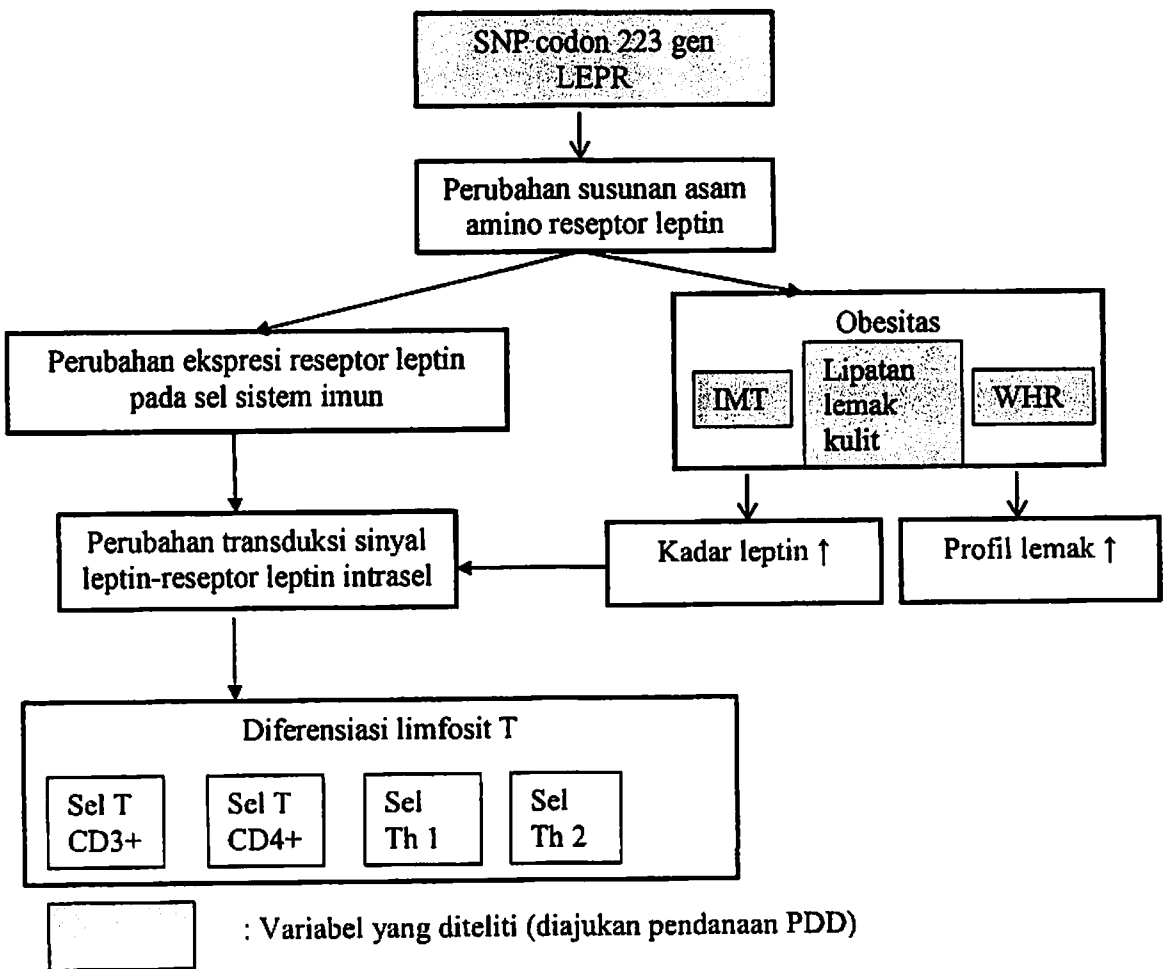
Gambar 2.1. Skema sinyal transduksi reseptor leptin isoform panjang (Matarese, *et al.*, 2005).

## 2.6. Profil Lemak pada Obesitas

Penelitian yang dilakukan di Brazilia, didapatkan 28% anak mengalami abnormalitas minimal satu jenis profil lemak di dalam darah (hiperkolesterolemia 10% dan hipertrigliserida 12%). Pada penelitian ini juga ditemukan bahwa anak dengan hipertrigliserida mempunyai rerata berat badan, lingkaran perut dan persen lemak tubuh yang lebih tinggi. Peningkatan kadar trigliserida pada anak obes diduga berhubungan dengan penumpukan lemak (adiposity) pada masa anak-anak dan dewasa (Rinaldi, *et al.*, 2012). Terjadinya hipertrigliserida dapat meningkatkan risiko terjadinya penyakit koroner pada masa dewasa (Eberly, *et al.*, 2003). Kadar lemak pada anak dipengaruhi oleh umur dan jenis kelamin, terutama pada tahun pertama dan masa prepubertal, dimana kadar kolesterol cenderung lebih tinggi pada anak perempuan. Kadar trigliserida akan meningkat selama

masa kanak-kanak dan remaja, dimana peningkatan ini melebihi batas konsentrasi normal (Yip, *et al.*, 2006). Namun demikian, pada penelitian lain didapatkan kadar kolesterol ditemukan lebih tinggi pada anak laki-laki yang obes, sedangkan kadar trigliserida lebih tinggi pada anak perempuan obes (Lima, *et al.*, 2004).

**2.7.Road Map Penelitian Keseluruhan**



Gambar 4.1. Roadmap Penelitian Keseluruhan

### BAB 3

## TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

### 3.1. TUJUAN PENELITIAN

#### 3.1.1. TUJUAN UMUM

Menjelaskan hubungan antara polimorfisme gen LEPR Q223R dengan obesitas pada anak.

#### 3.1.2. TUJUAN KHUSUS

1. Mendeteksi adanya polimorfisme gen LEPR Q223R pada anak.
2. Mengetahui dan menjelaskan hubungan antara polimorfisme gen LEPR Q223R dengan indikator antropometri obesitas.

### 3.2. MANFAAT PENELITIAN

#### 3.2.1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang polimorfisme gen LEPR Q223R pada anak untuk pengembangan pemahaman peran faktor predisposisi genetik, pada etiopatofisiologi obesitas dalam rangka pengembangan metode promotif, preventif dan kuratif yang lebih baik pada anak dengan obesitas.

#### 3.2.2. Manfaat praktis

Memberikan wawasan bagi masyarakat tentang peran gen terhadap pertumbuhan anak, sehingga dapat digunakan untuk pengembangan strategi pencegahan terjadinya obesitas dan dampak yang diakibatkannya.



## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian ini adalah penelitian observasional analitik, dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*).

#### 4.2. Populasi, Besar Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

Populasi penelitian adalah anak usia 7-12 tahun, jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Sampel penelitian adalah anak usia 7-12 tahun, jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan IMT kategori normal dan obesitas yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi : anak usia 7-12 tahun, jenis kelamin laki-laki dan perempuan dengan IMT normal dan obesitas dalam keadaan tidak sakit dan mendapatkan persetujuan keterlibatan penelitian dari orang tua.

Besar sampel untuk penelitian analitik numerik tidak berpasangan ditentukan dengan rumus sebagai berikut (Jekel, *et al.*, 2007):

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot 2 \cdot (\Sigma c)^2}{(\mu c - \mu t)^2}$$

n = Besar sampel

$\mu c$  = Nilai rerata kelompok kontrol

$\mu t$  = Nilai rerata kelompok perlakuan

$\Sigma c$  = Simpangan baku kelompok kontrol



$Z_{\alpha}$  dengan  $\alpha 0,05 = 1,96$

$Z_{\beta}$  dengan  $\alpha 0,05 = 1,28$

Dari penelitian terdahulu, didapatkan rerata sel limfosit T CD4 kontrol ( $\mu_c$ ) adalah 753, nilai rerata sel limfosit T CD4 pada anak dengan obesitas ( $\mu_t$ ) adalah 1023, dan nilai simpangan baku kelompok kontrol ( $\Sigma_c$ ) adalah 167 (Zaldivar, *et al.*, 2006). Menurut rumus tersebut diperoleh besar sampel untuk tiap kelompok minimal 8 orang. Total sampel yang diperlukan untuk kelompok obes dan kontrol berdasarkan jenis kelamin adalah 36 orang. Teknik pengambilan sampel adalah dipilih secara acak (*random sampling*) karena populasi bersifat homogen maka anak yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil dalam penelitian ini sampai jumlah sampel terpenuhi.

### 4.3. Variabel Penelitian

#### 4.3.1. Klasifikasi Variabel

Variabel bebas pada penelitian ini adalah polimorfisme (SNP) gen LEPR Q223R.

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah indikator antropometri obesitas yaitu IMT, lipatan lemak kulit, *WHR (Waist-hip ratio)*.

#### 4.3.2. Definisi Operasional Variabel

1. SNP gen LEPR Q223R adalah substitusi 1 nukleotida pada codon 223, dimana nukleotida A dari CAG (Glutamin/Q) diganti dengan nukleotida G menjadi CGG (Arginin/R). SNP diperiksa dengan menggunakan teknik *polymerase chain reaction (PCR)* metode *restriction fragment length polymorphism (RFLP)* menggunakan primer yang sesuai untuk fragmen DNA pada gen tersebut. Primer yang digunakan adalah:
  - Primer forward: 5'- TCC TCT TTA AAA GCC TAT CCA GTA TTT-3'

- Primer reverse: 5' - AGC TAG CAA ATA TTT TTG TAA GCA AT-3'

2. IMT merupakan hasil pembagian berat badan (satuan kg) dengan kuadrat tinggi badan (satuan meter). Tinggi badan diukur dengan antropometer, berat badan diukur dengan timbangan digital. Hasil IMT diplot pada kurva IMT WHO berdasarkan jenis kelamin dan umur. Obesitas ditentukan apabila  $IMT > 95$  persentil.
3. Lipatan lemak kulit merupakan pengukuran lipatan lemak kulit yang dilakukan pada perut, dengan penanda setinggi pertengahan antara arcus costa terendah dengan crista iliaca, diukur dengan skinfold caliper (satuan milimeter) setelah ekspirasi.
4. WHR adalah rasio / perbandingan antara lingkaran perut dan lingkaran panggul. Lingkaran perut adalah ukuran lingkaran perut dengan penanda setinggi pertengahan antara arcus costa terendah dengan crista iliaca. Lingkaran panggul adalah ukuran lingkaran panggul dengan penanda setinggi setinggi simfisis pubis dan trochanter mayor. Ukuran lingkaran diukur meteran setelah ekspirasi (satuan milimeter).

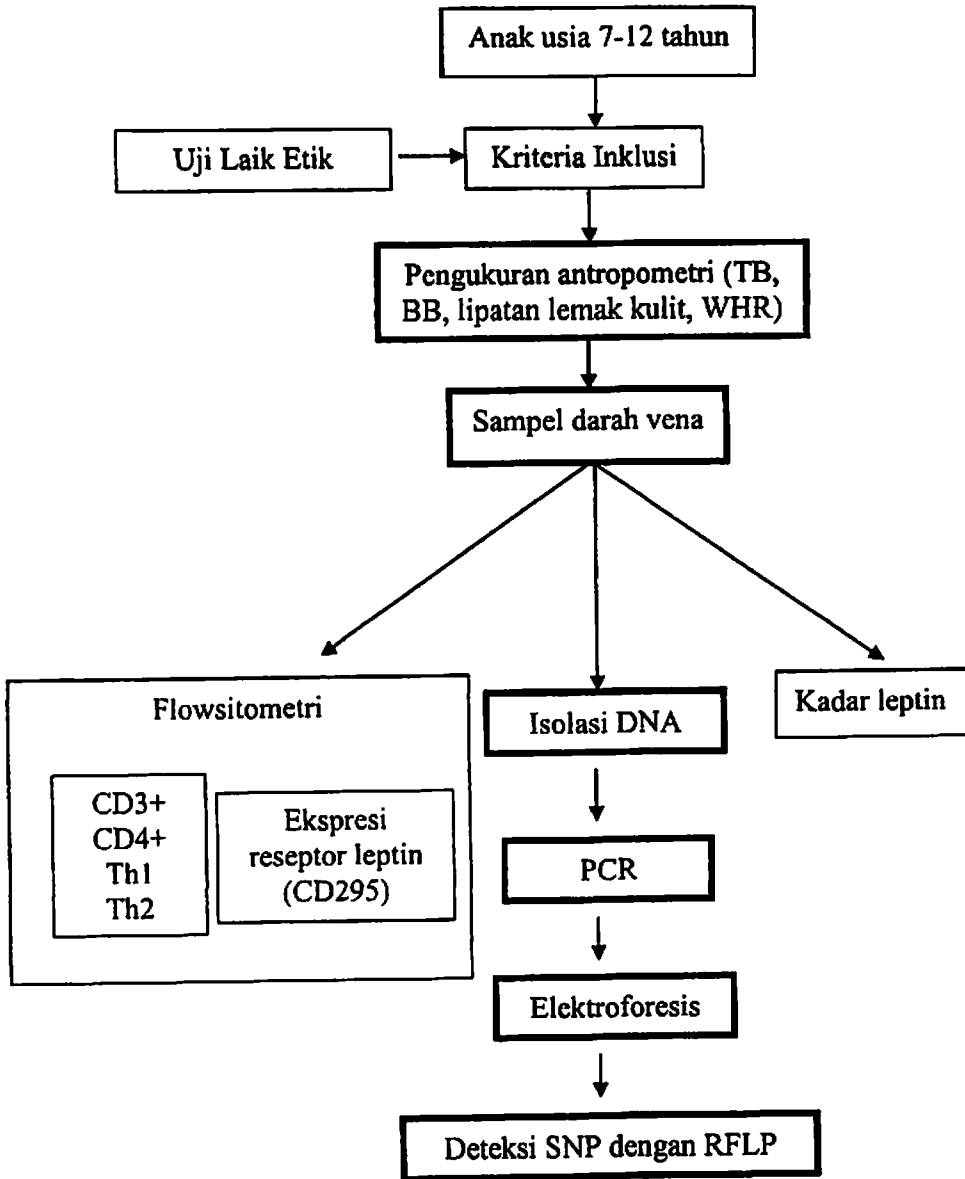
#### **4.4. Analisis Data**

Data hasil penelitian akan disajikan secara deskriptif untuk setiap variabel. Uji beda antar kelompok dengan menggunakan uji Chi-square untuk variabel dengan data kategorik. Uji beda dengan uji ANOVA dilakukan untuk variabel dengan data numerik. Hubungan antar variabel diuji dengan uji korelasi.

#### **4.5. Lokasi Penelitian**

Pengambilan sampel dilakukan di komunitas yaitu di SD Muhammadiyah 26 Surabaya. Isolasi DNA, pemeriksaan PCR dan ELP dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga (FK UNAIR).

**4.6. Skema Alur Penelitian**



**Keterangan:**

Kotak yang ditebalkan: diusulkan pada proposal ini

Gambar 4.2. Skema Alur Penelitian



## BAB 5

### HASIL DAN LUARAN YANG DICAPAI

Penelitian ini sudah dinyatakan Laik Etik oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, dengan pemberian Keterangan Kelaikan Etik No. 234/EC/KEPK/FKUA/2018, tertanggal 18 September 2018. Penelitian ini juga mendapatkan rekomendasi dari Badan Kesatuan Bangsa, Politik dan Perlindungan Masyarakat Nomor 070/7594/436.8.5/2018 tertanggal 4 Oktober 2018.

Pada penelitian ini karena sampel yang digunakan adalah anak obes yang dalam keadaan sedang tidak sakit, maka sampel diambil dari komunitas, dalam hal ini adalah siswa Sekolah Dasar umur 7-12 tahun. Sekolah yang bersedia bekerjasama untuk pelaksanaan penelitian ini adalah SD Muhammaduyah 26 yang berlokasi di Jalan KH. Ahmad Dahlan No. 2, Keputih, Kecamatan Sukolilo, Kota Surabaya, Jawa Timur. Penyampaian informasi terkait dengan jadwal pelaksanaan dan teknis pengambilan data telah disampaikan kepada pihak sekolah. Jumlah populasi target adalah 320 anak umur 8-12 tahun, yang terdiri dari 161 anak laki-laki dan 159 anak perempuan (Tabel 5.1). Berdasarkan kategori Indeks Masa Tubuh (IMT) 8,75% kategori kurus (*underweight*), 54,69% normal, 11,56% gemuk (*overweight*) dan 25% mengalami obesitas (Tabel 5.2).

Tabel 5.1. Karakteristik populasi target

Jenis kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-laki	161	50,31%
Perempuan	159	49,69%

Tabel 5.2. Kategori Indeks Masa Tubuh (IMT) berdasarkan jenis kelamin

Kategori IMT	Laki-laki	Perempuan
<i>Underweight</i> (kurus)	13 (46,43%)	15 (53,57%)
Normal	80 (45,71%)	95 (54,29%)
<i>Overweight</i> (gemuk)	15 (40,54%)	22 (59,46%)
Obes	53 (66,25%)	27 (33,75%)

Tabel 5.3. Data pengukuran petanda antropometri penumpukan lemak berdasarkan kategori IMT

Kategori IMT	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Waist circumference (mm)	Hip circumference (mm)	Waist-Hip Ratio	Abdominal skinfold (mm)
<i>Underweight</i>					
Laki-laki (n=13)	13,32 ± 0,61	518,77 ± 27,43	614,08 ± 38,7	0,85 ± 0,05	7,78 ± 3,51
Perempuan (n=15)	13,29 ± 0,73	522,2 ± 34,95	629,67 ± 50,56	0,83 ± 0,05	9,1 ± 2,98
Normal					

Kategori IMT	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Waist circumference (mm)	Hip circumference (mm)	Waist-Hip Ratio	Abdominal skinfold (mm)
Laki-laki (n=80)	16,37 ± 1,32	587,19 ± 49,97	694,81 ± 50,07	0,85 ± 0,05	12,87 ± 7,38
Perempuan (n=95)	16,34 ± 1,57	583,8 ± 48,71	707,49 ± 69,43	0,83 ± 0,06	11,66 ± 4,76
<i>Overweight</i>					
Laki-laki (n= 15)	19,6 ± 1,21	663,87 ± 60,72	759,6 ± 56,55	0,87 ± 0,05	15,7 ± 7,15
Perempuan (n=22)	20,24 ± 1,33	677,59 ± 79,06	811,82 ± 65,01	0,83 ± 0,05	19,5 ± 5,7
<i>Obes</i>					
Laki-laki (n=53)	23,93 ± 2,46	787,36 ± 78,26	860,3 ± 62,46	0,92 ± 0,05	27,78 ± 8,01
Perempuan (n=27)	25,03 ± 3,77	760,74 ± 85,46	878,59 ± 80,2	0,87 ± 0,05	24,8 ± 6,53

Hasil uji normalitas data untuk variabel IMT, *Waist circumference*, *Hip circumference*, WHR dan *abdominal skinfold* menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya semua data tidak berdistribusi normal. Uji homogenitas menunjukkan data *Hip circumference* dan WHR homogen, sedangkan data IMT, *Waist circumference* dan *abdominal skinfold* tidak homogen. Berdasarkan uji normalitas dan uji homogenitas maka untuk uji statistik yang digunakan adalah uji non parametrik. Pada penelitian ini terdapat 8 kelompok yang akan dilakukan uji beda, dengan masing-masing variabel mempunyai skala data rasio. Berdasarkan hal tersebut maka uji beda (komparasi) yang memenuhi syarat adalah Uji Kruskal-Wallis.

Hasil uji Kruskal-Wallis untuk semua variabel menunjukkan  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan signifikan IMT, *Waist circumference*, *Hip circumference*, WHR dan *abdominal skinfold* antar kedelapan kelompok. Untuk melihat perbedaan pada masing-masing kelompok dilakukan uji Mann-Whitney U, dengan hasil sebagai berikut.

Tabel 5.4. Hasil uji Mann-Whitney U (NS = *not significant*)

A. IMT

Kelompok	Normal L	Normal P	Obes L	Obes P	Overweight L	Overweight P	Underweight L	Underweight P
Normal L		NS	0.000		0.000		0.000	
Normal P	NS			0.000		0.000		0.000
Obes L	0.000			NS	0.000		0.000	
Obes P		0.000	NS			0.000		0.000
Overweight L	0.000		0.000			NS	0.000	
Overweight P		0.000		0.000	NS			0.000
Underweight L	0.000		0.000		0.000			NS
Underweight P		0.000		0.000		0.000	NS	

B. *Waist circumference*

Kelompok	Normal L	Normal P	Obes L	Obes P	Overweight L	Overweight P	Underweight L	Underweight P
Normal L		NS	0.000		0.000		0.000	
Normal P	NS			0.000		0.000		0.000
Obes L	0.000			NS	0.000		0.000	
Obes P		0.000	NS			0.000		0.000
Overweight L	0.000		0.000			NS	0.000	
Overweight P		0.000		0.000	NS			0.000
Underweight L	0.000		0.000		0.000			NS
Underweight P		0.000		0.000		0.000	NS	

C. *Hip circumference*

Kelompok	Normal L	Normal P	Obes L	Obes P	Overweight L	Overweight P	Underweight L	Underweight P
Normal L		NS	0.000		0.000		0.000	
Normal P	NS			0.000		0.000		0.000
Obes L	0.000			NS	0.000		0.000	
Obes P		0.000	NS			0.004		0.000
Overweight L	0.000		0.000			0.023	0.000	
Overweight P		0.000		0.004	0.023			0.000
Underweight L	0.000		0.000		0.000			NS
Underweight P		0.000		0.000		0.000	NS	



## D. WHR

Kelompok	Normal L	Normal P	Obes L	Obes P	Overweight L	Overweight P	Underweight L	Underweight P
Normal L		0.035	0.000		0.037		0.000	
Normal P	0.035			0.030		NS		NS
Obes L	0.000			0.010	0.000		0.000	
Obes P		0.030	NS			0.026		0.020
Overweight L	0.000		0.000			0.021	NS	
Overweight P		NS		0.026	0.021			NS
Underweight L	NS		0.000		NS			NS
Underweight P		NS		0.020		NS	NS	

## E. Abdominal skinfold

Kelompok	Normal L	Normal P	Obes L	Obes P	Overweight L	Overweight P	Underweight L	Underweight P
Normal L		NS	0.000		0.035		0.006	
Normal P	NS			0.000		0.000		NS
Obes L	0.000			0.010	0.000		0.000	
Obes P		0.000	NS			0.011		0.000
Overweight L	0.035		0.000			0.021	0.001	
Overweight P		0.000		0.011	0.021			0.000
Underweight L	0.006		0.000		0.001			NS
Underweight P		NS		0.000		0.000	NS	

Uji korelasi Spearman digunakan untuk mengetahui korelasi antar variabel penelitian. Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa ada hubungan signifikan yang sangat kuat dan searah antara variabel antropometri yang diukur. Variabel IMT mempunyai korelasi paling kuat dengan *Waist circumference* (Correlation Coefficient 0,914,  $p=0,000$ ), dan korelasi cukup dengan WHR (Correlation Coefficient 0,360,  $p=0,000$ ). *Waist circumference* mempunyai hubungan yang kuat dengan semua variabel antropometri yang lain. *Hip circumference* mempunyai hubungan yang kuat dengan IMT, *waist circumference* dan *abdominal skinfold*, tetapi kurang kuat dengan WHR (Correlation coefficient 0,127,  $p=0,023$ ).

Prevalensi obesitas pada anak 8-12 tahun pada penelitian ini 25%, lebih tinggi dibandingkan penelitian serupa di Medan pada tahun 2007 sebesar 17,75% (Ariani & Sembiring, 2007), dan juga dibanding penelitian yang dilakukan pada 130 anak sekolah dasar

usia 7-9 tahun di Surabaya oleh Kalanjati, et al (2012) dimana 20% anak mengalami obesitas (Kalanjati, et al., 2012). Hasil penelitian pada tahun 2013 didapatkan bahwa dari 174 anak di wilayah pedesaan ditemukan angka kejadian obesitas sebesar 14,94% (Yuliatwati, et al., 2013). Berdasarkan jenis kelamin, prevalensi obesitas pada anak laki-laki adalah 32,92%, dan anak perempuan 16,98%, dengan  $p=0,011$  pada uji Chi square. Jenis kelamin berpengaruh pada terjadinya obesitas, dimana anak laki-laki prevalensinya 2 kali lebih tinggi dibanding anak perempuan. Pada kelompok obes, persentase anak laki-laki 2 kali lebih banyak dibanding anak perempuan, serupa dengan penelitian di China (Wang, et al., 2018), yang diduga dipengaruhi oleh perbedaan persepsi dan sikap anak dan orang tua terhadap berat badan (Wang, et al., 2018).

Lingkar perut seringkali digunakan untuk mengetahui penumpukan lemak abdomen, terutama lemak subkutan (Spolidoro, et al., 2013). Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan signifikan lingkar perut pada semua kelas IMT, dan mempunyai korelasi positif yang kuat dengan IMT dibandingkan dengan rasio lingkar perut dan lingkar panggul, sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada anak dan dewasa. Pengukuran lingkar perut bermanfaat untuk skrining terjadinya sindroma metabolik (Spolidoro, et al., 2013). Anak obes dengan lingkar perut lebih dari persentil 90 mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya dyslipidemia dan resistensi insulin dibanding anak obes dengan lingkar perut yang normal (Bassali, et al., 2010).

Analisis polimorfisme SNP gen LEPR Q223R belum bisa dilakukan karena beberapa reagen untuk isolasi DNA dan PCR RFLP belum tersedia. Reagen yang belum tersedia tersebut adalah DNA extraction kit merk Sigma, enzim Taq polymerase merk Intron, dan enzim restriksi MspI. Berdasarkan penelitian pendahuluan pada tahun 2014, pada 10 sampel anak obes ditemukan polimorfisme pada gen LEPR Q223R, terdapat 3 genotipe yaitu homozigout normal



## BAB 6

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

1. Prevalensi obesitas pada anak laki-laki 2 kali lebih tinggi dibanding anak perempuan.
2. Pengukuran antropometri penumpukan lemak di dalam tubuh (*waist circumference*, *hip circumference*, WHR dan *abdominal skinfold*) berbeda bermakna antar kelas IMT, namun tidak berbeda bermakna antar jenis kelamin dalam satu kelas IMT.
3. IMT mempunyai korelasi paling kuat dengan *waist circumference*, dan cukup dengan WHR.

#### 7.2. Saran

Penelitian dilengkapi dengan pemeriksaan PCR RFLP untuk melihat hubungan antara polimorfisme gen LEPR Q223R dengan petanda antropometri obesitas pada anak.

AA, heterozigout AG dan homozigout mutan GG. Pada penelitian ini kemungkinan akan ditemukan juga polimorfisme gen LEPR Q223R, baik pada anak normal maupun obes.



## DAFTAR PUSTAKA

- Ariani, A. & Sembiring, T., 2007. Prevalensi obesitas pada anak sekolah dasar di kota Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara*, 40(2), pp. 86-89.
- Barlow, S. E. & Committee, T. E., 2007. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*, Volume 120, pp. S164-S192.
- Bassali, R., Waller, J.L., Gower, B., Allison, J., Davis, C.L. 2010. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. *Int J Pediatr Obes.* 5(1):97-101.
- Considine, R. V., Sinha, M.K., Heiman, M.L., kriauciunas, A., Stephens, T.W., Nyce, M.R., Ohannesian, J.P., Marco, C.C., McKee, L.J., Bauer, T.L., Caro, J.F., 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *The New England Journal of Medicine*, 334(5), pp. 292-295.
- Cormier-Daire, V., Molinari, F., Rio, M., Raoul, O., M-C de Bois, Romana, S., Vekemans, M., Munnich, A., Colleaux, L., 2003. Cryptic terminal deletion on chromosome 9q34: a novel cause of syndromic obesity in childhood?. *Journal of Medical Genetic*, Volume 40, pp. 300-303.
- Dardeno, T. A., Chou, S.H., Moon, H., Chamberland, J.P., Fiorenza, C.G., Mantzoros, C.S., 2010. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol*, 31(3), pp. 377-393.
- Dasouki, M. J., Youngsi, E. L. & Hovanes, K., 2011. Structural chromosome abnormalities associated with obesity: report on four new subjects and review of literature. *Current Genomics*, Volume 12, pp. 190-203.

- Eberly, L.E., Stamler, J., Neaton, J.D., 2003. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and non fatal coronary heart disease. *ArchIntern Med.* 163, pp. 1077-83.
- Fan, S.-H. & Say, Y.-H., 2014. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(15), pp. 1-10  
<http://www.jphysiolanthropol.com/content/33/1/15>.
- Gartner, L. P. & Hiatt, J. L., 2011. *Concise histology*. Philadelphia: Saunders.
- GeneCards, 2017. *GeneCards Human Gene Database*. [Online]  
Available at :<http://www.genecards.org> [Accessed 15 February 2017].
- Gotoda, T., Manning, B.S., Goldstone, A.P., Imrie, H., Evans, A.L., Strosberg, A.D., McKeigue, P.M., Scott, J., Aitman, T.J., 1997. Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in White British male population. *Human Molecular Genetics*, 6(6), pp. 869-876.
- Gur'zar-Mendoza, J. M., Amador-Licona, N., Flores-Martinez, S.E., Lopez-Cardona, M.G., Ahuatzin-Tremary, R., Sanchez-Corona, J., 2005. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *Journal of Human Hypertension*, Volume 19, pp. 341-346.
- Holder, J. L., Butte, N. F. & Zinn, A. R., 2000. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Human Molecular Genetics*, 9(1), pp. 101-108.
- Iciek, R., Wender-Ozegowska, E., Seremak-Mrozikiewicz, A., Drews, K., Sodowski, K., Pietryga, M., Brazert, J., 2008. Leptin gene, leptin gene polymorphisms and body weight

- in pregnant women with diabetes mellitus type 1. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(Suppl 4), pp. 19-31.
- Jekel, J. F., Katz, D. L. & Elmore, J. G., 2007. *Epidemiology, Biostatistics and Preventive Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.
- Jonathan, C.-V., Jeronimo, L.-A., Brenda, C.-V., Claudia, B.-C., Absalom, Z.-C., cesar, R.-L., Cesar, L.-C., Laurence, A.M., 2013. G-2548A leptin promoter and Q223R leptin receptor polymorphisms in obese Mexican subjects. *American Journal of Agricultural and Biological Sciences*, 8(1), pp. 34-43.
- Kalanjati, V. P., Prasetiowati, L. & Henneberg, M., 2012. *Trends of overweight and obesity in schoolchildren in Surabaya, East Java, Indonesia*, Surabaya: Not Published Yet.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S. & Mantzoros, C. S., 2010. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*, 15(2), pp. 93-100.
- Kemenkes, 2012. *Pedoman pencegahan dan penanggulangan kegemukan dan obesitas pada anak sekolah*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kosti, R. I. & Panagiotakos, D. B., 2006. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Publ Health*, 14(4), pp. 151-159.
- Kumar, V., Cotran, S. R. & Robbins, S. L., 2003. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders.
- Lee, Y. S., 2009. The role of leptin-melanocortin system and human weight regulation: lessons from experiments of nature. *Annals Academy of Medicine*, 38(1), pp. 34-44.



- Lima, S.C.V.C., Arrais, R.F., Almeida, M.G., Souza, Z.M., Pedrosa, L.F.C., 2004. Plasma lipid profile and lipid peroxidation in overweight or obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, 80(1), pp. 23-28.
- Linjawi, S. A. & Hussain, N. A., 2012. Impact of leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism on obesity in Jeddah city. *Life Science Journal*, 9(4), pp. 818-827.
- Mantzoros, C. S. & Moschos, S. J., 1998. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clinical Endocrinology*, 49(5), p. 551.
- Martuti, S., Lestari, E. D. & Soebagyo, B., 2008. Prediktor penyakit kardiovaskular pada anak obes usia sekolah dasar di Kotamadya Surakarta. *Sari Pediatri*, 10(1), pp. 18-23.
- Matarese, G., Moschos, S. & Mantzoros, C. S., 2005. Leptin in immunology. *J Immunol*, Volume 174, pp. 3137-3142.
- Rinaldi, A.E.M., de Oliveira, E.P., Moreto, F., Gabriel, G.F.C.P., Correntes, J.E., Burini, R.C., 2012. Dietary intake and blood lipid profile in overweight and obese schoolchildren. *BMC Research Notes*. 5:598.
- Russell, P. J., 2006. *iGenetics a molecular approach*. 2nd ed. San Francisco: Pearson .
- Sanders, M. F. & Bowman, J. L., 2012. *Genetic Analysis an integrated approach*. International ed. USA: Pearson.
- Sartika, R. A. D., 2011. Faktor resiko obesitas pada anak 5-15 tahun di Indonesia. *Makara Kesehatan*, 15(1), pp. 37-43.
- Spolidoro, J.V., Pitrez, F.M.L., Vargas, L.T., Santana, J.C., Pitrez, E., Hauschild, J.A., Bruscato, N.M., Moriguchi, E.H., Medeiros, A.K., Piva, J.P. 2013. Waist circumference in children

- and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clin Nutr.* 23(1): 93-97.
- Wang, V.H, Min, J., Xue, H., Du, S., Xu, F., Wang, H., Wang, Y. 2018. What factors may contribute to sex differences in childhood obesity prevalence in China?. *Public Health Nutr.* 21(11):2056-2064.
- WHO, 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, s.l.: WHO Technical Report Series.
- WHO, 2012. *Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity*. Geneva: WHO Document Production Services.
- Wicklow, B.A., Becker, A., Chateau, D., Palmer, K., Kozyrskij, A., Sellers, E.A.C. 2015. Comparison of anthropometric measurements in children to predict metabolic syndrome in adolescence: analysis of prospective cohort data. *International Journal of Obesity.* 39:1070–1078.
- Yiannakouris, N., Yannaloulia, M., Melistas, L., Chan, J.L., Klimis-Zacas, D., Mantzoros, C.S., 2001. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), pp. 4434-4439.
- Yip, P.M., Chan, M.K., Nelken, J., Lepage, N., Brotea, G., Adeli, K., 2006. Pediatric reference intervals for lipids and apolipoproteins on the VITROS 5,1 FS Chemistry System. *Clinical Biochemistry.* 39: 978-983.
- Yuliawati, T. H., Kalanjati, V. P. & Tirthaningsih, N. W., 2013. *Penelitian pendahuluan deteksi kelainan tumbuh kembang anak sekolah dasar di wilayah pedesaan melalui pendekatan*

*antropometri dan analisis kromosom*, Surabaya: Laporan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Universitas Airlangga.

Zaldivar, F., McMurray, R.G., Nemet, D., Galassetti, P., Mills, P.J., Cooper, D.M., 2006. Body fat and circulating leukocytes in children. *International Journal of Obesity*, Volume 30, pp. 906-911.

Zarkesh-Esfahani, H., Pockley, G., Metcalfe, R.A., Bidlingmaier, M., Wu, Z., Ajami, A., Weetman, A.P., Strasburger, C.J., Ross, R.J.M., 2001. High-dose leptin activates human leukocytes via receptor expression on monocytes. *J Immunol*, Volume 167, pp. 4593-4599.



## LAMPIRAN 1A. INSTRUMEN

### PENJELASAN INFORMASI (*INFORMATION FOR CONSENT*)

#### **Judul Penelitian**

*Analisis Single Nucleotida Polymorphism Gen LEPR Q223R Terhadap Petanda Obesitas Pada Anak.*

Kepada Bapak/Ibu orang tua siswa ditawarkan untuk memberikan ijin putra/putrinya sebagai subyek penelitian ini. Sebelum Bapak/Ibu memutuskan memberikan ijin, penting untuk mengetahui dan mengerti segala sesuatu tentang penelitian ini. Bila ada kata atau kalimat yang tidak dimengerti dalam lembar penjelasan ini, dipersilahkan langsung ditanyakan kepada dokter tim peneliti untuk mendapatkan kejelasan.

#### **Pendahuluan**

Penjelasan informasi ini memberi informasi tentang tujuan, manfaat dan tehnik pelaksanaan penelitian. Bila Bapak/Ibu bersedia memberikan ijin bagi putra/putrinya, diminta menandatangani formulir persetujuan terlampir.

Topik dalam penelitian adalah obesitas pada anak. Angka kejadian obesitas semakin meningkat di dunia, baik pada Negara maju maupun negara berkembang seperti di Indonesia. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, angka kejadian obesitas pada anak terbesar pada usia 5-12 tahun, dimana Propinsi Jawa Timur masuk kategori 15 propinsi tertinggi angka kejadian obesitas anak. Obesitas pada anak merupakan risiko terjadinya obesitas pada dewasa,

yang disertai dengan komplikasi kelainan metabolik dan kardiovaskuler, serta terjadinya perubahan sistem kekebalan tubuh.

Obesitas disebabkan berbagai faktor antara lain faktor lingkungan dan faktor genetik di dalam tubuh setiap individu. Keberadaan faktor genetik ini masih sangat jarang diungkapkan di masyarakat umum, dikarenakan beberapa faktor seperti mahalnya biaya pemeriksaan untuk analisis genetik suatu penyakit. Keterlibatan gen tertentu pada obesitas sangat berpengaruh pada terjadinya komplikasi yang lebih berat. Dengan mengetahui adanya faktor genetik dapat digunakan sebagai dasar strategi penanganan obesitas pada anak, sehingga bisa mencegah munculnya komplikasi lebih lanjut.

#### **Tujuan Penelitian**

1. Mengidentifikasi salah satu faktor genetik (polimorfisme/keberagaman gen LEPR) yang berpengaruh pada obesitas .
2. Mengidentifikasi perubahan sistem imun pada obesitas.

#### **Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini bila disampaikan pada masyarakat bisa memberikan informasi keterlibatan faktor genetik pada obesitas dan gambaran tentang status imun anak. Lebih lanjut hasil penelitian ini memberikan dasar untuk strategi pencegahan terjadinya komplikasi yang diperantarai oleh sistem imun pada anak dengan obesitas dan penatalaksanaannya.

#### **Manfaat bagi Subjek**

Hasil pengukuran antropometri, pemeriksaan gen LEPR dan sel sistem imun pada subyek penelitian akan disampaikan kepada orangtua sebagai informasi mengenai status pertumbuhan anak, apakah berada pada batas normal atau tidak normal, dan status imun anak.

### **Perlakuan kepada Subyek**

Subyek penelitian adalah anak usia sekolah dasar umur 7-12 tahun. Penelitian akan dilakukan beberapa tahap, yaitu:

1. Pengukuran antropometri dilakukan untuk menentukan apakah siswa masuk kategori normal, berat badan lebih atau obesitas. Pengukuran antropometri akan dilakukan kepada setiap siswa dengan alat berupa timbangan badan untuk mengukur berat badan, antropometer untuk mengukur tinggi badan dan ukuran tinggi lainnya pada antropometri, kaliper Holtrain untuk mengukur tebal lipatan kulit, dan meteran untuk pengukuran lingkar tubuh. Hasil penelitian tahap pertama ini dijadikan dasar untuk pemilihan sampel dengan teknik *stratified random sampling*.
2. Tahap kedua adalah pengambilan sampel darah sebanyak 5 ml pada kelompok normal sebagai kontrol dan pada kelompok obesitas.

Syarat pengambilan sampel darah:

- a. Anak tidak dalam keadaan sakit.
- b. Dalam kurun waktu 1 minggu sebelum pengambilan sampel darah, anak tidak mengkonsumsi obat atau vitamin.

Pengambilan sampel darah dilakukan oleh petugas laboratorium yang kompeten. Sampel darah ini akan digunakan untuk pemeriksaan gen LEPR dan kadar leptin.

3. Risiko yang mungkin terjadi pada penelitian ini adalah kemungkinan rasa tidak nyaman pada saat dilakukan pengukuran antropometri dan pengambilan sampel darah. Risiko ini bisa diminimalisasi dengan pemberian penjelasan yang cukup sebelum pelaksanaan

penelitian, pelaksanaan pengukuran sesuai prosedur, dan menggunakan tenaga yang kompeten untuk melakukan pengukuran dan pengambilan sampel darah.

4. Subyek atau yang mewakili dapat mengajukan pertanyaan, saran, maupun kritik kepada peneliti, dapat ditujukan pada Ketua Peneliti: Tri Hartini Yuliatwati, dr.,M.Ked melalui nomor telepon 081332529238.
5. Penghargaan yang akan diberikan kepada subjek: setiap siswa yang menjadi subyek penelitian ini akan mendapat informasi status pertumbuhan berdasarkan kurva IMT WHO, analisis gen LEPR dan status kekebalan tubuh berdasarkan variabel penelitian.

#### **Respek terhadap Subyek**

1. Keikutan subyek dalam penelitian adalah atas dasar sukarela
2. Peneliti akan merahasiakan identitas, data dan semua informasi yang berkaitan dengan keikutsertaan subjek terhadap orang yang tidak berhak.
3. Subyek berhak untuk mengundurkan diri setiap saat dari keikutsertaannya dalam penelitian.



**Keadilan**

Kepada semua subyek (baik kelompok perlakuan ataupun kelompok kontrol) diberikan perlindungan dan perlakuan yang sama.

Surabaya , ..... 2018

Yang menerima penjelasan

Yang memberi penjelasan

Orang tua/ wali siswa

Ketua Peneliti/Peneliti

( ..... )

(Tri Hartini Yuliatwati, dr., M.Ked)

Saksi dari pihak sekolah

( ..... )

## LAMPIRAN 1B. INSTRUMEN

### PERNYATAAN PERSETUJUAN

#### *(INFORMED CONSENT)*

Setelah menerima penjelasan dari tim peneliti, maka saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Alamat :

Hubungan dengan siswa :

Dengan ini menyatakan dengan sesungguhnya bahwa:

- Saya telah menerima penjelasan lisan mengenai penelitian ini dan telah membaca Lembar Informasi Tertulis yang telah saya pahami.
- Saya telah diberikan kesempatan untuk berdiskusi mengenai penelitian ini, melakukan tanya jawab dengan sejas-jelasnya dan mengerti tentang tujuan, manfaat, prosedur, risiko dan kerahasiaan identitas dalam penelitian ini.

Saya memberikan persetujuan untuk siswa yang tersebut di bawah ini:

Nama :

Umur :

Jenis kelamin :

Kelas :

Sekolah :

Untuk terlibat dalam penelitian Analisis Pengaruh *Single Nucleotida Polymorphism* Gen LEPR Q223R Terhadap Petanda Obesitas Pada Anak.

Demikian surat persetujuan ini saya buat dengan sukarela, penuh kesadaran dan tanpa paksaan dan tekanan dari siapapun.

Surabaya, ..... 2018

Menyetujui,

Orang tua/Wali siswa

( \_\_\_\_\_ )





**LAMPIRAN 1C. INSTRUMEN**

**LEMBAR KUESIONER**

**(KERAHASIAAN DIJAMIN PENELITI)**

**IDENTITAS ORANG TUA**

**A. Identitas bapak**

Nama :

Umur :

BB/TB :

Pendidikan terakhir :

Pekerjaan :

Suku bapak :

**B. Identitas ibu**

Nama :

Umur :

BB/TB :

Pendidikan terakhir :

Pekerjaan :

Suku Ibu :

**IDENTITAS ANAK**

Nama :

Jenis kelamin :

Tempat, tanggal lahir :

Kelas :

Kondisi saat bayi

- a. Berat badan saat lahir : kg
- b. Panjang badan saat lahir : cm
- c. Pemberian ASI : < 6 bln/>6 bln\*(coret yang tidak perlu)
- d. Umur pertama kali diberi susu formula : ..... bulan

Kondisi saat ini

1. Apakah sudah mengalami menstruasi pertama kali? (Bagi anak perempuan):

YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)

2. Apakah saat menderita penyakit kronis yang membutuhkan pengobatan jangka panjang (terus menerus)?

- a. Tuberkulosis : YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)
- b. Kelainan darah : YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)
- c. Kelainan jantung : YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)
- d. Typhoid : YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)
- e. Demam Berdarah : YA / TIDAK\*(coret yang tidak perlu)
- f. Tidak tahu

3. Pola makan anak:

- Frekuensi (berapa kali sehari) :
- Asupan daging/ikan : kali seminggu
- Asupan susu : kali seminggu

- Secara umum anak lebih menyukai makanan atau jajanan yang asin atau manis?  
Asin/manis\*(coret yang tidak perlu)

#### **IDENTITAS KELUARGA**

- Penghasilan keluarga : <5 juta/5-10 juta/>10 juta\*(coret yang tidak perlu)
- Status rumah tinggal orang tua : rumah sendiri/menumpang/mengontrak\*(coret yang tidak perlu)

Surabaya, ....., 2018

Orang Tua/Wali Siswa,

(Nama Lengkap dan Tanda Tangan)

## LAMPIRAN 2. PERSONALIA TENAGA PELAKSANA PENELITIAN

1. Nama : Sakina, dr., M.Si  
NIP : 198404292009122003  
Jabatan : Dosen  
Kualifikasi : Tim ahli pengukuran antropometri
2. Nama : Dewi Ratna Sari, dr., M.Si  
NIP : 198306282009122006  
Jabatan : Dosen  
Kualifikasi : Tim ahli pengukuran data antropometri
3. Nama :
  1. Ali Akbar Maulana
  2. Ani Prismatama
  3. Ashfyatus Saidah
  4. Dhira Hanna Zakiyya
  5. Retno Dwi Puspita
  6. Rizky Nur Andrian
  7. Tegar DimasJabatan : Mahasiswa  
Kualifikasi : Tenaga pembantu pengukuran antropometri



## LAMPIRAN 3. DRAFT ARTIKEL

### PETANDA ANTROPOMETRI PENUMPUKAN LEMAK PADA ANAK USIA SEKOLAH DASAR

Tri Hartini Yuliawati<sup>1</sup>, Ni Wajan Tirthaningsih<sup>1</sup>,  
I Dewa Gede Ugrasena<sup>2</sup>, Harianto Notopuro<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Anatomi dan Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr.  
Soetomo

<sup>3</sup>Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Email: trihartini77@yahoo.co.id

#### **ABSTRACT**

*Childhood obesity is a condition where excess body fat directly related to further complications. Identification of body fat accumulation using anthropometric measurement is an easy method to determine body fat excess in children. In addition to body mass index (BMI). This study is an analytic observational study with cross sectional design. A total of 320 children aged 8-12 years, consisting of 161 boys and 159 girls from elementary school in Surabaya involved in this study. Anthropometric parameters such as BMI, waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio (WHR), and abdominal skin folds, were measured using standard anthropometric instruments. The results showed the prevalence of underweight, normal BMI, overweight and obese children is 8.75%, 54.69%, 11.56% and 25%, respectively. There were significant differences in waist circumference, hip circumference, and abdominal skin folds between BMI classes ( $p < 0.005$ ), both for boys and girls. For the WHR, significant differences between BMI classes were found in boys, whereas in girls significant differences were only between normal and overweight compare to obese girls. Correlation test showed that waist circumference had the strongest relationship with BMI (correlation coefficient 0.914,  $p = 0.000$ ). Anthropometric parameters are still very relevant to be used as a tool to identify fat accumulation in children.*

**Keywords:** fat, obesity, children

#### **Pendahuluan**

Salah satu gangguan pertumbuhan yang berpotensi mengalami peningkatan kejadian adalah terjadinya kegemukan (overweight) dan obesitas, yang ditengarai menjadi epidemi di berbagai negara di dunia baik negara maju maupun negara berkembang (Kosti & Panagiotakos, 2006; WHO, 2000). Angka kejadian obesitas pada anak di negara maju seperti Amerika terus mengalami peningkatan, bahkan meningkat 17% dalam satu tahun dari tahun 2003 sampai 2004 (Barlow & Committee, 2007). Di Indonesia beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui prevalensi obesitas. Berdasarkan data dari Riskesdas (2007) prevalensi obesitas

anak 5-15 tahun di Indonesia sebesar 8,3% (Sartika, 2011). Hasil Riskesdas tahun 2010 menunjukkan prevalensi kegemukan dan obesitas pada anak usia 6-12 tahun sebesar 9,2 %, dimana pada beberapa propinsi termasuk di Jawa Timur angka prevalensinya 12,4%, melebihi prevalensi nasional (Kemenkes, 2012).

Obesitas merupakan faktor risiko berbagai penyakit metabolik, kardiovaskuler, dan beberapa jenis kanker (WHO, 2000). Peningkatan prevalensi obesitas dengan konsekuensi masalah kesehatan ini menyebabkan obesitas menjadi salah satu masalah kesehatan yang perlu mendapatkan perhatian serius pada awal abad 21 (WHO, 2012), sehingga sangat diperlukan tentang pemahaman kelainan ini, upaya pencegahan dan pengobatannya (Kumar, et al., 2003). Penumpukan lemak yang terjadi pada obesitas merupakan kejadian penting yang akan memicu munculnya komplikasi pada obesitas. Deteksi obesitas dilakukan dengan cara pengukuran IMT secara berkala, namun demikian perlu disertai pengukuran antropometri lain yang menggambarkan penumpukan lemak di dalam tubuh. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terjadinya obesitas sentral (obesitas abdomen) mempunyai risiko muncul komplikasi lebih besar dibanding IMT.

### Metode Penelitian

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan metode potong lintang (*cross sectional*). Protokol penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan Laik Etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dengan Nomor Surat 234/EC/KEPK/FKUA/2018). Sampel penelitian adalah anak usia 8-12 tahun, jenis kelamin laki-laki dan perempuan, yang mendapatkan persetujuan dari pihak sekolah. Pengukuran antropometri pada populasi target di salah satu sekolah dasar di Surabaya. Pengukuran yang dilakukan adalah berat badan, tinggi badan, lingkar perut, lingkar panggul, rasio lingkar perut dan lingkar panggul, dan lipatan kulit abdomen. Tinggi badan diukur dengan antropometer, dan berat badan diukur dengan timbangan digital, untuk kemudian dilakukan penghitungan IMT yang merupakan pembagian antara berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan (kuadrat meter). Lipatan kulit abdomen merupakan pengukuran lipatan lemak kulit yang dilakukan pada perut, dengan penanda setinggi pertengahan antara arcus costa terendah dengan crista iliaca, diukur dengan *skinfold caliper* (satuan milimeter) setelah ekspirasi. Rasio lingkar perut dan lingkar panggul adalah rasio atau perbandingan antara lingkar perut dan lingkar panggul. Lingkar perut adalah ukuran lingkar perut dengan penanda setinggi pertengahan antara arcus costa terendah dengan crista iliaca. Lingkar panggul adalah ukuran lingkar panggul dengan penanda setinggi simfisis pubis dan trochanter mayor. Ukuran lingkar diukur meteran setelah ekspirasi (satuan centimeter). Hasil IMT diplot pada kurva IMT WHO berdasarkan jenis kelamin dan umur. Kurus (*underweight*) bila IMT <5 persentil, normal bila IMT 5-84,9 persentil, gemuk (*overweight*) apabila persentil 85-95, sedangkan obes ditentukan apabila IMT > 95 persentil. Data hasil penelitian akan disajikan secara deskriptif untuk setiap variabel. Uji Kruskal-Wallis dan Mann-Whitney U dilakukan untuk melihat beda variabel penelitian antar kelompok kelas IMT. Uji korelasi Spearman dan uji Chi Square digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel. Semua uji statistic dilakukan dengan program IBM SPSS versi 20.

### Hasil dan Pembahasan

Penelitian ini melibatkan 161 anak laki-laki dan 159 anak perempuan. Hasil penelitian didapatkan prevalensi anak kurus 8,75%, normal 54,69%, gemuk 11,56% dan obes 25% berdasarkan kelas IMT. Berdasarkan jenis kelamin, 32,92% anak laki-laki mengalami obesitas, lebih tinggi dibandingkan anak perempuan yang prevalensinya 16,98%,  $p=0,011$ .

Tabel 1. Karakteristik sampel

Jenis kelamin	Jumlah	Persentase
Laki-laki	161	50,31%
Perempuan	159	49,69%

Tabel 2. Kategori Indeks Masa Tubuh (IMT) berdasarkan jenis kelamin

Kategori IMT	Laki-laki	Perempuan
<i>Underweight</i> (kurus)	13 (46,43%)	15 (53,57%)
Normal	80 (45,71%)	95 (54,29%)
<i>Overweight</i> (gemuk)	15 (40,54%)	22 (59,46%)
Obes	53 (66,25%)	27 (33,75%)

Tabel 3. Data pengukuran petanda antropometri penumpukan lemak berdasarkan kategori IMT

Kategori IMT	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Lingkar perut (mm)	Lingkar panggul (mm)	Rasio Lingkar Perut dan Lingkar Panggul	Lipatan kulit abdomen (mm)
<i>Underweight</i>					
Laki-laki (n=13)	13,32 ± 0,61	518,77 ± 27,43	614,08 ± 38,7	0,85 ± 0,05	7,78 ± 3,51
Perempuan (n=15)	13,29 ± 0,73	522,2 ± 34,95	629,67 ± 50,56	0,83 ± 0,05	9,1 ± 2,98
Normal					
Laki-laki (n=80)	16,37 ± 1,32	587,19 ± 49,97	694,81 ± 50,07	0,85 ± 0,05	12,87 ± 7,38
Perempuan (n=95)	16,34 ± 1,57	583,8 ± 48,71	707,49 ± 69,43	0,83 ± 0,06	11,66 ± 4,76
<i>Overweight</i>					
Laki-laki (n=15)	19,6 ± 1,21	663,87 ± 60,72	759,6 ± 56,55	0,87 ± 0,05	15,7 ± 7,15
Perempuan (n=22)	20,24 ± 1,33	677,59 ± 79,06	811,82 ± 65,01	0,83 ± 0,05	19,5 ± 5,7

Kategori IMT	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Lingkar perut (mm)	Lingkar panggul (mm)	Rasio Lingkar Perut dan Lingkar Panggul	Lipatan kulit abdomen (mm)
Obes					
Laki-laki (n=53)	23,93 ± 2,46	787,36 ± 78,26	860,3 ± 62,46	0,92 ± 0,05	27,78 ± 8,01
Perempuan (n=27)	25,03 ± 3,77	760,74 ± 85,46	878,59 ± 80,2	0,87 ± 0,05	24,8 ± 6,53

Hasil uji normalitas data untuk variabel IMT, lingkar perut, lingkar panggul, rasio lingkar perut dan lingkar panggul dan lipatan kulit abdomen menunjukkan nilai  $p < 0,05$  yang artinya semua data tidak berdistribusi normal. Uji homogenitas menunjukkan data lingkar panggul dan rasio lingkar perut dan lingkar panggul homogen, sedangkan data IMT, lingkar perut dan lipatan kulit abdomen tidak homogen. Berdasarkan uji normalitas dan uji homogenitas maka untuk uji statistik yang digunakan adalah uji non parametrik. Pada penelitian ini terdapat 8 kelompok yang akan dilakukan uji beda, dengan masing-masing variabel mempunyai skala data rasio. Berdasarkan hal tersebut maka uji beda (komparasi) yang memenuhi syarat adalah Uji Kruskal-Wallis. Hasil uji Kruskal-Wallis untuk semua variabel menunjukkan  $p < 0,05$  yang artinya terdapat perbedaan signifikan IMT, lingkar perut, lingkar panggul, rasio lingkar perut dan lingkar panggul, dan lipatan kulit abdomen antara kedelapan kelompok.

Uji korelasi Spearman digunakan untuk mengetahui korelasi antar variabel penelitian. Hasil uji korelasi menunjukkan bahwa ada hubungan signifikan yang sangat kuat dan searah antara variabel antropometri yang diukur. Variabel IMT mempunyai korelasi paling kuat dengan lingkar perut (Correlation Coefficient 0,914,  $p=0,000$ ), dan korelasi cukup dengan rasio lingkar perut dan lingkar panggul (Correlation Coefficient 0,360,  $p=0,000$ ). Lingkar perut mempunyai hubungan yang kuat dengan semua variabel antropometri yang lain. Lingkar panggul mempunyai hubungan yang kuat dengan IMT, lingkar perut dan lipatan kulit abdomen, tetapi kurang kuat dengan rasio lingkar perut dan lingkar panggul (Correlation coefficient 0,127,  $p=0,023$ ).

Prevalensi obesitas pada anak 8-12 tahun pada penelitian ini 25%, lebih tinggi dibandingkan penelitian serupa di Medan pada tahun 2007 sebesar 17,75% (Ariani & Sembiring, 2007), dan juga dibanding penelitian yang dilakukan pada 130 anak sekolah dasar usia 7-9 tahun di Surabaya oleh Kalanjati, et al (2012) dimana 20% anak mengalami obesitas (Kalanjati, et al., 2012). Hasil penelitian pada tahun 2013 didapatkan bahwa dari 174 anak di wilayah pedesaan ditemukan angka kejadian obesitas sebesar 14,94% (Yuliawati, et al., 2013). Pada kelompok obes, persentase anak laki-laki 2 kali lebih banyak dibanding anak perempuan, serupa dengan penelitian di China (Wang, et al., 2018), yang diduga dipengaruhi oleh perbedaan persepsi dan sikap anak dan orang tua terhadap berat badan (Wang, et al., 2018).

Lingkar perut seringkali digunakan untuk mengetahui penumpukan lemak abdomen, terutama lemak subkutan (Spolidoro, et al., 2013). Pada penelitian ini, didapatkan perbedaan signifikan lingkar perut pada semua kelas IMT, dan mempunyai korelasi positif yang kuat dengan IMT dibandingkan dengan rasio lingkar perut dan lingkar panggul, sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada anak dan dewasa. Pengukuran lingkar perut bermanfaat untuk skrining terjadinya sindroma metabolik (Spolidoro, et al., 2013). Anak obes dengan lingkar perut lebih dari persentil 90 mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya dislipidemia dan resistensi insulin dibanding anak obes dengan lingkar perut yang normal (Bassali, et al., 2010). Pada penelitian desain kohort, didapatkan bahwa lingkar perut sebagai prediktor yang lebih baik untuk tekanan darah sistolik dan resistensi insulin, dibandingkan dengan IMT pada anak. Akan tetapi prediktor untuk sindroma metabolik, IMT lebih baik dibanding lingkar perut (Wicklow, et al., 2015).

### Kesimpulan

Prevalensi obesitas dipengaruhi oleh jenis kelamin, dimana pada anak laki-laki prevalensinya lebih besar dibanding perempuan. Parameter antropometri penumpukan lemak masih sangat relevan digunakan selain pengukuran IMT pada anak normal maupun anak dengan obesitas.

### Daftar Pustaka

- Ariani, A. & Sembiring, T. 2007. Prevalensi obesitas pada anak sekolah dasar di kota Medan. *Majalah Kedokteran Nusantara*. 40(2):86-89.
- Bassali, R., Waller, J.L., Gower, B., Allison, J., Davis, C.L. 2010. Utility of waist circumference percentile for risk evaluation in obese children. *Int J Pediatr Obes*. 5(1):97-101.
- Barlow, S. E. & Committee, T. E. 2007. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics*. 120: S164-S192.
- Kalanjati, V. P., Prasetiowati, L. & Henneberg, M.. 2012. *Trends of overweight and obesity in schoolchildren in Surabaya, East Java, Indonesia*, Surabaya: Not Published Yet.
- Kemkes, 2012. *Pedoman pencegahan dan penanggulangan kegemukan dan obesitas pada anak sekolah*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kosti, R. I. & Panagiotakos, D. B.. 2006. The epidemic of obesity in children and adolescents in the world. *Cent Eur J Publ Health*, 14(4):151-159.
- Kumar, V., Cotran, S.R. & Robbins, S.L. 2003. *Robbins basic pathology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders.
- Sartika, R. A. D., 2011. Faktor resiko obesitas pada anak 5-15 tahun di Indonesia. *Makara Kesehatan*. 15(1):37-43.
- Spolidoro, J.V., Pitrez, F.M.L., Vargas, L.T., Santana, J.C., Pitrez, E., Hauschild, J.A., Bruscatto, N.M., Moriguchi, E.H., Medeiros, A.K., Piva, J.P. 2013. Waist circumference in children and adolescents correlate with metabolic syndrome and fat deposits in young adults. *Clin Nutr*. 23(1): 93-97.

- Wang, V.H, Min, J., Xue, H., Du, S., Xu, F., Wang, H., Wang, Y. 2018. What factors may contribute to sex differences in childhood obesity prevalence in China?. *Public Health Nutr.* 21(11):2056-2064.
- WHO, 2000. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*, s.l.: WHO Technical Report Series.
- WHO, 2012. *Prioritizing areas for action in the field of population-based prevention of childhood obesity*. Geneva: WHO Document Production Services.
- Wicklrow, B.A., Becker, A., Chateau, D., Palmer, K., Kozyrskij, A., Sellers, E.A.C. 2015. Comparison of anthropometric measurements in children to predict metabolic syndrome in adolescence: analysis of prospective cohort data. *International Journal of Obesity.* 39:1070–1078.
- Yuliawati, T. H., Kalanjati, V. P. & Tirthaningsih, N. W.. 2013. *Penelitian pendahuluan deteksi kelainan tumbuh kembang anak sekolah dasar di wilayah pedesaan melalui pendekatan antropometri dan analisis kromosom*, Surabaya: Laporan Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi Universitas Airlangga.





