

Hubungan antara polimorfisme gen Fat Mass Obesity Associated (FTO) rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral

¹Nurhasanah, ¹Imelda Tresia Pardede, ¹Ulfah

¹Universitas Riau – Riau, Indonesia
Email: nurhasanah.spgk@lecturer.unri.ac.id;
ulfah@lecturer.unri.ac.id

Abstrak. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral pada mahasiswa kedokteran UNRI. Penelitian bersifat cross sectional analitik dimana subjek penelitian ini adalah mahasiswa angkatan 2018 – 2021. Analisis polimorfisme gen FTO rs9939609 dilakukan dengan metode Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction (ARMS-PCR). Distribusi genotipe dan alel gen FTO dibandingkan antara kelompok obesitas sentral dan kelompok tanpa obesitas sentral. Data dianalisis dengan analisis univariat dan analisis bivariat uji hubungan. Hasil penelitian menunjukkan sebagian besar subjek penelitian memiliki persentase lemak tubuh total dan persentase lemak subkutan sangat tinggi, tapi memiliki persentase lemak visceral yang normal. Polimorfisme gen FTO rs9939609 pada kelompok obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip TT dan pada kelompok tanpa obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip AT. Terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total pada dewasa muda dengan obesitas sentral. Tidak terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak subkutan pada dewasa muda dengan obesitas sentral. Tidak terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak visceral pada dewasa muda dengan obesitas sentral.

Kata kunci: Polimorfisme Gen, Fat Mass Obesity, Lemak Tubuh, Obesitas Sentral

Abstract. This study aims to analyze the relationship between the FTO gene polymorphism rs9939609 and the percentage of body fat in young adults with central obesity in UNRI medical students. This research is an analytical cross sectional in which the subjects of this study are students of the 2018-2021 class. The polymorphism analysis of the FTO rs9939609 gene was carried out using the Amplification Refractory Mutation System Polymerase Chain Reaction (ARMS-PCR) method. The distribution of genotypes and alleles of the FTO gene was compared between the centrally obese group and the group without central obesity. Data were analyzed by univariate analysis and bivariate analysis of relationship test. The results showed that most of the research subjects had a very high percentage of total body fat and a very high percentage of subcutaneous fat, but had a normal percentage of visceral fat. The FTO rs9939609 gene polymorphism in the central obesity group was the TT genotype and the AT genotype in the non-central obesity group. There is a relationship between the FTO gene polymorphism rs9939609 with the percentage of total body fat in young adults with central obesity. There is no relationship between the FTO rs9939609 gene polymorphism and the percentage of subcutaneous fat in young adults with central obesity. There is no relationship between the FTO gene polymorphism rs9939609 with the percentage of visceral fat in young adults with central obesity.

Keywords: Gene Polymorphism, Fat Mass Obesity, Body Fat, Central Obesity

Pendahuluan

Overweight dan obesitas didefinisikan sebagai penimbunan lemak yang tidak normal dan berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan menurut World Health Organization (WHO)[1]. Hal ini terjadi karena keseimbangan energi positif yang kronis dan penambahan berat badan yang tidak diinginkan [2,3]. Prevalensi obesitas meningkat secara mengkhawatirkan di seluruh dunia, baik pada negara maju maupun negara berkembang [2,4]. Pada tahun 2016 lebih dari 1,9 milyar dewasa usia 18 tahun atau lebih mengalami overweight (39%) dimana 650 juta diantaranya adalah obesitas (13%) [1,5]. Hasil Riset Kesehatan Dasar Indonesia (Riskesdas) tahun 2018 menyebutkan angka obesitas di Indonesia sebesar 21,8%, di Riau sekitar 24% [6].

Banyak faktor yang mempengaruhi pola distribusi dan proporsi jaringan lemak yang berbeda di seluruh tubuh manusia. Persentase jaringan lemak lebih tinggi pada wanita, orang tua dan individu yang overweight [7]. Secara umum terdapat dua kompartemen utama distribusi jaringan lemak tubuh dengan karakteristik metabolisme yang berbeda: jaringan lemak subkutan (subcutan adiposa tissue = SAT) dan jaringan lemak visceral (visceral adiposa tissue = VAT)[7]. Subjek dengan berat badan normal dapat dikatakan mengalami obesitas jika persentase lemaknya lebih tinggi dari 30% untuk wanita dan 25% untuk pria. Persentase lemak tubuh yang lebih tinggi pada pasien obesitas merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya suatu penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus (DM) tipe-2, sindroma metabolik, kanker, depresi dan komplikasi paru [2,4,8]. Obesitas merupakan suatu kondisi medis yang dapat dicegah dan penting untuk disoroti bahwa pengobatan prediktif dan preventif dapat mengurangi terjadinya insiden tersebut [8].

Obesitas sentral ditandai dengan meningkatnya jaringan lemak visceral di sekitar organ intraabdomen [7]. Obesitas sentral tidak terbatas pada orang overweight atau obesitas tetapi juga mempengaruhi orang-orang dengan indeks massa tubuh (IMT) normal [9]. Obesitas sentral berhubungan kuat dengan risiko kesehatan dibandingkan dengan obesitas secara umum.9 Prevalensi obesitas sentral tahun 2014 usia >20 tahun di Pekanbaru sekitar 63,4%9, sedangkan prevalensi obesitas sentral pada Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau pada angkatan 2012 dan 2013 (usia 18-2 tahun) sebanyak 19,7%[10].

Metode-metode yang dapat digunakan untuk mengukur kadar lemak tubuh dan distribusinya: antropometri (IMT, lingkar perut, lingkar panggul, rasio lingkar pinggang-panggul), ultrasonografi, bioelectrical impedance analysis (BIA), dual energy X-ray absorptiometry (DXA), computed tomography scan (CT-scan) dan magnetic resonance imaging (MRI) [7,11–14]. CT-Scan pada level umbilikal dianggap sebagai gold standard untuk mengukur VAT abdomen [15]. Kelemahan DXA, CT dan MRI memerlukan staf spesialis, tidak praktis, waktu lama, biaya yang tinggi dan tidak mudah dibawa-bawa serta CT dan DXA menggunakan radiasi. Keterbatasan utama dari USG adalah belum adanya standarisasi untuk pengukuran, sehingga akurasi tergantung pada kemampuan operator. Kelemahan-kelemahan ini membuat mereka tidak cocok sebagai metode untuk skrining jumlah besar pasien berisiko di masyarakat [7,11–15].

Faktor genetik memberikan kontribusi terhadap kejadian obesitas, sekitar 60% kerentanan terjadinya obesitas disebabkan oleh perbedaan antar genotype [8,16,17]. Gen Fat Mass and Obesity-associated (FTO) merupakan salah satu gen yang paling dikenal di antara gen yang terlibat dalam obesitas [8]. Gen FTO pertama kali ditemukan pada genome-wide association studies (GWAS) yang bertujuan mengidentifikasi gen yang bertanggung jawab untuk diabetes melitus, menemukan bahwa variasi gen FTO pada intron pertama memiliki hubungan yang kuat dengan peningkatan IMT [18]. Polimorfisme gen FTO juga berhubungan dengan obesitas, sindroma metabolik, hipertensi, diabetes mellitus (DM) tipe 2, aterosklerosis dan kadar C-reactive protein [8,16]. Mekanisme yang mendasari variasi gen FTO dengan kejadian obesitas belum diketahui secara pasti [16,18,19].

Gen FTO pada manusia terletak pada kromosom 16 (16q12.2), terdiri dari 9 exon yang membentang sepanjang 417,979 base pairs (bp) [8,16–18]. Variasi gen FTO pada intron pertama antara lain rs9939609, rs8050136, rs9930501 (A/G), rs9930506 (A/G), rs17817449, rs9940646 (C/G), rs9940128 (G/A), rs1421085, dan rs8043757 (A/T) [16,17]. Polimorfisme ini memiliki linkage disequilibrium (LD) sebesar $r^2 > 0.80$, menandakan alel-alel tersebut saling berkorelasi satu sama lain, sehingga memiliki level signifikansi yang hampir sama terhadap obesitas [16,17]. Gen FTO mengkodekan enzim alpha-ketoglutarate-dependent di-oxygenase dan

diekspresikan secara luas di semua jaringan tubuh[8]. Enzim ini memiliki beberapa fungsi; mengatur kontrol diferensiasi adiposit maupun termogenesisnya, yang secara tidak langsung berkontribusi pada penumpukan lemak tubuh [8,16].

Varian FTO rs9939609 dikaitkan dengan IMT pada berbagai etnis [18]. Alel A dari FTO rs9939609 terkait dengan IMT yang lebih tinggi dan risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan DM tipe-2 dibandingkan dengan alel T [8]. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) tampaknya berperan dalam perkembangan sindrom metabolik, karena juga memengaruhi kadar kolesterol dan trigliserida dalam darah dan dapat memengaruhi asupan makanan dan pilihan makanan [8].

Studi populasi di Italia membuktikan hubungan antara FTO dan IMT dan terkait secara khusus dengan persentase massa lemak android. Hasil ini menunjukkan bahwa FTO rs9939609 mungkin merupakan faktor etiologi genetik untuk obesitas[8]. Pada studi populasi dewasa lain di Jepang yang menganalisis hubungan 15 varian gen FTO (termasuk rs9939609) dengan obesitas dan parameter metabolik, juga menemukan hubungan antara seluruh varian gen FTO dengan obesitas, dimana rs1558902 merupakan varian gen FTO yang memiliki hubungan paling bermakna dengan obesitas (OR = 1.41; 95% CI = 1.22 to 1.62; P = 4.1×10^{-6}), namun tidak terdapat hubungan dengan parameter metabolik [20]. Hasil ini berbeda dengan beberapa studi, studi yang dilakukan pada populasi Han Cina tidak menunjukkan adanya hubungan bermakna antara varian gen FTO rs9939609 dengan obesitas, demikian juga dengan rs8050136 dan rs993050621, begitu juga pada studi multi etnik di Malaysia tidak ada menemukan adanya hubungan gen FTO rs9939609 dengan obesitas, antropometri dan jenis kelamin [22]. Pada penelitian di Yogyakarta terhadap 78 subjek remaja perempuan usia 11-15 tahun, menemukan tidak ada hubungan antara varian FTO rs9939609 dengan IMT, kadar gula darah puasa, kadar insulin puasa, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) dan lingkar pinggang ($p > 0,05$).23 Sedangkan pada penelitian lain di Sumatera Barat pada subjek remaja perempuan usia 12-15 tahun, studi ini mengungkapkan hubungan yang signifikan antara varian genetik FTO rs9939609 (genotipe TT, TA dan AA) dengan IMT yang lebih tinggi ($p = 0,01$), perilaku makan dan preferensi makanan pada remaja etnis Minangkabau [24].

Penelitian mengenai hubungan gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral masih terbatas, hasil

penelitian yang berbeda-beda dan belum pernah dilakukan di Indonesia. Oleh karena itu peneliti tertarik melakukan penelitian lebih lanjut. Sehingga Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis distribusi polimorfisme gen fat mass obesity associated (FTO) rs9939609 dan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral. Kemudian, untuk menganalisis hubungan antara polimorfisme gen fat mass obesity associated (FTO) rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda tanpa obesitas sentral. Kemudian, untuk menganalisis hubungan antara polimorfisme gen fat mass obesity associated (FTO) rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral.

Metode penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Maret – Oktober 2021 di Laboratorium Penelitian Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Riau. Populasi penelitian ini adalah Mahasiswa FK dan Fakultas Keperawatan UNRI angkatan 2018 – 2021. Sampel penelitian adalah seluruh Mahasiswa FK dan FKep UNRI angkatan 2018 – 2021 yang memenuhi kriteria inklusi (consecutive sampling). Kriteria inklusi adalah berusia 18-25 tahun, obesitas sentral jika lingkar perut ≥ 80 cm pada wanita dan lingkar perut ≥ 90 cm pada laki-laki dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria eksklusi adalah hamil, mendapat terapi hormonal atau KB hormonal, menderita asites, tumor abdomen, penyakit kardiovaskuler, penyakit ginjal, diabetes melitus dan merokok.

Besar sampel minimum diperoleh dengan rumus hitung sampel korelasi untuk uji hipotesis dua arah, yaitu:

$$n = \frac{((Z\alpha + Z\beta))^2}{(0,5 \ln(1+r)/(1-r))} + 3$$

Keterangan :

n = jumlah sampel penelitian

$Z\alpha = 1,96$ dengan tingkat kemaknaan sebesar 0,05

$Z\beta = 1,28$ dengan power sebesar 90%

r = korelasi minimal yang dianggap bermakna

Besar sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah:

$$n = \frac{((1,96 + 1,28))^2}{(0,5 \ln((1+0,5)/(1-0,5)))} + 3$$

$$n = 38$$

Hasil perhitungan di atas menunjukkan bahwa besar sampel minimal pada penelitian ini adalah 38 orang

pada setiap kelompok. Kelompok pada penelitian ini terdiri dari kelompok obesitas sentral dan kelompok tanpa obesitas sentral, maka jumlah sampel minimal pada penelitian 76 orang. Sumber data penelitian ini berasal dari data primer yaitu pengambilan data secara langsung terhadap subjek penelitian. Alur penelitian pada penelitian ini berupa:

1. Pembuatan etika penelitian (ethical clearance).
2. Penentuan subjek berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Pengambilan data diri pasien, informed consent dan pengisian kuesioner secara online.
4. Pengukuran TD, BB, TB, lingkar perut, persentase lemak tubuh dan polimorfisme gen FTO rs9939609 sesuai protokol kesehatan.

Penilaian persentase lemak tubuh (lemak tubuh total, visceral dan subkutan) menggunakan BIA. Pengukuran dilakukan dengan beberapa syarat: (a) makan besar setidaknya berjarak minimal 2 jam sebelum pengujian; (b) tidak aktivitas fisik yang kuat atau berolahraga setidaknya 12 jam sebelum pengujian; (b) tidak mengonsumsi alkohol setidaknya 48 jam sebelum pengujian; (d) konsumsi cairan harus dibatasi hingga 2 gelas air setidaknya 2 jam sebelum pengujian; (e) mengosongkan kandung kemih segera sebelum pengujian, (e) melepaskan semua item logam yang dapat dilepas dari tubuh. Subjek melepaskan alas kaki termasuk kaos kaki. Enumerator memasukkan data berat badan, tinggi badan, umur dan jenis kelamin pada alat BIA. Subjek naik ke alat BIA menginjak ke 4 elektroda dengan kedua kaki sama rata, posisi tubuh vertikal menghadap ke depan, kedua tangan memegang elektroda tangan dengan seluruh jari-jemari menyentuh elektroda, tangan lurus ke depan, tangan dan badan membentuk sudut 90°. Secara otomatis BIA akan melakukan pemindaian pada subjek sekitar 6 detik sampai selesai. Untuk analisis polimorfisme FTO rs9939609, DNA diekstraksi dari 5 mL darah menggunakan metode salting out. Genotipe FTO rs9939609 ditentukan dengan menggunakan PCR sebanyak dua kali. PCR dilakukan dengan menggunakan campuran reaksi GoTaq®PCR. PCR pertama menggunakan primer spesifik alel A, sedangkan PCR kedua menggunakan primer spesifik alel T. Kondisi PCR adalah 94° C selama 3 menit, diikuti oleh 35 siklus 94° C selama 30 detik, 65° C selama 30 detik, kemudian 72° C selama 30 detik, dan akhirnya 72° C selama 5 menit. Genotipe disimpulkan dari pola pita yang muncul. Analisis

univariat data kategorik (jenis kelamin, genotipe FTO rs9939609) disajikan dalam bentuk proporsi sedangkan data numerik (usia, IMT, LP, persentase lemak tubuh,) dalam bentuk rerata SD. Hubungan antara varian FTO rs9939609 (TT, TA, AA) dengan IMT, LP dan persentase lemak tubuh ditentukan dengan uji Chi square. Distribusi data diuji dengan uji Kolmogorov Smirnov. Jika distribusi data tidak normal, uji Mann-Whitney U dan Kruskal-Wallis digunakan untuk melanjutkan dan analisis data kategori. Perbedaan dianggap berbeda nyata bila $p < 0,05$.

Hasil penelitian

Penelitian dilakukan pada 80 subjek mahasiswa-mahasiswi FK dan FKep UNRI di kota Pekanbaru untuk menganalisis hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh pada dewasa muda dengan obesitas sentral. Jumlah subjek lebih banyak pada usia 19 tahun sebanyak 34 orang (42,5%), usia 20 tahun sebanyak 19 orang (23,7%), usia 18 tahun sebanyak 18 orang (22,5%) dan usia 21 tahun sebanyak 9 orang (11,3%). Subjek penelitian lebih banyak perempuan sebanyak 57 orang (71,3%) dibandingkan dengan subjek laki-laki sebanyak 23 orang (28,7%). Karakteristik keseluruhan subjek penelitian dijabarkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variablel	Rerata $\pm$ SB	Min - Maks
Usia (tahun)	19,24 $\pm$ 0,93	18 – 21
Indeks massa tubuh (kg/m ²)	25,22 $\pm$ 5,28	17,0 – 45,4
Lingkar perut (cm)		
Laki-laki	95,41 $\pm$ 14,02	72,0 – 129,0
Perempuan	82,02 $\pm$ 9,96	63,0 – 114,0
Total subjek	86,33 $\pm$ 12,98	63,0 – 129,0
Persentase lemak tubuh total	30,01 $\pm$ 6,20	9,3 – 45,9
Persentase lemak subkutan	27,47 $\pm$ 21,19	6,7 – 203,0
Persentase lemak visceral	6,73 $\pm$ 5,35	1,0 – 30,0

Subjek penelitian mengalami obesitas sentral sebanyak 45 orang (56,3%) dan tanpa obesitas sentral sebanyak 35 orang (43,7%) dengan kategori indeks massa tubuh obesitas sebanyak 38 orang (47,4%),

overweight sebanyak 13 orang (16,3%), normal sebanyak 25 orang (31,3%) dan underweight sebanyak 4 orang (5,0%).

1. Distribusi persentase lemak tubuh

Berikut gambaran distribusi persentase lemak tubuh total, lemak subkutan dan visceral pada subjek penelitian.

Tabel 2. Distribusi persentase lemak tubuh

Kategori	Normal	Tinggi	Sangat tinggi
Persentase lemak tubuh total	26 orang (32,5%)	24 orang (30%)	30 orang (37,5%)
Persentase lemak subkutan	7 orang (8,8%)	6 orang (7,5%)	67 orang (83,8%)
Persentase lemak visceral	61 orang (76,3%)	14 orang (17,5%)	5 orang (6,3%)

Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian memiliki persentase lemak tubuh total sangat tinggi yaitu sebanyak 30 orang (37,5%) dan persentase lemak subkutan sangat tinggi sebanyak 67 orang (83,8%). Namun, sebagian besar subjek penelitian memiliki persentase lemak visceral normal yaitu sebanyak 61 orang (76,3%).

2. Distribusi polimorfisme gen fat mass obesity associated (FTO) rs9939609

Polimorfisme gen FTO rs9939609 pada penelitian ini hanya bisa dinilai pada 80 subjek penelitian. Berikut gambaran distribusi polimorfisme gen FTO rs9939609:

Tabel 3. Distribusi polimorfisme gen FTO rs9939609

Genotip	Jumlah subjek	Persentase
AA	7	8,80
AT	26	32,50
TT	47	58,80

Tabel 3 menunjukkan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 terbanyak pada subjek penelitian ini adalah genotip TT.

Tabel 4. Distribusi polimorfisme gen FTO rs9939609 pada kelompok obesitas sentral dan tanpa obesitas sentral

Genotip	Obesitas	Tanpa	p
---------	----------	-------	---

	sentral	obesitas sentral	
AA	5	2	0,397
AT	5	21	<0,001
TT	35	12	<0,001

Tabel 4 menunjukkan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 pada kelompok obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip TT dan pada kelompok tanpa obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip AT. Individu dengan polimorfisme gen FTO rs9939609 genotip TT memiliki OR signifikan lebih tinggi menjadi obesitas sentral daripada individu tanpa obesitas sentral (OR 6,71, 95% CI 2,49-18,06; $p < 0,001$). Individu dengan polimorfisme gen FTO rs9939609 genotip AT memiliki OR signifikan lebih tinggi menjadi tidak obesitas sentral daripada obesitas sentral (OR 0,08, 95% CI 0,03-0,26; $p < 0,001$).

Tabel 5. Distribusi polimorfisme gen FTO rs9939609 berdasarkan IMT

Ge noti p	<i>Under weight</i>	<i>Normo weight</i>	<i>Over weigh t</i>	Obe sita s
AA	0	3	2	2
AT	3	15	3	5
TT	1	7	8	31

Tabel 5 menunjukkan bahwa gen FTO rs9939609 genotip TT lebih banyak ditemukan pada kelompok IMT obesitas sebanyak 31 orang (38,75%) dan overweight sebanyak 8 orang (10%) sedangkan gen FTO rs9939609 genotip AT lebih banyak ditemukan pada kelompok IMT normoweight sebanyak 15 orang (18,75%). Hal ini sejalan dengan penelitian lain di Sumatera Barat pada subjek remaja perempuan usia 12-15 tahun yang mengungkapkan hubungan yang signifikan antara varian genetik FTO rs9939609 (genotipe TT, TA dan AA) dengan IMT yang lebih tinggi ($p = 0,01$), perilaku makan dan preferensi makanan pada remaja etnis Minangkabau [24]. Namun berbeda dengan penelitian lain yang menyebutkan distribusi genotipe AA-homozigot signifikan lebih tinggi pada orang dengan obesitas dibandingkan untuk individu dengan berat badan normal, dengan peningkatan OR (OR = 6,927, $p < 0,005$). Studi lain juga menunjukkan bahwa pembawa genotipe A-A memiliki risiko dua kali lebih tinggi untuk obesitas dibandingkan dengan genotip A-T dan T-T.35 Perbedaan ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor termasuk diantaranya perbedaan etnis.

3. Hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh

Tabel 6. Hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total

Variabel		Persentase lemak tubuh total		
		Normal	Tinggi	Sangat tinggi
Polimorfisme	AA	2	3	2
Gen FTO	AT	15	9	2
rs9939609	TT	9	12	26

Tabel 6 menunjukkan bahwa gen FTO rs9939609 genotif TT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh total sangat tinggi sebanyak 26 orang (32,50%) dan gen FTO rs9939609 genotif AT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh total normal sebanyak 15 orang (18,75%). Kemudian dilakukan uji kontingensi untuk melihat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total. Hasilnya menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total ($p < 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian Duygu et al di Turki yang menganalisis bahwa terdapat hubungan signifikan antara genotip FTO dengan persentase lemak tubuh. Namun persentase lemak tubuh total individu dengan genotipe AA lebih tinggi ($28,5 \pm 9,25\%$) dibandingkan dengan genotipe AT ($27,0 \pm 10,31\%$) dan TT ($23,7 \pm 10,62\%$) ($p < 0,05$).³⁶ Penelitian lain juga menyebutkan gen FTO rs9939609 alel risiko A berhubungan langsung dengan peningkatan akumulasi lemak tubuh, terutama ketika disajikan sebagai Homozigot AA.³³ Perbedaan ini bisa disebabkan oleh berbagai faktor termasuk diantaranya perbedaan etnis.

Protein FTO mengandung lipatan doublestranded beta-helix. Struktur ini mirip dengan sisi pengikatan Fe(II) dan 2-Oxoglutarate (2OG) pada enzim Fe(II) and 2OG oxygenase yaitu katalisator reaksi oksidatif pada berbagai substrat menggunakan besi non heme sebagai co-factor dan 2OG sebagai co-substrate. Kemiripan struktur inilah yang menyebabkan protein FTO memiliki aktivitas sama dengan enzim 2OG oxygenase yaitu dapat mengkatalisis demetilasi asam nukleat. Aktivitas demetilasi oleh protein FTO diperlukan dalam proses adipogenesis yaitu proses diferensiasi preadiposit menjadi sel lemak matur [16].

Tabel 7. Hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak subkutan

Variabel		Persentase lemak tubuh subkutan		
		Normal	Tinggi	Sangat tinggi
Polimorfisme	AA	0	1	6
Gen FTO	AT	4	0	22
rs9939609	TT	3	5	39

Tabel 7 menunjukkan bahwa gen FTO rs9939609 genotif TT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh subkutan sangat tinggi sebanyak 39 orang (48,75%). Begitu juga dengan gen FTO rs9939609 genotif AT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh subkutan sangat tinggi sebanyak 22 orang (27,5%). Kemudian dilakukan uji kontingensi untuk melihat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total. Hasilnya menunjukkan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 tidak memiliki hubungan signifikan dengan persentase lemak tubuh subkutan ($p > 0,05$). Studi lain yang meneliti hubungan gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak subkutan masih terbatas.

Tabel 8. Hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak visceral

Variabel		Persentase lemak tubuh visceral		
		Normal	Tinggi	Sangat tinggi
Polimorfisme	AA	5	2	0
Gen FTO	AT	23	2	1
rs9939609	TT	33	10	4

Tabel 8 menunjukkan bahwa gen FTO rs9939609 genotif TT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh visceral normal sebanyak 33 orang (41,25%). Begitu juga dengan gen FTO rs9939609 genotif AT lebih banyak ditemukan pada kelompok persentase lemak tubuh visceral normal sebanyak 23 orang (28,75%). Kemudian dilakukan uji kontingensi untuk melihat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total. Hasilnya menunjukkan bahwa polimorfisme gen FTO rs9939609 tidak memiliki hubungan signifikan dengan persentase lemak tubuh total ($p > 0,05$). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Duygu et al di Turki yang menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan persentase lemak abdominal (%) pada varian genotip FTO (AA: 38,6%, AT: 36,2%, TT: 33,7%) ($p > 0,05$) sehingga disimpulkan polimorfisme FTO rs9939609

tidak berkaitan dengan akumulasi lemak abdominal pada orang dewasa Turki[36]. Hal ini berbeda dengan studi lain menunjukkan bahwa laki-laki dengan genotipe A/T dan A/A memiliki massa lemak visceral yang lebih tinggi daripada kelompok genotipe T/T [37].

Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan yang telah diuraikan oleh peneliti, dapat diambil kesimpulan berupa:

1. Sebagian besar subjek penelitian memiliki persentase lemak tubuh total dan persentase lemak subkutan sangat tinggi, tapi memiliki persentase lemak visceral yang normal.
2. Polimorfisme gen FTO rs9939609 pada kelompok obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip TT dan pada kelompok tanpa obesitas sentral yang terbanyak adalah genotip AT.
3. Polimorfisme gen FTO rs9939609 genotif TT lebih banyak ditemukan pada kelompok IMT obesitas dan overweight sedangkan gen FTO rs9939609 genotip AT lebih banyak ditemukan pada kelompok IMT normoweight.
4. Terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak tubuh total pada dewasa muda dengan obesitas sentral
5. Tidak terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak subkutan pada dewasa muda dengan obesitas sentral
6. Tidak terdapat hubungan polimorfisme gen FTO rs9939609 dengan persentase lemak visceral pada dewasa muda dengan obesitas sentral

Pernyataan Terima Kasih

Penelitian ini telah dibiayai oleh UPPM Fakultas Kedokteran dan LPPM Universitas Riau dengan PNPB FK UNRI Tahun 2021. Nomor Kontrak: B/20/UN19.5.1.1.8/UPPM/2021.

Daftar Pustaka

1. WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 28].
2. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Vol. 894, WHO. 2000.
3. Elagizi A, Kachur S, Lavie CJ, Carbone S, Pandey A, Ortega FB, et al. An Overview and Update on Obesity and the Obesity Paradox in Cardiovascular Diseases. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):142–50.
4. Kalantari N, Doaei S, Keshavarz-Mohammadi N, Gholamalizadeh M, Pazan N. Review of studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene interactions with environmental factors affecting on obesity and its impact on lifestyle interventions. *ARYA Atheroscler*. 2016;12(6):281–90.
5. Ellulu M, Abed Y, Rahmat A, Ranneh Y, Ali F. Epidemiology of obesity in developing countries: challenges and prevention. *Glob Epidemic Obes*. 2014;2(1):2.
6. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2018. 89–92 p.
7. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: A critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1009):1–10.
8. Merra G, Gualtieri P, Cioccoloni G, Falco S, Bigioni G, Tarsitano MG, et al. FTO rs9939609 influence on adipose tissue localization in the Italian population. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(6):3223–35.
9. Sundari E, Masdar H, Rosdianan D. Angka Kejadian Obesitas Sentral Pada Masyarakat Kota Pekanbaru. *J Online Mhs Fak Kedokt Univ Riau*. 2015;2(2):1–16.
10. Wirdhatul J, Bebasari E, Ernalina Y. Profil Status Gizi Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau Angkatan 2012 Dan 2013 Berdasarkan Indeks Massa Tubuh, Waist Hip Ratio Dan Lingkar Pinggang. *J Online Mhs Fak Kedokt Univ Riau*. 2015;2(1):1–7.
11. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, González-Ruiz K, González-Jiménez E, Schmidt-RioValle J, et al. Performance of Two Bioelectrical Impedance Analyses in the Diagnosis of Overweight and Obesity in Children and Adolescents: The FUPRECOL Study. *Nutrients*. 2016;8(10):1–13.
12. Lu HK, Chen YY, Yeh C, Chuang CL, Chiang LM, Lai CL, et al. Discrepancies between leg-to-leg bioelectrical Impedance analysis and computerized tomography in abdominal visceral fat measurement. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8.
13. Day K, Kwok A, Evans A, Mata F, Verdejo-Garcia A, Hart K, et al. Comparison of a Bioelectrical Impedance Device against the Reference Method Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Anthropometry for the Evaluation of Body Composition in Adults. *Nutrients*. 2018;10(10):1469.
14. Wang H, Chen YE, Eitzman DT. Imaging body fat techniques and cardiometabolic implications.

- Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(10):2217–23.
15. Park KS, Lee DH, Lee J, Kim YJ, Jung KY, Kim KM, et al. Comparison between two methods of bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring abdominal visceral fat area. *J Diabetes Complications*. 2016;30(2):343–9.
16. Maharani C, Puspasari. A. Peran Variasi Gen FTO pada Obesitas. *Jambi Med J*. 2019;7(2):161–6.
17. Yang Q, Xiao T, Guo J, Su Z. Complex Relationship between Obesity and the Fat Mass and Obesity Locus. *Int J Biol Sci*. 2017;13(5):615–29.
18. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. *Science* (80-). 2007;316(5826):889–94.
19. Haupt A, Thamer C, Machann J, Kirchhoff K, Stefan N, Tschrötter O, et al. Impact of Variation in the FTO Gene on Whole Body Fat Distribution, Ectopic Fat, and Weight Loss. *Obesity*. 2008;16(8):1969–72.
20. Hotta K, Nakata Y, Matsuo T, Kamohara S, Kotani K, Komatsu R, et al. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet*. 2008;53(6):546–53.
21. Li H, Wu Y, Loos RJF, Hu FB, Liu Y, Wang J, et al. Variants in the Fat Mass and Obesity-Associated (FTO) Gene Are Not Associated With Obesity in a Chinese Han Population. *Diabetes*. 2008;57(1):264–8.
22. Chey WW, Fan SH, Say YH. Association of fat mass and obesity-associated (FTO) gene Rs9939609 variant with obesity among multi-ethnic Malaysians in kampar, perak. *Sains Malaysiana*. 2013;42(3):365–71.
23. Iskandar K, Patria SY, Huriyati E, Luglio HF, Julia M, Susilowati R. Effect of FTO rs9939609 variant on insulin resistance in obese female adolescents. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):300.
24. Susmiati, Lipoeto NI, Surono IS, Jamsari J. Association of fat mass and obesity-associated rs9939609 polymorphisms and eating behaviour and food preferences in adolescent minangkabau girls. *Pakistan J Nutr*. 2018;17(10):471–9.
25. Lakkis JJ, Weir MR. Obesity and Kidney Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):157–67.
26. WHO/IASO/IOTF. The Asia-Pacific Perspective : Redefining Obesity and its treatment. Australia: WHO; 2000. 15–21 p.
27. Lim JU, Lee JH, Kim JS, Hwang Y Il, Kim TH, Lim SY, et al. Comparison of World Health Organization and Asia-Pacific body mass index classifications in COPD patients. *Int J COPD*. 2017;12:2465–75.
28. Bodea A, Popa AR. Abdominal Obesity – A Cardiometabolic Risk Factor. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2015;22(1):67–72.
29. Gaggini M, Saponaro C, Gastaldelli A. Not all fats are created equal: Adipose vs. ectopic fat, implication in cardiometabolic diseases. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;22(1):7–18.
30. Mialich MS, Maria J, Sicchieri F, Afonso A, Junior J. Analysis of Body Composition : A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. *Int J Clin Nutr*. 2014;2(1):1–10.
31. Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol*. 2011;7(12):885–7.
32. Ben-Haim MS, Moshitch-Moshkovitz S, Rechavi G. FTO: linking m6A demethylation to adipogenesis. *Cell Res*. 2015;25(1):3–4.
33. Speakman JR. The “Fat Mass and Obesity Related” (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep*. 2015;4(1):73–91.
34. Lappalainen T, Lindström J, Paananen J, Eriksson JG, Karhunen L, Tuomilehto J, et al. Association of the fat mass and obesity-associated (FTO) gene variant (rs9939609) with dietary intake in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1859–65.
35. Mozafarizadeh M, Mohammadi M, Sadeghi S, Hadizadeh M, Talebzade T, Houshmand M. Evaluation of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms as prognostic biomarkers of obesity: A population-based cross-sectional study. *Oman Med J*. 2019;34(1):56–62.
36. Ağundüz D, Gezmen-Karadağ M. Association of FTO common variant (rs9939609) with body fat in Turkish individuals. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):1–12.
37. de Soysa AKH, Langaas M, Jakic A, Shojaaee-Moradie F, Umpleby AM, Grill V, et al. The fat mass and obesity-associated (FTO) gene allele rs9939609 and glucose tolerance, hepatic and total insulin sensitivity, in adults with obesity. *PLoS One*. 2021;16(3 March 2021):1–19.

