

BAB. I.

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Seiring perkembangan dunia dewasa ini, pergeseran pola hidup menjadi hal yang serius untuk dicermati karena berdampak erat dengan status kesehatan individu dan berdampak pada derajat kesehatan masyarakat. Kemajuan teknologi yang sangat berkembang saat ini, membuat pola hidup sedentary menjadi pola hidup yang cukup mendominasi dan berakibat meningkatnya angka kejadian obesitas di dunia pada umumnya dan di Indonesia secara khusus.

Obesitas adalah masalah kesehatan global yang kompleks, dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan.¹ Berdasarkan data World Health Organization dikemukakan bahwa obesitas tidak hanya terjadi di negara - negara maju tapi juga di negara-negara berkembang termasuk Indonesia. Obesitas kemudian dikaitkan dengan lebih banyak kematian di seluruh dunia daripada kekurangan berat badan. Secara global, ada lebih banyak orang yang mengalami obesitas daripada kekurangan berat badan, yakni sebesar 2,8 juta orang meninggal karena penyakit seperti diabetes dan penyakit jantung sebagai akibat dari obesitas (WHO, 2020).

Data WHO juga menunjukkan bahwa kejadian obesitas di dunia meningkat lebih dari dua kali lipat sejak tahun 1980. Terdapat 1,9 miliar orang dewasa usia 18 tahun keatas mengalami kelebihan berat badan dan dari jumlah tersebut 600 juta orang mengalami obesitas dan rata-rata IMT populasi dunia adalah 24 kg/m² pada tahun 2014 (Kemenkes, 2020).

Riskesmas tahun 2018, menyajikan data proporsi berat badan lebih pada dewasa >18 tahun terus meningkat dari 2007 sampai 2018, tahun 2007 berat badan lebih yang ada di Indonesia sebesar 8,6%, tahun 2013 naik ke 11,5% dan tahun 2018 meningkat menjadi 13,6%. Sedangkan data obesitas di Indonesia pada dewasa >18 tahun tahun 2007 sebesar 10,5%, tahun 2013 meningkat sampai 14,8% dan pada tahun 2018 terus meningkat menjadi 21,8%. Proporsi obesitas pada dewasa umur >18 tahun menurut provinsi menunjukkan dari semua provinsi di Indonesia, pada provinsi Sulawesi Utara sebesar 30,2% menjadi tingkat obesitas tertinggi, sedangkan Nusa Tenggara Timur dengan angka obesitas 10,3% menjadi tingkat obesitas yang terendah di Indonesia.²

Terdapat juga tahun 2007 obesitas sentral pada umur >15 tahun sebesar 18,8%, tahun 2013 naik menjadi 26,6% dan tahun 2018 meningkat hingga 31,0%. Proporsi obesitas sentral pada umur >15 tahun menurut provinsi, Sulawesi Utara menjadi yang tertinggi angka obesitas sentralnya yaitu 42,5% dari seluruh provinsi di Indonesia (Riskesmas, 2018).³

Selanjutnya menurut data Survei Kesehatan Indonesia (SKI) terbaru tahun 2023, didapatkan bahwa prevalensi obesitas pada usia >18 tahun berdasarkan kategori IMT menurut provinsi di Indonesia sebesar 23,4%, dimana terjadi peningkatan dari tahun 2018. Provinsi DKI Jakarta prevalensi obesitas adalah 31,8% yang menduduki peringkat tertinggi pertama diikuti dengan provinsi Papua sejumlah 31,3%, dan provinsi Sulawesi Utara 30,6% yang awalnya pada data Riskesmas 2018 menduduki peringkat tertinggi untuk prevalensi obesitas di Indonesia.²

Dari data-data tersebut jelas dapat dilihat bahwa dari tahun ke tahun prevalensi obesitas terus meningkat. Hal ini berhubungan dengan penyakit-penyakit metabolik yang merupakan komplikasi dari obesitas. Dengan berkembangnya teknologi di dunia kesehatan, semakin banyak penelitian terkait nutrigenetika dan nutrigenomik. Nutrigenetika dan nutrigenomik sangat menjanjikan dalam menyediakan saran nutrisi yang lebih baik kepada masyarakat umum, subkelompok genetik, dan individu untuk mengoptimalkan kesehatan, menunda timbulnya penyakit, dan mengurangi keparahannya termasuk dengan kejadian obesitas seseorang, dimana diharapkan dapat mengendalikan obesitas dan bahkan dengan modifikasi tertentu diharapkan dapat menurunkan prevalensi obesitas dengan pencegahan. Beberapa gen yang berhubungan dengan obesitas seperti gen FTO, MC4R, TCF7L2, CAPN10, ADIPOQ, dan PPARG.

Dalam penelitian nutrigenetika ini akan diteliti terkait hubungan gen MC4R dengan kejadian obesitas pada dewasa muda yang dipengaruhi etnis pada populasi di Sulawesi Utara. Obesitas merupakan masalah kesehatan global yang prevalensinya terus meningkat, terutama pada populasi dewasa muda. Faktor genetik telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab utama obesitas, dengan gen Melanocortin-4 Receptor (MC4R) sebagai salah satu gen yang berperan penting dalam regulasi berat badan. Mutasi pada gen MC4R telah dikaitkan dengan peningkatan risiko obesitas monogenik, yang merupakan bentuk obesitas yang disebabkan oleh kelainan pada gen tunggal.

Provinsi Sulawesi Utara memiliki banyak etnis dan suku bangsa, tetapi 3 etnis yang dominan mendiami dan tersebar di hampir seluruh wilayah di provinsi ini, yaitu etnis Minahasa, etnis Sangihe Talaud atau yang dikenal juga dengan Nusa Utara, dan etnis Bolaang Mongondow.

Etnis Minahasa, Sangihe Talaud, dan Bolaang Mongondow merupakan kelompok etnis yang memiliki keunikan budaya dan geografis di Provinsi Sulawesi Utara. Sebagai salah satu daerah yang kaya akan keragaman etnis, Sulawesi Utara menunjukkan keberadaan ketiga etnis ini yang berkontribusi pada warisan budaya serta dinamika sosial di wilayah tersebut.

Etnis Minahasa, yang merupakan kelompok etnis terbesar di Sulawesi Utara, terkenal dengan tradisi dan budayanya yang kaya. Dalam budaya Minahasa, terdapat nilai-nilai seperti "mapalus," yaitu semangat gotong royong yang kuat, yang menjadi salah satu pilar kerukunan sosial di provinsi ini.⁴ Selain itu, komunitas ini juga memiliki rumah adat yang unik, disebut rumah Walewangko, yang mencerminkan identitas dan kekayaan budaya Minahasa.⁵ Menurut peneliti seperti Pinatik, etnis Minahasa juga menunjukkan proses perubahan dalam ritual keagamaan yang kompleks, terutama dalam interaksi dengan kekristenan.⁶ Hal ini menunjukkan adaptasi budaya yang dinamis di tengah pengaruh modernitas.

Sementara itu, etnis Sangihe Talaud yang mendiami kepulauan di utara Sulawesi, memiliki ciri khas budaya dan bahasa yang unik. Etnis ini sering mengalami interaksi dengan etnis lain baik di daratan maupun pulau-pulau sekitarnya. Menurut penelitian, masyarakat Sangihe Talaud sangat memegang teguh tradisi dan adat istiadat mereka, yang dapat dilihat dalam berbagai perayaan dan ritual keagamaan yang masih dilestarikan hingga kini.⁷

Etnis Bolaang Mongondow, di sisi lain, terdiri dari subkelompok yang memiliki tradisi dan adat istiadat yang beragam. Penelitian mengenai tradisi lokal Bolaang Mongondow menunjukkan adanya ritual unik, seperti Bontowon Kon Bui'an, yang mencerminkan kekerabatan dan cara berinteraksi sosial dalam masyarakat Muslim setempat.⁸ Budaya dan bahasa keluarga dalam etnis Bolaang Mongondow juga menunjukkan pergeseran yang dipengaruhi oleh hubungan sosial dengan etnis lain di Sulawesi Utara, seperti Sangihe dan Minahasa, meskipun informasi lebih lanjut mengenai hal ini masih diperlukan untuk pemahaman yang lebih mendalam.⁹

Dari segi demografis, etnis Minahasa telah secara historis memiliki populasi yang lebih besar dibandingkan dengan Sangihe Talaud dan Bolaang Mongondow. Misalnya, Kabupaten Minahasa sendiri menempati wilayah yang signifikan dengan konsentrasi penduduk yang lebih tinggi, sementara Kepulauan Sangihe dan Talaud lebih jarang penduduknya.⁴ Data mengenai sebaran dan dinamika penduduk etnis-etnis ini layak untuk diteliti lebih lanjut untuk memahami lebih dalam keberadaan dan perkembangan masing-masing etnis di Sulawesi Utara.

Secara keseluruhan, etnis Minahasa, Sangihe Talaud, dan Bolaang Mongondow memiliki kontribusi penting terhadap keragaman budaya di Sulawesi Utara dan representasi identitas lokal yang memperkaya mozaik sosial dan budaya di Indonesia. Dan ketiga etnis besar ini memiliki budaya yang hampir sama dengan istilah yang berbeda seperti mapalus, dimana menekankan pada kebersamaan, sehingga tidak jarang dilaksanakan pesta dan acara ucapan syukur yang dirayakan dengan makan bersama, baik acara sukacita maupun dukacita.

Pada penelitian ini akan dilihat bagaimana peran budaya setempat dengan kejadian obesitas pada dewasa muda yang diasumsikan berhubungan dengan pola asupan makan. Hal ini dikaitkan dengan bagaimana pengaruh modernisasi pada pola makan dewasa muda di Sulawesi Utara, apakah ada pergeseran pola dan jenis makanan yang dikonsumsi antar generasi, serta seberapa banyak populasi dewasa muda ini masih mempertahankan kuliner tradisional yang kaya nutrisi sebagai daftar makanan harian mereka.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

“Bagaimana hubungan antara polimorfisme gen MC4R rs2229616 dengan risiko obesitas pada dewasa muda masyarakat Sulawesi Utara?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan polimorfisme gen MC4R rs2229616 dengan risiko obesitas pada dewasa muda masyarakat Sulawesi Utara.

1.3.2 Tujuan Khusus

- Mengetahui sebaran karakteristik berdasarkan usia, jenis kelamin, etnis, status gizi berdasarkan indeks massa tubuh (IMT).

- Mengetahui pola asupan makanan pada subyek penelitian
- Mengetahui distribusi genotipe dan frekuensi alel minor (minor allele frequency/MAF) gen MC4R rs2229616.
- Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen MC4R rs2229616 dengan biomarker kimiawi profil lipid dan parameter glukosa.
- Mengetahui hubungan antara polimorfisme gen MC4R rs2229616 dengan risiko obesitas pada dewasa muda masyarakat Sulawesi Utara.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi tentang ada tidaknya polimorfisme gen MC4R rs2229616 dan bagaimana hubungannya dengan risiko obesitas pada dewasa muda dikaitkan dengan biomarker kimia di Sulawesi Utara sehingga menjadi informasi tambahan bagi penelitian selanjutnya.

1.4.2 Aplikasi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi media untuk konseling nutrisi mengenai pola diet yang sesuai dengan variasi gennya sehingga dapat menjadi sarana preventif maupun kuratif bagi subjek penelitian

BAB.II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Obesitas

2.1.1. Definisi Obesitas

Ada beberapa cara untuk menentukan status gizi seseorang, antara lain dengan menghitung Indeks Massa Tubuh (IMT).

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak tubuh berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan. Menurut World Health Organization (WHO), seseorang dikategorikan mengalami obesitas jika memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Pada populasi Asia, cut-off point obesitas ditetapkan lebih rendah yaitu IMT $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$.

Tabel 1. Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT) berdasarkan Klasifikasi Asia Pasifik

Indeks Massa Tubuh (IMT)	Kategori
IMT < 18,5	Berat Badan Kurang (Underweight)
IMT 18,5 – 22,9	Berat Badan Normal
IMT ≥ 23	Kelebihan Berat Badan (Overweight)
IMT 23 – 24,9	Dengan Risiko
IMT 25 – 29,9	Obesitas I
IMT ≥ 30	Obesitas II

Ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi adalah penentu utama obesitas. Asupan energi terjadi melalui asupan makronutrien, karbohidrat, protein, dan lemak. Jumlah dan jenis makronutrien ini menentukan adipositas dan keseimbangan energi.¹⁰

Selain dari melihat IMT, penegakkan diagnosis obesitas juga erat hubungannya dengan peningkatan massa lemak. Massa lemak ini dapat diukur dengan menggunakan alat *Bioelectrical Impedance Analysis* (BIA).

2.1.2. Epidemiologi Obesitas

Prevalensi obesitas global telah meningkat tiga kali lipat sejak tahun 1975. Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa mengalami overweight dan 650 juta di antaranya mengalami obesitas. Prevalensi obesitas pada dewasa muda (usia 18 - 35 tahun) menunjukkan tren peningkatan yang signifikan dalam dua dekade terakhir.

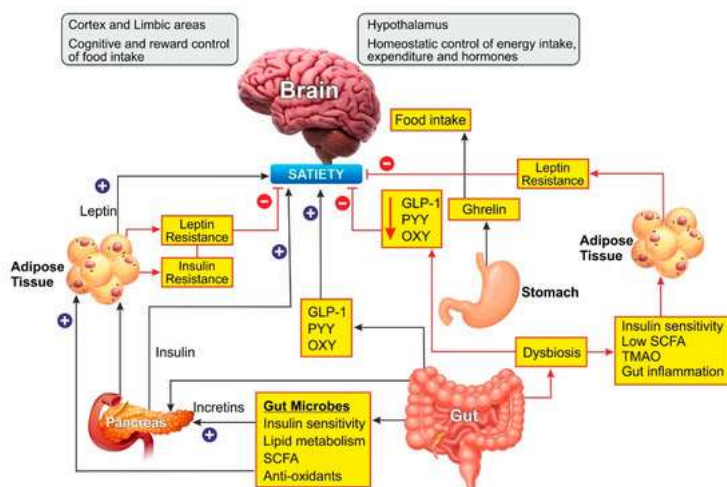
Data Riset Kesehatan Dasar 2018 dan Survei Kesehatan Indonesia 2023 menunjukkan kenaikan yang signifikan prevalensi obesitas pada dewasa muda di Indonesia sebesar 21,8% menjadi 23,4% tahun 2023. Hal-hal ini menunjukkan tingkat keseriusan penanganan obesitas di Indonesia. Mengingat usia dewasa muda adalah usia produktif dimana sangat dibutuhkan kondisi yang prima sehingga dengan meningkatnya prevalensi obesitas ini membutuhkan keseriusan untuk penanganannya.^{2,3}



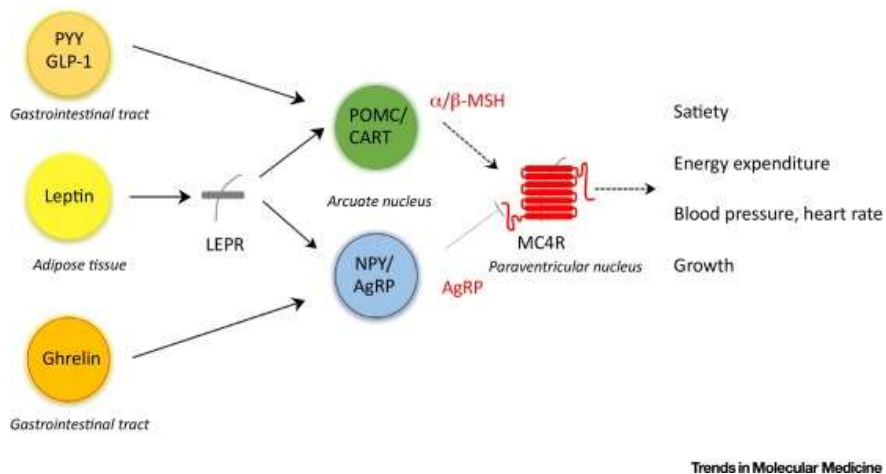
Gambar 1. Sebaran prevalensi obesitas dan kekurangan gizi berdasarkan SKI 2023

2.1.3. Patomekanisme Obesitas

Patomekanisme obesitas melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Ketidakseimbangan antara asupan energi dan pengeluaran energi menyebabkan akumulasi jaringan adiposa. Regulasi nafsu makan dan metabolisme energi dikendalikan oleh sistem neuroendokrin yang melibatkan berbagai gen, termasuk MC4R.



Gambar 2 Patomekanisme obesitas dengan pensinyalan MC4R



Gambar 3. Patomekanisme obesitas dari pensinyalan MC4R

2.2. Nutrigenetika dan Nutrigenomik

2.2.1. Definisi Nutrigenetika dan Nutrigenomik

Nutrigenetika dan nutrigenomik didefinisikan sebagai ilmu tentang efek variasi genetik pada respons diet dan peran nutrisi serta senyawa makanan bioaktif dalam ekspresi setiap gen. 3 faktor utama yang mendukung nutrigenetika dan nutrigenomik sebagai ilmu yang penting, yaitu :

1. Ada keragaman besar dalam genom yang diwariskan antara kelompok etnis dan individu yang mempengaruhi bioavailabilitas dan metabolisme nutrisi.
2. Orang sangat berbeda dalam ketersediaan dan pilihan makanan/nutrisi mereka tergantung pada perbedaan budaya, ekonomi, geografis dan persepsi rasa.
3. Malnutrisi (kekurangan atau kelebihan) dapat mempengaruhi ekspresi gen dan stabilitas genom; yang terakhir menyebabkan mutasi pada urutan gen atau tingkat kromosom yang dapat menyebabkan dosis gen dan ekspresi gen abnormal yang mengarah pada fenotipe yang merugikan selama berbagai tahap kehidupan.

Berikut dipaparkan beberapa hipotesis mendasar yang mendasari ilmu nutrigenetika dan nutrigenomik, sebagai berikut:

- Nutrisi dapat memberikan dampak pada hasil kesehatan dengan secara langsung mempengaruhi ekspresi gen dalam jalur metabolisme penting dan/atau secara tidak langsung dengan mempengaruhi kejadian mutasi genetik pada tingkat urutan dasar atau kromosom yang pada gilirannya menyebabkan perubahan dalam dosis gen dan ekspresi gen.
- Dampak kesehatan dari zat gizi dan nutrien (kombinasi zat gizi) bergantung pada varian genetik bawaan yang mengubah penyerapan dan metabolisme zat gizi dan/atau interaksi molekuler enzim dengan kofaktor zat gizinya dan dengan demikian aktivitas reaksi biokimia.
- Hasil kesehatan yang lebih baik dapat dicapai jika kebutuhan gizi disesuaikan untuk setiap individu dengan mempertimbangkan karakteristik genetik yang diwarisi dan

diperoleh, tergantung pada tahap kehidupan, preferensi makanan, dan status kesehatan.

Secara spesifik nutrigenetika dan nutrigenomik berbeda. Nutrigenetika mempelajari variasi genetik dan pengaruhnya terhadap respons pola makan. Nutrigenetika adalah ilmu yang mempelajari pengaruh variasi genetik terhadap respons individu terhadap diet. Variasi genetik adalah perbedaan urutan DNA antara individu atau populasi, termasuk polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dan variasi jumlah salinan (CNV). Varian genetik tersebut dapat memodifikasi efek asupan makanan, mempengaruhi metabolisme makanan, dan mempengaruhi preferensi makanan.¹¹

Sedangkan, nutrigenomik mempelajari peran zat gizi dalam ekspresi gen. Faktanya, asupan makanan dapat secara langsung mempengaruhi ekspresi gen dan stabilitas genom, yang menyebabkan penyakit atau fenotipe yang merugikan dalam setiap tahap kehidupan. Kedua bidang ini berperan penting dalam pengembangan intervensi nutrisi personal berbasis genetik.¹¹

2.2.2. Nutrigenetika Obesitas

Nutrigenetika obesitas mempelajari bagaimana variasi genetik mempengaruhi risiko obesitas dan respons terhadap intervensi diet. Beberapa gen yang terlibat dalam regulasi nafsu makan dan metabolisme energi telah diidentifikasi, termasuk MC4R, FTO, dan LEP.

Obesitas melibatkan banyak gen (poligenik), di mana tiap varian gen memberikan kontribusi kecil tetapi signifikan terhadap regulasi berat badan. Gen poligenik ini tidak hanya ditemukan pada individu obesitas tetapi juga pada individu dengan berat badan normal hingga kurus.¹²

Yang menonjol di antara gen yang terkait dengan nafsu makan atau adipositas adalah massa lemak dan obesitas terkait (FTO), melanocortin 4 reseptor 4 (MC4R), apolipoprotein A5 (APOA5), neuropeptida Y (NPY), leptin (LEP), reseptor leptin (LEPR), faktor neurotropik yang diturunkan dari otak (BDNF), single-minded homolog1 (SIM1), neurexin3 (NRXN3), transporter kolesterol intraseluler NPC 1 (NPC1), pengatur pertumbuhan saraf q (NEGR1), pembawa pembawa mitokondria 2 (MTCH2), apolipoprotein E (APOE), faktor nekrosis tumor alfa (TNF α), penghambat aktivator plasminogen 1 (PAI-1), protein transmembran 18 (TMEM18), dan lain-lain. Sebuah penelitian yang menyelidiki pengaruh genetik pada obesitas ekstrem menemukan beberapa lokus yang terkait dengan ritme sirkadian konsumsi makanan atau pensinyalan hipotalamus yang terkait dengan asupan makanan.¹⁰

Nutrigenetika secara khusus menyelidiki efek modifikasi dari pewarisan (atau mutasi yang diperoleh dalam kasus kanker) pada gen yang berhubungan dengan nutrisi pada penyerapan dan metabolisme mikronutrien serta efek diet pada kesehatan. Kita hidup di era ketika menjadi semakin terjangkau untuk menentukan genom seseorang yang memberikan informasi tentang spektrum luas mutasi kritis (misalnya mutasi nukleotida tunggal, insersi-delesi, substitusi blok, inversi atau varian jumlah salinan) pada gen kritis yang terlibat dalam metabolisme nutrisi dan jalur yang membutuhkan mikronutrien sebagai kofaktor.¹¹

2.3. Gen MC4R

2.3.1. Apa Itu Gen MC4R

Receptor melanocortin-4 (MC4R) adalah reseptor berpasangan protein-G yang kritis dalam jalur leptin-melanokortin. Gen MC4R diamati pada kromosom 18q21.32 dan membedakan reseptor melanocortin-4 MC4R. Sebagai reseptor protein-G berpasangan dan berpartisipasi dalam rasa kenyang. MC4R mempertahankan nafsu makan dan homeostasis energi melalui regulasi sistem melanokortin di sistem pusat.

MC4R adalah reseptor yang terletak di otak, khususnya di hipotalamus, yang bertanggung jawab mengatur keseimbangan energi, termasuk pengaturan nafsu makan, rasa kenyang, dan pengeluaran energi. MC4R berfungsi untuk mengurangi rasa lapar dan meningkatkan pengeluaran energi melalui interaksi dengan peptida seperti α -MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone) yang mengaktifkan reseptor ini. Aktivasi MC4R biasanya terjadi ketika hormon seperti α -MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone) mengikat reseptor ini, yang kemudian mengirimkan sinyal ke otak untuk mengurangi nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi.

Gen MC4R pertama kali dianggap relevan setelah studi pada tikus menunjukkan bahwa knock-out heterozigot dan homozigot gen ini menyebabkan peningkatan berat badan signifikan. Lebih dari 90 mutasi pada gen MC4R telah diidentifikasi, termasuk mutasi nonsinonim, nonsense, dan frame-shift. Mutasi ini sering ditemukan pada individu dengan obesitas ekstrem dan sebagian besar menyebabkan hilangnya fungsi total atau sebagian dari reseptor.¹²

2.3.2. Hubungan Hormon α -MSH Dengan Reseptor MC4R^{13,14}

Hormon α -MSH (alpha-melanocyte-stimulating hormone) adalah peptida hormon yang berperan penting dalam regulasi berbagai fungsi tubuh, termasuk pengaturan nafsu makan, pengeluaran energi, dan metabolisme. α -MSH bekerja dengan mengikat reseptor MC4R (Melanocortin 4 Receptor) yang terletak di otak, khususnya di hipotalamus, untuk mengontrol keseimbangan energi dan pengaturan rasa lapar.

1. Sintesis dan Sekresi α -MSH

α -MSH adalah produk dari pemrosesan protein prekursor yang disebut pro-opiomelanocortin (POMC). POMC adalah sebuah protein yang disintesis di kelenjar pituitari (hipofisis) dan kemudian diproses menjadi beberapa hormon aktif, termasuk ACTH (Adrenocorticotrophic Hormone), β -MSH, γ -MSH, dan α -MSH.

POMC disintesis di neuron-neuron tertentu dalam hipotalamus, yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan dan pengeluaran energi.

α -MSH secara spesifik berfungsi sebagai ligan yang mengikat reseptor melanocortin di berbagai bagian tubuh, terutama di otak.

2. Fungsi α -MSH dalam Pengaturan Energi

α -MSH adalah bagian dari jalur melanocortin yang mengatur berbagai fungsi fisiologis penting, seperti:

- **Regulasi nafsu makan** : α -MSH mengurangi nafsu makan dengan mempengaruhi pusat rasa lapar di otak, terutama di hipotalamus. Ketika α -MSH berikatan dengan

reseptor MC4R di hipotalamus, ia menginduksi sinyal yang menyebabkan pengurangan nafsu makan dan meningkatkan perasaan kenyang.

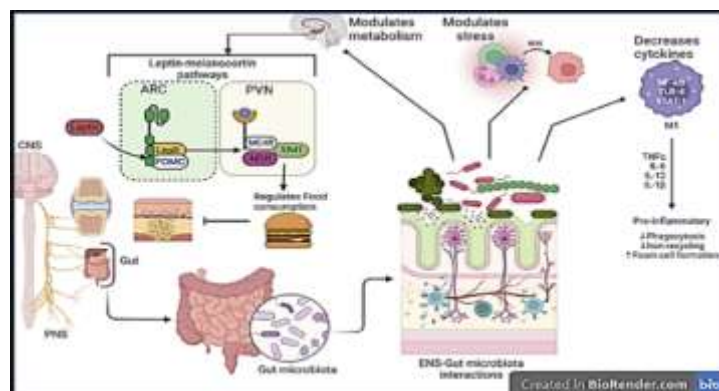
- **Peningkatan pengeluaran energi** : α -MSH juga berperan dalam meningkatkan metabolisme dan pengeluaran energi. Ini terjadi dengan cara meningkatkan aktivitas termogenesis (proses pembakaran kalori untuk menghasilkan panas) dalam jaringan adiposa coklat dan meningkatkan pengeluaran energi total tubuh.

3. Reseptor MC4R dan Interaksinya dengan α -MSH¹⁵

MC4R (Melanocortin 4 Receptor) adalah reseptor yang tergolong dalam keluarga reseptor G protein-coupled receptors (GPCR) yang terletak di berbagai bagian otak, terutama di hipotalamus. Reseptor ini memainkan peran kunci dalam mengatur rasa lapar dan pengeluaran energi. Ketika α -MSH dilepaskan dan beredar dalam aliran darah, ia mengikat reseptor MC4R yang terletak pada neuron-neuron di hipotalamus. Pengikatan ini memicu perubahan dalam aktivitas neuron dan meningkatkan sinyal yang mengarah pada pengurangan nafsu makan dan peningkatan pembakaran energi.

Setelah α -MSH mengikat MC4R, ini mengaktifkan sinyal G protein, yang selanjutnya meningkatkan konsentrasi cAMP (cyclic AMP) di dalam sel. Peningkatan cAMP mengaktifkan berbagai jalur sinyal yang akhirnya menyebabkan penghambatan rasa lapar dan peningkatan pengeluaran energi. Aktivasi MC4R oleh α -MSH berkontribusi pada penghambatan pusat rasa lapar di otak, yang menghasilkan penurunan nafsu makan. Ini adalah mekanisme utama tubuh untuk menanggapi asupan makanan dan menjaga keseimbangan energi.

4. Peran α -MSH dalam Pengaturan Berat Badan



Gambar 4. Peran α -MSH dalam pengaturan berat badan

Gambar ini mengilustrasikan keterlibatan jalur leptin–melanokortin dalam mengatur keseimbangan energi dan perilaku makan melalui sistem saraf pusat. Salah satu titik kunci dari jalur ini adalah reseptor melanokortin-4 (MC4R), yang memainkan peran vital dalam mekanisme regulasi nafsu makan dan pengendalian berat badan.

Leptin adalah hormon adipokin yang dilepaskan oleh jaringan lemak dan berfungsi memberi sinyal ke otak mengenai status cadangan energi tubuh. Leptin berikatan dengan reseptor leptin (LepR) yang terletak pada neuron POMC di nukleus arcuatus (ARC) dari hipotalamus. Aktivasi neuron ini menstimulasi ekspresi α -MSH, suatu agonis endogen dari reseptor MC4R yang terletak di nukleus paraventrikular (PVN). Aktivasi MC4R menghasilkan efek anoreksigenik, yaitu penekanan nafsu makan dan peningkatan pengeluaran energi.¹⁶

Mutasi atau polimorfisme genetik pada MC4R dapat menyebabkan disfungsi jalur ini, yang ditandai dengan gangguan transmisi sinyal kenyang, peningkatan asupan makanan (hiperfagia), dan peningkatan risiko obesitas. MC4R diketahui sebagai gen penyebab paling umum dari obesitas monogenik, dan mutasi heterozigot pada gen ini ditemukan pada sekitar 2–6% individu dengan obesitas berat pada masa kanak-kanak.^{17,18} Individu dengan defisiensi MC4R memiliki fenotipe obesitas yang khas, dengan peningkatan massa lemak, nafsu makan yang tinggi, dan respon yang buruk terhadap regulasi energi oleh leptin.

Lebih lanjut, interaksi antara mikrobiota usus dan sistem saraf enterik (ENS) juga ditunjukkan dalam gambar. Mikrobiota menghasilkan metabolit seperti SCFA (short-chain fatty acids) yang memengaruhi aktivitas neuron hipotalamus serta modulasi stres dan peradangan. Disbiosis mikrobiota dapat menyebabkan peningkatan aktivasi imun bawaan melalui makrofag M1, yang menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β . Keadaan inflamasi kronik ini telah terbukti mengganggu sensitivitas leptin dan memperburuk sinyal anoreksigenik di hipotalamus, termasuk jalur yang melibatkan MC4R.¹⁹

Dengan demikian, baik faktor genetik (mutasi MC4R) maupun faktor lingkungan (mikrobiota usus dan inflamasi) berperan penting dalam menentukan efisiensi fungsi jalur melanokortin. Pemahaman mengenai peran MC4R dalam regulasi nafsu makan dan energi menempatkan gen ini sebagai target potensial dalam terapi obesitas, terutama pada kasus yang menunjukkan resistensi terhadap intervensi gaya hidup konvensional.

α -MSH, melalui interaksinya dengan MC4R, memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan berat badan. Ketika tubuh mengandung cukup energi, produksi α -MSH meningkat dan berfungsi untuk mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi, yang berujung pada pengaturan berat badan yang stabil.

- **Hormon Leptin dan α -MSH** : Selain α -MSH, hormon leptin yang diproduksi oleh sel-sel lemak juga berperan dalam mengatur nafsu makan. Leptin berfungsi untuk memberi sinyal ke otak bahwa tubuh sudah cukup mendapatkan kalori, yang meningkatkan sekresi α -MSH, yang pada gilirannya mengikat MC4R dan mengurangi nafsu makan.
- **Keterkaitan dengan Obesitas** : Ketidakseimbangan atau gangguan pada sistem ini, seperti disfungsi MC4R atau produksi α -MSH yang abnormal, dapat menyebabkan masalah dalam pengaturan nafsu makan dan energi. Hal ini bisa mengarah pada obesitas atau kesulitan dalam menurunkan berat badan, karena tubuh tidak dapat mengatur rasa lapar dan pembakaran energi dengan baik.

5. Mutasi pada Gen MC4R dan Dampaknya

- **Polimorfisme Gen MC4R** : Variasi genetik pada gen MC4R (seperti polimorfisme rs2229616) dapat menyebabkan perubahan dalam fungsi reseptor MC4R, yang berujung pada gangguan dalam respons terhadap α -MSH. Misalnya, mutasi genetik MC4R bisa menyebabkan penurunan aktivitas reseptor MC4R, yang mengurangi efektivitas sinyal yang diberikan oleh α -MSH.
- **Penyebab Obesitas** : Individu yang memiliki mutasi atau variasi pada gen MC4R yang menyebabkan disfungsi reseptor ini dapat mengalami obesitas karena tubuh mereka tidak dapat merespons α -MSH dengan baik. Dengan kata lain, mereka

mungkin memiliki nafsu makan yang lebih besar dan pengeluaran energi yang lebih rendah, yang mengarah pada penimbunan lemak tubuh.

6. Pengaruh Terhadap Sistem Saraf Pusat dan Keseimbangan Energi²⁰

Hipotalamus adalah bagian utama dari otak yang mengatur keseimbangan energi tubuh, rasa lapar, serta suhu tubuh. Reseptor MC4R di hipotalamus memainkan peran utama dalam pengaturan nafsu makan dan pembakaran kalori. Ketika α -MSH mengikat MC4R, sinyal ini menekan rasa lapar dan meningkatkan pembakaran energi.

Reseptor MC4R di hipotalamus berinteraksi dengan beberapa pusat rasa lapar, termasuk pusat yang mengontrol nafsu makan dan kenyang. Pengikatan α -MSH ke MC4R membantu menurunkan sinyal yang mengarah pada rasa lapar.

2.3.2. Polimorfisme MC4R dengan Obesitas

Mutasi pada gen MC4R adalah penyebab tersering obesitas monogenik pada manusia. Sejak pertama kali ditemukan pada tahun 1998, berbagai varian MC4R telah diidentifikasi, termasuk mutasi kehilangan fungsi yang menyebabkan gangguan sinyal kenyang dan meningkatkan asupan makan. Adanya studi tersebut menunjukkan bahwa carrier mutasi MC4R membawa risiko obesitas yang lebih tinggi serta onset obesitas yang lebih awal.¹²

Prevalensi mutasi MC4R tampaknya bervariasi tergantung pada asal etnis, tingkat keparahan obesitas, dan usia onset obesitas. Hingga 6% pasien obesitas morbid awal di Kaukasia Inggris ditemukan memiliki mutasi MC4R dan berkoresponden dengan kasus obesitas berat, 1-6%. Mekanisme bagaimana mutasi MC4R menyebabkan obesitas dapat dijelaskan melalui beberapa jalur :

a. Gangguan Signaling Melanocortin

- MC4R adalah reseptor yang berikatan dengan α -MSH (α -Melanocyte Stimulating Hormone), suatu neuropeptida anorexigenic yang dihasilkan dari pemrosesan POMC (Pro-opiomelanocortin).
- Mutasi loss-of-function pada MC4R menyebabkan gangguan pengikatan α -MSH atau transmisi sinyal intraseluler.
- Hal ini mengakibatkan berkurangnya efek anorexigenic (penekan nafsu makan) dari sistem melanocortin.

b. Perubahan Fungsi Reseptor :

1. Defek Trafficking Reseptor :

Beberapa mutasi menyebabkan retensi MC4R di retikulum endoplasma, dimana mengurangi jumlah reseptor yang mencapai permukaan sel dan mengakibatkan penurunan respon terhadap α -MSH.

2. Gangguan Pengikatan Ligan :

Mutasi pada domain pengikatan ligan menurunkan afinitas reseptor terhadap α -MSH dan mengurangi aktivasi jalur cAMP yang diperlukan untuk efek anorexigenic.

3. Gangguan Signaling Intraseluler :

Mutasi dapat mempengaruhi coupling dengan protein G, mengganggu aktivasi adenylyl cyclase dan produksi cAMP serta menurunkan fosforilasi protein target downstream.

c. Dampak Fisiologis :

1. Peningkatan Asupan Makanan :

Hal ini terjadi karena berkurangnya sinyal kenyang, disertai dengan gangguan regulasi porsi makan sehingga terjadi peningkatan preferensi makanan tinggi kalori.

2. Gangguan Metabolisme Energi :

Gangguan metabolisme energi terjadi akibat penurunan thermogenesis, gangguan oksidasi lemak, serta penurunan pengeluaran energi basal.

3. Perubahan Komposisi Tubuh :

Terjadi perubahan komposisi tubuh berupa peningkatan massa lemak, perubahan distribusi lemak tubuh dan juga terjadi gangguan perkembangan massa otot yang cenderung menurun atau terhambat.

d. Variasi Fenotipik :

Penetrasi mutasi MC4R bervariasi antar individu, menyebabkan manifestasi klinis yang dapat berbeda tergantung pada :

1. Jenis mutasi (missense, nonsense, frameshift)
2. Lokasi mutasi pada protein
3. Pengaruh faktor lingkungan
4. Interaksi dengan gen-gen lain.

2.3.3. Gen MC4R dan Biomarker Metabolik^{1,21}

MC4R memiliki peran penting dalam regulasi metabolisme, dan mutasinya berhubungan dengan berbagai perubahan biomarker metabolik. Berikut adalah hubungan gen MC4R dengan berbagai biomarker metabolik :

a. **Profil Lipid**

1. Kadar Trigliserida

Mutasi MC4R berkaitan dengan peningkatan kadar trigliserida serum, dimana terjadi gangguan *clearance* trigliserida dan peningkatan sintesis trigliserida hepatik.

2. Kolesterol

Terjadi peningkatan kadar LDL (Low-Density Lipoprotein) dan penurunan kadar HDL (High-Density Lipoprotein) yang menyebabkan risiko tinggi terjadinya dislipidemia.

3. Asam Lemak Bebas

Peningkatan kadar asam lemak bebas plasma yang menyebabkan terjadinya gangguan regulasi lipolysis dan peningkatan risiko resistensi insulin.

b. **Parameter Glukosa**

1. Glukosa Darah

Mutasi gen MC4R menyebabkan peningkatan glukosa puasa, gangguan toleransi glukosa, menyebabkan risiko tinggi terjadinya Diabetes Mellitus tipe 2.

2. Insulin

Peningkatan kadar insulin dalam darah (Hiperinsulinemia), penurunan sensitivitas insulin, dan peningkatan resistensi insulin dapat terjadi dengan adanya mutasi gen MC4R.

3. HbA1c

HbA1c cenderung meningkat pada carrier mutasi MC4R, sehingga dapat menjadi indikator kontrol glukosa jangka panjang dan marker risiko komplikasi metabolik.

c. Hormon dan Adipokin

1. Leptin

Peningkatan kadar leptin serum dan resistensi leptin dapat terjadi yang menyebabkan gangguan *signaling satiety*.

2. Adiponektin

Berbanding terbalik dengan Leptin, mutasi gen MC4R menyebabkan penurunan kadar adiponectin yang setara dengan terjadinya gangguan sensitivitas insulin sehingga meningkatkan risiko sindrom metabolik.

3. Ghrelin

Mutasi gen MC4R menyebabkan gangguan regulasi ghrelin dan berakibat perubahan pola nafsu makan dan ketidakseimbangan energi.

d. Marker Inflamasi

1. C-Reactive Protein (CRP)

Peningkatan kadar C-Reactive Protein yang menindikasikan terjadi inflamasi sistemik dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.

2. Sitokin Pro-inflamasi

Marker inflamasi yang mengalami perubahan yaitu sitokin pro-inflamasi dimana terjadi peningkatan TNF- α , peningkatan Interleukin-6, mengakibatkan aktivasi jalur inflamasi kronis

2.3.4 Polimorfisme Gen MC4R (rs2229616)

Gen melanocortin-4 receptor (MC4R) merupakan salah satu gen kunci dalam regulasi homeostasis energi, pengaturan nafsu makan, dan kontrol berat badan. Gen ini mengode reseptor G-protein yang berlokasi terutama di nukleus paraventricular hipotalamus dan berperan dalam jalur melanokortin, yaitu sistem neuroendokrin yang mengintegrasikan sinyal kenyang, status energi, dan respons metabolik. Aktivasi MC4R oleh agonis endogen seperti α -melanocyte-stimulating hormone (α MSH) menurunkan asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi, sedangkan hambatan terhadap reseptor ini dapat memicu hiperfagia dan peningkatan berat badan. Karena perannya yang sentral, MC4R menjadi salah satu gen yang paling banyak diteliti dalam konteks obesitas poligenik maupun monogenik.

Salah satu polimorfisme nonsinonim yang paling relevan secara klinis pada gen MC4R adalah rs2229616, yang menyebabkan substitusi asam amino Valine menjadi Isoleucine pada posisi 103 (V103I). Varian ini terdiri atas dua alel utama, yaitu alel C (Val103) sebagai alel umum dan alel T (Ile103) sebagai alel minor. Berbeda dari banyak

mutasi MC4R lain yang bersifat patogenik dan menyebabkan obesitas monogenik, rs2229616 merupakan varian umum (common variant) dengan efek biologis yang relatif ringan namun konsisten pada populasi besar. Menariknya, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa alel T (Ile103) justru memiliki efek protektif terhadap obesitas, menjadikannya salah satu varian MC4R yang memberikan kontribusi positif terhadap regulasi energi.

Secara struktural, substitusi Val103Ile tidak menyebabkan perubahan besar pada konformasi reseptor, tetapi beberapa studi fungsional menunjukkan bahwa varian Ile103 dapat meningkatkan sensitivitas MC4R terhadap agonis melanokortin. Peningkatan sensitivitas ini berpotensi memperkuat sinyal anoreksigenik, sehingga mendukung pengaturan nafsu makan yang lebih efisien. Meskipun perubahan aktivitas reseptor tidak bersifat drastis, efek kumulatifnya pada populasi besar dapat terlihat dalam bentuk penurunan risiko obesitas dan profil metabolik yang lebih baik. Hal ini sejalan dengan konsep bahwa banyak varian genetik dengan efek kecil (low-effect variants) dapat berkontribusi signifikan terhadap fenotipe kompleks seperti obesitas ketika dianalisis pada skala populasi.

Efek Alel T pada Polimorfisme MC4R rs2229616 :

Secara epidemiologis, alel T rs2229616 telah dikaitkan dengan berbagai indikator adipositas, termasuk indeks massa tubuh (BMI), lingkar pinggang, dan risiko overweight maupun obesitas. Meta-analisis berskala besar menunjukkan bahwa pembawa alel T memiliki BMI lebih rendah dibandingkan individu dengan genotipe homozigot C. Selain itu, alel T juga berhubungan dengan penurunan risiko obesitas, penurunan lingkar pinggang, serta profil metabolik yang lebih baik, termasuk kadar glukosa dan lipid yang lebih menguntungkan. Efek protektif ini tampak konsisten pada berbagai kelompok usia dan jenis kelamin, menunjukkan bahwa varian ini memiliki stabilitas biologis yang cukup tinggi.

Frekuensi alel T bervariasi antar etnis, dengan prevalensi lebih tinggi pada populasi Eropa (sekitar 2–4%) dibandingkan Asia Timur dan Afrika yang memiliki frekuensi lebih rendah. Meskipun demikian, arah asosiasi alel T tetap konsisten di berbagai populasi, yaitu bersifat protektif terhadap obesitas. Perbedaan antar etnis lebih banyak berkaitan dengan variasi frekuensi alel dan kekuatan efek, bukan perubahan arah efek genetik. Hal ini menunjukkan bahwa rs2229616 merupakan varian yang relatif stabil secara evolusioner dan tidak menunjukkan interaksi genetik yang berlawanan pada populasi berbeda.

Selain faktor genetik, efek alel T juga dipengaruhi oleh interaksi dengan lingkungan. Lingkungan obesogenik misalnya pola makan tinggi energi, aktivitas fisik rendah, dan urbanisasi cepat dapat mengurangi tampilan efek protektif varian ini. Efek protektifnya dapat menjadi kurang terlihat ketika tekanan lingkungan sangat kuat. Konsep ini sejalan dengan pemahaman bahwa obesitas merupakan kondisi multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara genetik dan lingkungan.

Secara keseluruhan, alel T MC4R rs2229616 (V103I) merupakan varian protektif yang memberikan kontribusi penting dalam pemahaman mekanisme genetik obesitas poligenik. Varian ini tidak hanya relevan dalam konteks penelitian genetik, tetapi juga memiliki implikasi dalam pengembangan pendekatan personalisasi dalam

pencegahan dan manajemen obesitas. Dengan memahami bagaimana varian protektif seperti alel T bekerja, penelitian di masa depan dapat mengidentifikasi jalur biologis yang dapat ditargetkan untuk intervensi terapeutik, termasuk pengembangan agonis MC4R yang lebih efektif.

Gen MC4R (melanocortin-4 receptor) mengode reseptor G-protein yang berperan penting dalam:

- Regulasi nafsu makan
- Pengeluaran energi
- Homeostasis berat badan

Mutasi patogenik MC4R merupakan penyebab tersering obesitas monogenik, tetapi polimorfisme umum (common variants) seperti rs2229616 juga berkontribusi terhadap variasi BMI dan risiko obesitas pada populasi umum.

Efek Alel C pada Polimorfisme MC4R rs2229616 :

Secara biologis, alel C menghasilkan bentuk reseptor MC4R dengan asam amino Valine pada posisi 103. Meskipun substitusi Valine ke Isoleucine tidak menyebabkan perubahan besar pada struktur reseptor, sejumlah studi menunjukkan bahwa reseptor dengan Val103 memiliki sensitivitas yang sedikit lebih rendah terhadap agonis melanokortin dibandingkan reseptor Ile103. Penurunan sensitivitas ini tidak bersifat patogenik, tetapi dapat berkontribusi pada regulasi nafsu makan yang kurang efisien, sehingga meningkatkan kerentanan terhadap peningkatan berat badan dalam kondisi lingkungan obesogenik.

Secara epidemiologis, alel C telah dikaitkan dengan risiko obesitas yang lebih tinggi dibandingkan alel T. Meta-analisis berskala besar menunjukkan bahwa individu dengan genotipe homozigot C (CC) memiliki BMI lebih tinggi, lingkar pinggang lebih besar, dan risiko overweight maupun obesitas yang lebih tinggi dibandingkan pembawa alel T. Efek ini bersifat konsisten pada berbagai kelompok usia dan jenis kelamin, menunjukkan bahwa alel C merupakan faktor predisposisi yang stabil dalam populasi. Selain itu, beberapa studi melaporkan bahwa alel C berhubungan dengan profil metabolik yang kurang menguntungkan, termasuk kadar glukosa puasa yang lebih tinggi dan kecenderungan resistensi insulin, meskipun temuan ini tidak selalu konsisten di semua populasi.

Frekuensi alel C bervariasi antar etnis, tetapi secara umum merupakan alel mayor di hampir semua populasi. Pada populasi Eropa, frekuensi alel C mencapai lebih dari 95%, sedangkan pada populasi Asia dan Afrika frekuensinya bahkan lebih tinggi. Variasi frekuensi ini menjelaskan mengapa efek protektif alel T lebih sulit terdeteksi pada populasi dengan frekuensi alel T yang sangat rendah. Namun demikian, arah asosiasi alel C tetap konsisten di berbagai etnis, yaitu berhubungan dengan risiko obesitas yang lebih tinggi dibandingkan alel T.

Interaksi antara alel C dan faktor lingkungan juga memainkan peran penting dalam manifestasi fenotipiknya. Lingkungan obesogenik—misalnya pola makan tinggi energi, aktivitas fisik rendah, dan urbanisasi cepat—dapat memperkuat efek predisposisi alel C terhadap obesitas. Dengan kata lain, alel C tidak menyebabkan obesitas secara langsung, tetapi meningkatkan kerentanan individu terhadap pengaruh lingkungan yang tidak sehat. Hal ini sejalan dengan konsep bahwa obesitas merupakan kondisi

multifaktorial yang dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan.

Secara keseluruhan, alel C MC4R rs2229616 (Val103) dapat dipandang sebagai alel yang berhubungan dengan risiko obesitas yang lebih tinggi dibandingkan alel T. Meskipun tidak bersifat patogenik, alel ini berkontribusi terhadap variasi individu dalam regulasi energi dan predisposisi terhadap peningkatan berat badan. Pemahaman mengenai peran alel C penting dalam konteks penelitian genetik obesitas, terutama dalam upaya mengidentifikasi kelompok populasi yang lebih rentan serta mengembangkan strategi pencegahan dan intervensi yang lebih personal.

Perbedaan Alel T dan Alel C :

Alel C pada polimorfisme rs2229616 lebih sering dikaitkan dengan fungsi reseptor MC4R yang kurang efisien, yang menyebabkan gangguan dalam pengaturan rasa lapar dan pengeluaran energi, sehingga meningkatkan risiko obesitas.

Sebaliknya, Alel T pada polimorfisme rs2229616 mengarah pada reseptor yang berfungsi lebih baik, yang membantu tubuh mengelola nafsu makan dan pengeluaran energi lebih efektif, sehingga mengurangi kemungkinan obesitas.