

RESISTENSI INSULIN PADA REMAJA PUTRI STUNTED OBESITY DI PEDESAAN BANGSRI KABUPATEN JEPARA

Nita Hasna Luthfiah, M Sulchan^{*}

Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Jln. Prof. H. Soedarto, SH., Semarang, Telp (024) 8453708, Email : gizifk@undip.ac.id

ABSTRACT

Background: Stunted is a chronic nutrition problem which is caused by low nutrition intake for long term. This problem cause stunted people has some metabolic changes which make stunted people turn obese easily. Obesity among adolescents for long term can cause metabolic disorder such as insulin resistance and diabetes mellitus type 2. Glucose intolerance is one of it's early sign. HbA1c can be used as a tool for identifying diabetes and someone that has risk to get diabetes due to insulin resistance. This study aimed to determine the difference HbA1c level between stunted obesity and stunted non obesity.

Method: Screening was done to 1002 adolescent at SMP and MTS Bangsri rural Jepara. Observational research with case control design was done to stunted adolescents. There are two groups which were case group is 20 stunted obesity and control group 20 stunted non obesity female adolescents. The measurement was done: height measurement, weight measurement, and waist measurement. The data analysis was using independent t-test.

Result: Average HbA1c level female adolescent stunted obesity is 5,2% and non stunted obesity 5,1%. Two person (10%) from case group have moderate glycaemic control.

Conclusion: Obesity is higher in stunted female adolescents than non stunted ones. HbA1c level stunted obesity female adolescents is higher than non stunted obesity.

Key words: stunted, obesity, insulin resistance, HbA1c , female adolescents, rural

ABSTRAK

Latar belakang: Stunted adalah masalah kurang gizi kronis akibat kurangnya asupan gizi dalam jangka waktu lama. Kondisi ini menyebabkan beberapa perubahan metabolismik sehingga remaja stunted cenderung mengalami obesitas. Obesitas pada remaja dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan metabolismik termasuk resistensi insulin dan diabetes mellitus tipe 2. Intoleransi glukosa ialah salah satu tanda awal. HbA1c digunakan sebagai alat identifikasi adanya intoleransi glukosa akibat resistensi insulin.

Metode: Skrining dilakukan pada 1002 remaja putri di SMP dan MTS Desa Bangsri Kabupaten Jepara. Penelitian observasional dengan desain case control. Kelompok kasus yaitu 20 remaja putri stunted obesity, dan kelompok kontrol 20 remaja putri stunted non obesity. Dilakukan pengukuran tinggi badan, berat badan,, lingkar pinggang kadar dan HbA1c. Analisis data menggunakan independent t-test.

Hasil: Rata-rata kadar HbA1c remaja putri stunted obesity 5,2% dan non stunted obesity 5,1%. Dua orang (10%) dari kelompok kasus memiliki kontrol glikemik sedang.

Simpulan: Angka kejadian obesitas lebih tinggi pada pada remaja putri stunted dibandingkan dengan non-stunted. Kadar HbA1c remaja putri stunted obesity lebih tinggi dari non stunted obesity.

Kata kunci: stunted, obesity, resistensi insulin, HbA1c, remaja putri , pedesaan

PENDAHULUAN

Stunted adalah masalah kurang gizi kronis yang disebabkan oleh kurangnya asupan dalam jangka waktu lama akibat pemberian makanan tidak sesuai dengan kebutuhan gizi. Angka penderita stunted termasuk tinggi di Indonesia. Berdasarkan hasil RISKESDAS 2013, diketahui prevalensi stunted nasional mencapai 37,2 persen dan meningkat dari tahun 2010 (35,6%) dan 2007 (36,8%). Prevalensi stunted di Indonesia lebih tinggi daripada negara-negara lain di Asia Tenggara, seperti Myanmar (35%), Vietnam (23%), dan Thailand (16%)¹.

Kondisi undernutrition pada anak stunted menyebabkan adanya beberapa perubahan

metabolik sehingga anak stunted cenderung mengalami peningkatan lemak tubuh, dan penurunan oksidasi lemak. Pada kondisi stunted juga terjadi perubahan hormonal peningkatan kadar kortisol dan menurunnya IGF-1 sehingga menyebabkan penurunan massa otot, gangguan pertumbuhan linear serta gangguan lipolisis dan oksidasi lemak. Ketika perubahan hormonal ini terjadi dan disertai dengan asupan tinggi lemak dan karbohidrat, dan penurunan aktivitas fisik, menyebabkan individu stunted mengalami obesitas².

Pada studi epidemiologik, anak-anak dan remaja yang tinggal di pedesaan memiliki resiko yang lebih tinggi mengalami retardasi dan

^{*}Penulis Penanggungjawab

overweight. Hal ini berkaitan dengan faktor status gizi ibu hamil, dan faktor sosial ekonomi yang dapat menyebabkan anak *stunted* dan *overweight*. Hasil penelitian dari studi longitudinal yang membandingkan antara wanita *stunted* dan normal menunjukkan bahwa wanita *stunted* lebih rentan terhadap penambahan berat badan dan akumulasi lemak abdominal. Wanita *stunted* juga lebih mengalami penurunan energi ekspenditur dibanding wanita normal. Pada suatu penelitian juga menunjukkan bahwa wanita dewasa dengan ukuran tubuh pendek memiliki resiko tinggi terhadap perubahan profil lemak, resistensi insulin dan obesitas abdominal^{3,4}.

Masa remaja merupakan proses pematangan sistem reproduksi dan perubahan fisik menuju dewasa. Pada masa ini terjadi peningkatan resiko terjadinya obesitas, karena adanya perubahan pada komposisi tubuh, sensitivitas insulin, perilaku dan aktivitas makan, dan psikologis. Remaja putri memiliki persentase akumulasi lemak yang lebih banyak dibandingkan remaja putra ditambah dengan tingkat aktivitas fisik yang rendah, karena itu remaja putri memiliki resiko obesitas yang tinggi. Obesitas abdominal memiliki resiko yang lebih kuat untuk mengalami resistensi insulin⁵.

Resistensi insulin adalah masalah gangguan metabolismik dimana menurunnya kemampuan insulin untuk menstimulasi penggunaan glukosa di otot skeletal dan jaringan adiposa, serta menurunnya kemampuan untuk menekan produksi glukosa hepatis. Beberapa tanda-tanda gangguan yang berhubungan dengan resistensi insulin yaitu inflamasi, peningkatan fibrinolisis, disfungsi endotelial, dan aterosklerosis yang dapat muncul pada obesitas sejak dini⁶. Penelitian telah menunjukkan bahwa remaja dengan resistensi insulin memiliki resiko tinggi untuk mengalami sindrom metabolismik, penyakit jantung, dan diabetes tipe 2 kedepannya⁷. Intoleransi glukosa ialah salah satu tanda awal resistensi insulin. Hemoglobin A1c (HbA1c) dapat digunakan sebagai alat untuk identifikasi diabetes dan pasien yang berisiko diabetes akibat resistensi insulin^{8,9}.

Berdasarkan latar belakang tersebut, dilakukan penelitian terkait hubungan kejadian *stunted obesity* remaja putri dengan resistensi insulin. Tujuan dari penelitian ini adalah mendeskripsikan angka kejadian *stunted obesity* remaja putri di pedesaan Bangsri Jepara dan mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar HbA1c antara *stunted obesity* dan *stunted non obesity*.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control*. Pemilihan subyek penelitian menggunakan *multistage random sampling*. Subyek penelitian ini adalah remaja putri *stunted obesity* yang bersekolah di SMP 1 Bangsri, MTS Choliliyah, dan MTS Hasyim Asy'ari pedesaan Bangsri Kabupaten Jepara. Terdapat dua kelompok yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus yaitu remaja putri *stunted obesity* yang memenuhi kriteria inklusi memiliki indeks z-score TB/U<-2SD, IMT 23 kg/m² atau WHtR ≥ 0.45. Sedangkan kelompok kontrol yaitu remaja putri *stunted non-obesity* yang memenuhi kriteria inklusi Memiliki indeks z-score TB/U<-2SD, IMT 18,5 – 22,9 kg/m² atau WHtR < 0.45. Kedua kelompok sampel ini telah menyatakan kesediaannya menjadi subyek penelitian dibuktikan dengan telah tanda tangan di *informed consent*. Kriteria eksklusi dari kedua kelompok ialah subyek yang meninggal, tidak diijinkan oleh pihak wali dan subyek yang mengundurkan diri dari penelitian.

Jumlah sampel dihitung menggunakan rumus besar sampel pada dua kelompok penelitian *case control*. Berdasarkan hasil perhitungan, didapat jumlah besar sampel minimal untuk kasus sebanyak 18 orang. Karena perbandingan antara sampel kasus dengan kontrol ialah 1:1, maka besar sampel minimal untuk kontrol juga berjumlah 18 orang. Untuk menghindari *drop out* ditambahkan 10% untuk masing-masing kelompok sehingga menjadi 20 untuk kelompok kasus dan 20 untuk kelompok kontrol.

Variabel bebas ialah *obesitas* dan variabel terikat ialah resistensi insulin. Obesitas pada penelitian ini meliputi pra-obesitas (IMT ≥ 23 kg/m²) dan obesitas (IMT ≥ 25 kg/m²). Sedangkan pra obesitas abdominal dan obesitas abdominal ditetapkan melalui WHtR 0.45-0.49 dan ≥ 0.5¹⁰. Resistensi insulin diketahui melalui pengecekan kontrol glikemik dari penilaian kadar HbA1c yang menggambarkan rata-rata kadar glukosa plasma selama 8-12 minggu yang lalu. Pengukuran menggunakan HPLC (High Performance Liquid Chromatography). Termasuk kategori kontrol glikemik baik jika HbA1c <5,7%, kontrol glikemik sedang jika HbA1c 5,7-6,4% dan kontrol glikemik buruk apabila kadar HbA1c > 6,4%^{9,11}.

Tahapan dalam penelitian yaitu skrining, pengambilan darah, uji laboratorium, analisis data, dan pembuatan laporan. Data yang dikumpulkan yaitu data identitas, data antropometri, dan data biokimia. Data identitas berupa nama, tanggal lahir, jenis kelamin, dan alamat yang diperoleh dari pengisian formulir. Data antropometri meliputi

tinggi badan, berat badan, dan lingkar pinggang. Pengukuran tinggi badan menggunakan mikrotoa. Mikrotoa dipasang di dinding yang lurus dan lantai yang datar/rata. Subyek diukur dalam posisi berdiri tegak, pandangan lurus kedepan, bagian belakang badan menempel tembok dan tanpa alas kaki. Pengukuran berat badan menggunakan timbangan digital. Subyek diukur dalam posisi berdiri tegak, pandangan lurus kedepan, kedua tangan di sisi samping badan dan tanpa alas kaki. Pengukuran lingkar pinggang menggunakan pita pengukur *metline*. *Metline* dilingkarkan pada subyek di bagian tengah antara tulang pelvis iliaca dan costa paling akhir dalam kondisi menghembuskan nafas¹². Data biokimia berupa kadar HbA1c yang didapatkan melalui tes lab.

Analisis univariat dilakukan untuk memperoleh gambaran setiap variabel, distribusi frekuensi dari masing-masing variabel. Analisis bivariat bertujuan untuk melihat perbedaan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan menggunakan uji *Independent t test*.

HASIL

Berdasarkan hasil data skrining yang telah dilakukan terhadap 1002 remaja putri di SMP dan MTS Kecamatan Bangsri Kabupaten Jepara, diketahui kejadian obesitas mencapai 33.13%, sedangkan kejadian obesitas pada remaja putri *stunted* mencapai 34.62%.

Tabel 1. Gambaran Status Gizi Remaja Putri di SMP dan MTS Kecamatan Bangsri Kabupaten Jepara

Status Gizi	Stunted (n=234)	Non-stunted (n=768)
Normal	167 (71.73%)	565 (73.58%)
Pra-obes abdominal	41 (17.52%)	135 (17.57%)
Obes Abdominal	26 (11.11%)	68 (8.85%)
Total	234 (100%)	768 (100%)
<i>Underweight</i>	146 (62.39%)	297 (38.69%)
Normal	74 (31.62%)	423 (55.07%)
Pra-obes General	9 (3.85%)	22 (2.86%)
Obes General	5 (2.14%)	26 (3.38%)
Total	234 (100%)	768 (100%)

Berdasarkan data pada tabel 1, diketahui bahwa remaja putri yang mengalami *stunted* mencapai 234 orang (23.35%) dan yang tidak mengalami *stunted* sebesar 768 orang (76.65%). Dari 234 orang remaja putri *stunted*, 81 orang diantaranya (34.62%) mengalami obesitas dengan rincian pra-obesitas abdominal sebanyak 41 orang (17.52%), obesitas abdominal sebanyak 26 orang

(11.11%), pra-obesitas general sebanyak 9 orang (3.85%), dan obesitas general sebanyak 5 orang (2.14%). Sedangkan pada remaja putri yang tidak mengalami *stunted*, 565 orang (73.58%) memiliki status gizi normal berdasarkan IMT dan sebanyak 423 orang (55.07%) normal berdasarkan rasio lingkar pinggang terhadap tinggi badan.

Tabel 2. Rerata dan Median Hasil pengukuran

	<i>Stunted Obesity</i> (n=20)		<i>Stunted non Obesity</i> (n=20)	
	Rerata	Median	Rerata	Median
Tinggi Badan (cm)	142.9±4.02	143.8 (135, 148)	141.65±3.77	142.9 (133.8,147.6)
Z-score TB/U	- 2.52±0.48	-2.3 (-3.47,-2.01)	-2.67±0.5	-2.62 (-3.8,-2.03)
Lingkar Pinggang (cm)	70.07±3.89	71 (64,76)	61.68±3.41	62.25 (55,68)
Berat Badan (kg)	45.78±5.94	45.95 (38,62.5)	39.22±3.21	39.45 (35,46.3)
IMT (kg/m ²)	22.41±2.39	22.03 (18.25,29.24)	19.5±0.95	19.35 (18,22.11)
WHtR	0.49±0.02	0.5 (0.45,0.53)	0.42±0.02	0.43 (0.38,0.44)
HbA1c	5.27±0.28	5.25 (4.8,5.8)	5.11±0.18	5.10 (4.7,5.4)

Berdasarkan data pada tabel 2, diketahui bahwa hasil rerata dan median lingkar pinggang, berat badan, IMT, WHtR, dan HbA1c pada

kelompok *stunted obesity* mempunyai nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan *stunted non obesity*.

Tabel 3. Status Obesitas Kelompok Kasus

Status Obesitas	n (%)
Pra-obes abdominal	7 (35%)
Obes abdominal	13 (65%)
Total	20 (100%)
Pra-obes general	4 (20%)
Obes general	2 (10%)
Total	6 (30%)

Berdasarkan data pada tabel 3, diketahui bahwa seluruh remaja *stunted obesity* mengalami obesitas abdominal. Remaja *stunted* yang mengalami pra-obesitas abdominal sebanyak 7 orang (35%) sedangkan yang mengalami obesitas abdominal sebanyak 13 orang (65%). Berdasarkan

IMT, terdapat beberapa remaja pra-obesitas abdominal atau obesitas abdominal yang juga termasuk kategori pra-obesitas general atau obesitas general, yaitu sebanyak 4 orang (20%) mengalami pra-obesitas general dan 2 orang (10%) mengalami obesitas general.

Tabel 4. Kadar HbA1c

Hasil	Stunted Obesity (n=20)	Stunted non Obesity (n=20)
<5,7 %	18 (90%)	20 (100%)
5,7 – 6,4%	2 (10%)	0
>6,4%	0	0
Total	20 (100%)	20 (100%)

Hasil pengukuran kadar HbA1c pada kedua kelompok tidak ada yang mencapai > 6,4%. Pada kelompok *stunted obesity*, terdapat 2 orang (10%) yang memiliki kadar HbA1c 5,8%. Pengolahan data statistik menggunakan uji *Independent t test* untuk mengetahui apakah ada perbedaan kadar HbA1c antara remaja putri *stunted obesity* dan *non stunted obesity*. Nilai *t equal variance not assumed* sebesar 2,211 dengan *Sig. (2-tailed)* adalah 0,034 atau lebih kecil dari 0,05 yang berarti ada perbedaan kadar HbA1c antara remaja putri *stunted obesity* dan *non stunted obesity*.

PEMBAHASAN

Obesitas ialah peningkatan berat badan melebihi batas kebutuhan skeletal dan fisik karena akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh¹³. Hasil skrining yang dilakukan pada 1002 remaja putri SMP/MTS Bangsri Jepara, didapat kejadian obesitas pada remaja putri di SMP dan MTS Kecamatan Bangsri Kabupaten Jepara sebesar 33.13%, sedangkan pada remaja putri *stunted*, angka obesitas sebesar 34.62%. Kejadian obesitas lebih tinggi pada remaja putri *stunted* dibandingkan kelompok *non stunted*. Berdasarkan hipotesis *thrifty gene*, disebutkan bahwa anak *stunted* memiliki perubahan komposisi tubuh dan penyimpanan lemak yang dapat mempengaruhi adipositas berlebihan dan distribusi lemak abdominal. Hal ini dikarenakan adanya penurunan metabolisme oksidasi lemak. Penurunan metabolisme yang

terjadi pada anak *stunted* ini menjadikan tubuh untuk selalu beradaptasi dengan cara meminimalisir kebutuhan energi dalam keadaan kalori rendah sehingga tubuh tetap dapat beraktifitas walaupun tidak seaktif anak normal. Namun, hal ini juga dapat mempercepat penambahan berat badan saat jumlah kalori yang dikonsumsi berlebihan, sehingga hal ini memicu terjadinya obesitas^{14,15,16}.

Obesitas dipercaya sebagai penyebab utama terjadinya resistensi insulin. Kelebihan lemak di bagian perut dapat menyebabkan inflamasi kronik pada tubuh dan dapat menyerang kapan saja tanpa adanya tanda dan gejala. Inflamasi ini juga berkontribusi pada berkembangnya resistensi insulin. Pada kondisi resistensi insulin, tubuh menghasilkan insulin namun tidak dapat digunakan secara efektif, sehingga glukosa tidak masuk dalam sel namun menumpuk di darah, hal ini dapat menyebabkan diabetes tipe 2 atau prediabetes¹⁷. Untuk mendeteksi adanya resistensi insulin pada seseorang, dapat menggunakan pengukuran HOMA IR (perbandingan kadar insulin puasa (μ U/ml) x gula darah puasa (mmol/L)/22.5)¹⁸, rasio lipoprotein (TG/HDL-C and TC/HDL-C)¹⁹, tes toleransi glukosa oral (OGTT), tes gula darah puasa dan tes HbA1c¹⁷. Tes HbA1c dipilih untuk digunakan karena dapat dilakukan kapan saja tanpa perlu puasa sebelumnya dan dapat menggambarkan kontrol glikemik dari rata-rata kadar glukosa darah selama 2-3 bulan^{19,20}.

Pengukuran kadar HbA1c yang dilakukan terhadap kedua kelompok menunjukkan rata-rata kadar HbA1c pada *stunted obesity* ialah 5,2% dan *stunted non obesity* 5,1%. Seluruh subyek kelompok *stunted non obesity* memiliki kadar HbA1c <5,7% yang menunjukkan kontrol glikemik baik. Pada kelompok *stunted obesity* terdapat 2 orang yang memiliki kadar HbA1c 5,8% yang menunjukkan kontrol glikemik sedang, sedangkan 18 orang lainnya memiliki kadar HbA1c <5,7% yang menunjukkan kontrol glikemik baik.

Individu dengan kontrol glikemik baik, berarti memiliki rata-rata kadar glukosa normal dan insulin yang berfungsi baik selama 2-3 bulan terakhir. Individu dengan kontrol glikemik sedang, berarti memiliki rata-rata kadar glukosa berlebih selama 2-3 bulan terakhir. Sedangkan kontrol glikemik buruk berarti rata-rata kadar glukosa sangat tinggi selama 2-3 bulan terakhir. Hal ini dapat terjadi karena adanya intoleransi glukosa akibat gangguan pada fungsi insulin¹⁹.

SIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar HbA1c antara kelompok *stunted obesity* dan *stunted non obesity*, dimana kadar HbA1c pada *stunted obesity* lebih tinggi dibanding *stunted non obesity*.

SARAN

Pada remaja obesitas perlu memantau kadar gula darah dan glikemik kontrolnya. Kadar glikemik kontrol dapat diperbaiki dengan aktivitas fisik dan penurunan berat badan.

DAFTAR PUSTAKA

- Riset Kesehatan Dasar Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. Jakarta
- Clemente APG, Santoz CD, Martins VJB, Albuqrque MP, Fachim MB, Sawaya AL. Lower waist circumference in mildly-stunted adolescents is associated with elevated insulin concentration. *J Pediatr*. 2014; 90(5):479-485
- Mohamed RS, Bernard JY, Ndzana AC, Pasquet P. Is overweight in *Stunted* Preschool Children in Cameroon Related to Reductions in Fat Oxidation, Resting Energy Expenditure and Physical Activity?. *Plos ONE*. 2012
- Santoz CD, Clemente APG, Martins VJB, Albuqrque MP, Sawaya AL. Adolescents with mild stunting show alteration in glucose and insulin metabolism. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2010
- Todd AS, Street SJ, Ziviani J, Byrne NM, Hills AP. Overweight and obese adolescent girls : the importance of promoting sensible eating and activity behaviors from the start of promoting sensible eating and activity behaviors from the start of adolescent period. *Int.J.Environ.Res.Public Health*. 2015
- Lopez CJ, et al. IRnesesearchl iantri crleesistance and its association with the components of the metabolic syndrome among obese children and adolescents. *BMC Public Health*. 2010
- Romualdo MCS, Nobrega FJ, Escrivao MAMS. Insulin resistance in obese children and adolescents. *Journal de pediatria*. 2014
- Onal ZE, Atasayan V, Gurbuz T, Hepkaya E, Nuhoglu C. Association of glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels with Iinsulin resistance in obese children. *African Health Sciences*. 2014; 4(3)
- Ginting EK, Aditiawati, Irfanuddin. Utility of hemoglobin A1c to screen for impaired glucose tolerance. *Pediatrica Indonesiana*. 2014; 4(54)
- Flora Bacopoulou, Vasiliki Efthymiou, Georgios Landis, Anastasios Rentoumis, George P Chrousos. Waist circumference, waist-to-hip ratio and waist-to-height ratio reference percentiles for abdominal obesity among Greek adolescents. *Bio Med Central Pediatric*. 2015;1-9.
- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010
- National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Anthropometry Procedural Manual. USA: Centers of Deseases Control (CDC). 2007 Jan.
- Infodatin. Pusat data dan informasi kementerian kesehatan RI. 2015
- Balg U, Belsare P, Watve M, Jog M. Can Thrifty Gene(s) or Predictive Fetal Programming for Thriftiness Lead to Obesity?. *Journal of Obesity Hinduwi Publishing Corporation*. 2011.
- Pomeroy E, Stock JT, Stanojevic S, Miranda J, Cole TJ, Well JCK. Stunting, Adiposity, and the Individual-Level “Dual Burden” among Urban lowland and Rural Highland Peruvian Children. *American journal of human biology*. 2014.
- Wilson HJ, Dickinson F, Hoffman DJ, Griffiths PL, Beglin B, Silva MIV. Fat free mass explains the relationship between stunting and energy expenditure in urban mexican maya children. *Annals of human biology*. 2012; 39(5): 432-439
- National Diabetes Information Clearinghouse. Insulin Resistance and Prediabetes. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. 2014.
- Geloneze B, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome – Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009
- Ray S, et al. Serum lipoprotein ratios as markers of insulin resistance: A study among non-diabetic acute coronary syndrome patients with impaired fasting glucose. *Indian J Med Res*. 2015
- WHO. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Organization. 2011.