BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kesehatan manusia dipengaruhi oleh banyak hal, seperti faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup. Salah satu cara penting untuk menilai kesehatan manusia adalah dengan melihat ukuran tubuh, seperti tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), dan lingkar perut. Pengukuran ini disebut pengukuran antropometri (WHO, 2024)

Pengukuran antropometri sering digunakan sebagai indikator status gizi seseorang. Hal ini sangat penting dalam memantau pertumbuhan dan perkembangan seseorang, terutama untuk mengidentifikasi kasus malnutrisi atau obesitas. Indikator seperti IMT sering digunakan untuk mengklasifikasikan seseorang ke dalam kategori berat badan ideal, *underweight*, *overweight*, atau obesitas (WHO, 1995). Menurut data dari Riskesdas 2018, prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 21,8%, yang menunjukkan bahwa pengukuran IMT sangat relevan dalam konteks kesehatan masyarakat (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Pengukuran lingkar perut dan rasio lingkar perut panggul (WHR) adalah metode yang digunakan dalam antropometri untuk memperkirakan distribusi lemak tubuh. Peningkatan lingkar perut dikaitkan dengan risiko penyakit kronis seperti penyakit jantung dan diabetes tipe 2, di mana lemak visceral yang berlebih menjadi salah satu faktor utama yang meningkatkan risiko tersebut (WHO, 2000).

Lingkar perut dapat digunakan untuk menentukan obesitas sentral dan komplikasi metabolik. Kriteria ukuran lingkar perut untuk etnis Asia Selatan yaitu kelompok laki-laki (> 90 cm), sedangkan kelompok perempuan (>80 cm) yang dapat dikatakan resiko komplikasi metabolik salah satunya dislipidemia. Hasil pengumpulan data diketahui bahwa 28,3 % laki-laki memiliki lingkar perut ≥90 cm dan sementara 43,4 % sampel perempuan memiliki lingkar perut ≥ 80 cm. Pada orang obesitas, terdapat peningkatan total lemak dalam tubuh (Robert Ross, dkk, 2020).

Obesitas menjadi masalah di berbagai belahan dunia dimana prevalensinya meningkat dengan cepat, baik di negara maju maupun negara berkembang. Terjadinya peningkatan obesitas di seluruh dunia memiliki dampak penting pada gangguan kesehatan dan penurunan kualitas hidup. Obesitas memiliki kontribusi penting terhadap kejadian penyakit kardiovaskuler*, diabetes melitus* tipe 2, kanker, *osteoarthritis,* dan *sleep apnea* di seluruh dunia (Jacob C Seidell dan Halberstadt, 2015).

Satu dari delapan orang di dunia hidup dengan obesitas pada tahun 2022. Obesitas pada orang dewasa di seluruh dunia meningkat lebih dari dua kali lipat dan obesitas pada remaja meningkat empat kali lipat sejak tahun 1990. 2,5 miliar orang dewasa (18 tahun ke atas) mengalami kelebihan berat badan. Dari jumlah tersebut, 890 juta di antaranya hidup dengan obesitas, 43% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan dan 16% mengalami obesitas, 37 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami kelebihan berat badan, lebih dari 390 juta anak dan remaja berusia 5-19 tahun mengalami kelebihan berat badan, termasuk 160 juta yang hidup dengan obesitas pada tahun 2022.

World health organization menyatakan bahwa IMT merupakan salah satu indikator utama untuk mengukur status gizi dan risiko obesitas pada individu dewasa, yang berhubungan erat dengan risiko *diabetes melitus* tipe 2, penyakit kardiovaskular, dan beberapa jenis kanker (WHO, 2002).

Prevalensi obesitas terus meningkat secara global meskipun pengukuran antropometri telah diakui sebagai indikator penting untuk menilai risiko kesehatan terkait lemak viseral. Menurut laporan WHO, obesitas dan gangguan metabolik seperti sindrom metabolik dan hipertensi semakin meningkat di berbagai negara, termasuk di negara-negara berkembang. Hal ini menunjukkan bahwa upaya pencegahan dan intervensi yang ada masih belum cukup efektif untuk mengurangi angka kejadian obesitas.

Masih banyak masyarakat yang belum memahami pentingnya pengukuran antropometri dalam menilai risiko kesehatan. Banyak yang lebih fokus pada berat badan total, tanpa menyadari bahwa distribusi lemak, terutama lemak viseral, memiliki dampak lebih signifikan terhadap kesehatan. Hal ini menyebabkan rendahnya kesadaran akan perlunya upaya pencegahan yang lebih spesifik, seperti perubahan pola makan atau aktivitas fisik yang difokuskan pada pengurangan lemak viseral. Penelitian menunjukkan bahwa distribusi lemak, khususnya lemak viseral yang diukur melalui lingkar perut, memiliki hubungan erat dengan resistensi insulin dan sindrom metabolik (JP Despres, 2015).

Penggunaan IMT sebagai indikator utama untuk menilai risiko kesehatan sering dikritik karena tidak memperhitungkan komposisi tubuh. IMT hanya mengukur rasio antara berat badan dan tinggi badan, tanpa mempertimbangkan persentase lemak tubuh dan distribusi lemak. Orang dengan massa otot tinggi mungkin dikategorikan sebagai "*overweight*" berdasarkan IMT, padahal mereka memiliki tingkat lemak tubuh yang sehat. Ini menciptakan masalah dalam menentukan risiko

sebenarnya yang terkait dengan kondisi kesehatan metabolik.

Penelitian oleh Fidiriani menunjukkan adanya korelasi antara IMT dengan harapan hidup. Orang dengan IMT yang sehat (18,5 - 24,9) cenderung memiliki risiko lebih rendah mengalami penyakit kronis dan memiliki harapan hidup yang lebih panjang, dibandingkan dengan individu yang memiliki IMT di luar kategori sehat (Fidiariani, 2022)

Wingless type inducible signaling pathway protein 1 adalah protein yang berperan dalam regulasi metabolisme lemak dan inflamasi. *Wingless type inducible signaling pathway protein* 1 diproduksi oleh jaringan adiposa viseral, khususnya pada kondisi resistensi insulin, obesitas, dan inflamasi kronis (Murahovschi 2015). Kadar WISP1 yang meningkat dalam darah sering dikaitkan dengan kondisi inflamasi dan gangguan metabolik, menjadikannya menjadi salah satu biomarker yang dapat digunakan untuk penilaian risiko penyakit metabolik.

Wingless type inducible signaling pathway protein 1 diekspresikan di jaringan adiposa viseral dan terlibat dalam proses adipogenesis, yang mempengaruhi distribusi lemak tubuh. Lemak viseral, yang diukur melalui parameter antropometri seperti lingkar perut adalah jenis lemak yang berhubungan dengan peningkatan risiko gangguan metabolik. Aktivasi jalur *wingless type* oleh WISP1 mempengaruhi diferensiasi sel lemak dan sekresi sitokin pro-inflamasi, yang berperan dalam perkembangan resistensi insulin dan peradangan sistemik.

Penelitian masih sangat terbatas yang menghubungkan parameter antropometri dengan kadar WISP1 serum pada populasi manusia, meskipun potensi WISP1 sebagai biomarker metabolik telah diidentifikasi. Oleh karena itu, penting untuk mengeksplorasi hubungan antara parameter antropometri, seperti IMT, lingkar perut, dan rasio lingkar perut dan panggul, dengan kadar WISP1 dalam serum.

Penelitian yang dilakukan oleh Ouchi menemukan bahwa kadar WISP1 berkorelasi dengan resistensi insulin dan profil lipid yang tidak normal, mengindikasikan kemungkinannya untuk digunakan dalam mendeteksi awal sindrom metabolik (Ouchi 2011). WISP1 terlibat dalam metabolisme glukosa dan lipid pada anak-anak serta remaja obesitas dan mungkin dimodulasi oleh IL-18. Kadar WISP1 yang tinggi dapat menjadi faktor risiko obesitas dan resistensi insulin (Wang, dkk. 2018).

Berdasarkan beberapa rujukan yang telah didapatkan, Kadar WISP1 yang tinggi berhubungan dengan peningkatan akumulasi lemak visceral. Lemak visceral, yang dapat diukur melalui parameter antropometri seperti lingkar perut, berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi untuk gangguan metabolik. Peningkatan WISP1 dapat

memicu sekresi sitokin pro-inflamasi, yang berkontribusi terhadap peradangan sistemik. Ini dapat mengarah pada resistensi insulin, yang lebih umum terjadi pada individu dengan nilai antropometri yang lebih besar (misalnya, IMT tinggi atau lingkar perut besar). WISP1 yang meningkat dapat merangsang diferensiasi sel lemak, yang meningkatkan jumlah total jaringan adiposa. Individu dengan akumulasi lemak yang lebih besar cenderung memiliki nilai antropometri yang lebih tinggi, meningkatkan risiko gangguan metabolik.

1.2 Teori

1.2.1 Definisi dan Ruang Lingkup Antropometri

Antropometri merupakan cabang ilmu yang mempelajari ukuran dan proporsi tubuh manusia. Secara etimologis, istilah "antropometri" berasal dari kata "antropos" yang berarti manusia dan "metron" yang berarti ukuran. Dalam konteks kesehatan, antropometri digunakan untuk mengevaluasi status gizi, pertumbuhan, dan perkembangan individu, serta untuk memahami hubungan antara ukuran tubuh dengan berbagai faktor kesehatan (Nuttall, 2015). Dalam penelitian ini, fokus utama adalah pada pengukuran yang berkaitan dengan tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), serta lingkar perut dan panggul. Pengukuran antropometri juga digunakan untuk menilai status gizi wanita hamil dan untuk menilai pasien dengan obesitas (Ververs MT, dkk. 2013).

Ruang lingkup antropometri sangat luas, mencakup pengukuran fisik yang dapat digunakan untuk berbagai tujuan, seperti desain produk, penentuan standar gizi, dan penelitian kesehatan masyarakat. Menurut World Health Organization (WHO), pengukuran antropometrik yang tepat sangat penting dalam penilaian status gizi, terutama pada populasi rentan seperti anak-anak dan orang dewasa (WHO, 2020). Di Indonesia, data antropometri sering digunakan dalam program-program intervensi gizi dan kesehatan untuk mencegah malnutrisi dan penyakit terkait obesitas.

Pada penelitian oleh Kahn menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) yang tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit metabolik (Kahn , 2017). Dalam konteks penelitian ini, antropometri tidak hanya berfungsi sebagai alat ukur, tetapi juga sebagai indikator kesehatan yang dapat memberikan informasi mengenai risiko penyakit metabolik. Hal ini menunjukkan bahwa pengukuran antropometrik dapat memberikan gambaran yang lebih jelas tentang kesehatan individu dan populasi secara keseluruhan.

Selain itu, antropometri juga dapat digunakan untuk mempelajari perbedaan antara kelompok etnis atau daerah geografis. Di Indonesia, terdapat variasi yang

signifikan dalam ukuran tubuh antara suku dan daerah yang berbeda, yang dipengaruhi oleh faktor genetik, lingkungan, dan gaya hidup (Suharno et al., 2019). Oleh karena itu, pemahaman tentang variasi antropometrik di Indonesia sangat penting untuk merancang intervensi kesehatan yang efektif dan sesuai dengan kebutuhan populasi lokal.

Pengukuran seperti Indeks Massa Tubuh (IMT) dan rasio lingkar perut terhadap lingkar panggul dapat membantu dalam mendiagnosis obesitas dan malnutrisi, yang merupakan faktor risiko untuk berbagai penyakit metabolik.

Elemen-elemen inti dari antropometri adalah tinggi badan, berat badan, lingkar kepala, indeks massa tubuh (IMT), lingkar tubuh untuk menilai adipositas (perut, panggul), dan ketebalan lipatan kulit.

1.2.2 Metode pengukuran antropometri

Pengukuran antropometri adalah teknik yang digunakan untuk menilai ukuran fisik tubuh manusia, yang mencakup berbagai parameter seperti tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), lingkar perut, lingkar panggul, dan rasio lingkar perut terhadap lingkar panggul (WHR).

Metode pengukuran antropometri dapat dibagi menjadi dua kategori utama yaitu pengukuran langsung dan pengukuran tidak langsung. Pengukuran langsung melibatkan penggunaan alat ukur untuk mendapatkan data fisik secara langsung, seperti timbangan untuk berat badan dan stadiometer untuk tinggi badan. Sedangkan pengukuran tidak langsung biasanya melibatkan teknik estimasi berdasarkan data lain, seperti menggunakan indeks massa tubuh (IMT) yang dihitung dari berat dan tinggi badan (Gibson, 2015).

Parameter antropometri mencakup berbagai ukuran fisik tubuh manusia. Berikut adalah beberapa parameter antropometri :

1. PengukuranTinggi Badan

   Tinggi badan adalah salah satu parameter antropometri yang paling dasar dan sering digunakan dalam penelitian kesehatan. Pengukuran tinggi badan dilakukan dengan menggunakan alat ukur yang tepat, seperti stadiometer. Dalam penelitian oleh Pratiwi tinggi badan diukur dengan cara peserta berdiri tegak tanpa alas kaki, dengan punggung menyentuh dinding dan kepala dalam posisi tegak (Pratiwi.2020). Data tinggi badan dapat memberikan informasi penting tentang pertumbuhan dan perkembangan individu, serta dapat digunakan untuk menghitung IMT. Menurut data dari Badan Pusat Statistik (BPS) Indonesia, rata-rata tinggi badan pria dewasa di Indonesia adalah sekitar

170 cm, sementara wanita sekitar 158 cm (BPS, 2021).

Pengukuran tinggi badan juga dapat dipengaruhi oleh faktor genetik dan lingkungan. Dalam studi yang dilakukan oleh Hidayati et al. (2019), ditemukan bahwa faktor nutrisi selama masa pertumbuhan memiliki dampak signifikan terhadap tinggi badan individu dewasa.

2. Pengukuran Berat Badan

   Berat badan merupakan parameter penting dalam penilaian kesehatan individu. Pengukuran berat badan dilakukan dengan menggunakan timbangan yang telah dikalibrasi. Dalam penelitian oleh Sari peserta diminta untuk berdiri di atas timbangan tanpa alas kaki dan mengenakan pakaian ringan (Sari. 2021). Berat badan dapat digunakan untuk menghitung IMT, yang merupakan indikator penting dari status gizi dan risiko penyakit. Menurut data dari Kementerian Kesehatan RI (2020), prevalensi obesitas di Indonesia meningkat, dengan sekitar 21,8% dari populasi dewasa mengalami obesitas. Berat badan adalah ukuran massa tubuh seseorang yang biasanya diukur dalam kilogram (kg) atau pound (lb).

3. Indeks Massa Tubuh (IMT)

   Indeks Massa Tubuh (IMT), atau dalam bahasa Inggris dikenal sebagai *Body Mass Index* (BMI), adalah alat yang digunakan untuk menilai status berat badan seseorang berdasarkan perbandingan antara berat badan dan kuadrat tinggi badan. IMT dihitung dengan rumus berikut:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

   IMT digunakan untuk mengklasifikasikan individu ke dalam kategori berat badan seperti kekurangan berat badan, berat badan normal, kelebihan berat badan, atau obesitas meliputi :

   1. Berat Badan Kurang (*Underweight*): IMT ≤ 18,49 kg/m²
   2. Berat Badan Normal (*Normal weight*): IMT 18,5–24,9 kg/m²
   3. Berat Badan Berlebih (*Overweight*): IMT 25,0–29,9 kg/m²
   4. Obesitas: IMT ≥ 30 kg/m².

   Meskipun IMT adalah indikator yang berguna, ada beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan:

   1. IMT tidak membedakan antara massa otot dan lemak. Oleh karena itu, atlet atau individu dengan massa otot tinggi mungkin memiliki IMT

yang tinggi tetapi tidak memiliki lemak tubuh yang berlebihan.

2. IMT tidak mempertimbangkan perbedaan dalam distribusi lemak tubuh berdasarkan usia dan jenis kelamin, yang dapat mempengaruhi risiko kesehatan.
3. IMT mungkin kurang akurat untuk kelompok tertentu, seperti anak-anak, orang tua, dan individu dengan kondisi medis tertentu

4. Lingkar perut

   Lingkar perut juga merupakan indikator penting dalam penelitian antropometri, terutama dalam konteks kesehatan metabolik. Lingkar perut diukur dengan menggunakan pita pengukur yang diletakkan di sekitar bagian terkecil dari abdomen, biasanya di atas pusar. Penelitian oleh ashwell,dkk menunjukkan bahwa lingkar perut yang lebih besar berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes tipe 2 (Ashwell et al., 2011)

   Lingkar perut adalah ukuran melingkar pada bagian tubuh di sekitar bagian tengah tubuh, di atas tulang panggul dan di bawah tulang rusuk. Lingkar perut digunakan untuk menilai distribusi lemak tubuh dan risiko penyakit metabolik. Pengukuran ini sering digunakan bersama dengan pengukuran berat badan dan tinggi badan untuk mendapatkan gambaran yang lebih lengkap tentang status kesehatan. Lingkar perut yang melebihi batas normal dapat menunjukkan risiko obesitas sentral, yang lebih berbahaya dibandingkan obesitas pada umumnya. (Heny Tri Andayani, dkk. 2023).

   Ukuran Ideal Lingkar perut

   a. Wanita : ukuran lingkar perut yang ideal untuk wanita adalah 80 cm atau kurang.
   b. Pria : ukuran lingkar perut yang ideal adalah 90 cm atau kurang

5. Lingkar panggul

   Lingkar panggul adalah ukuran yang diambil di sekitar bagian terluar dari panggul, biasanya di sekitar bokong. Pengukuran ini penting dalam konteks kesehatan dan antropometri karena dapat memberikan informasi tentang distribusi lemak tubuh dan risiko kesehatan yang terkait dengan obesitas (WHO. 2008)

6. Rasio Lingkar perut dan panggul (WHR)

   Rasio lingkar perut dan panggul adalah ukuran antropometri yang digunakan untuk menilai distribusi lemak tubuh dan risiko kesehatan yang terkait dengan obesitas.

Rasio antara lingkar perut dan panggul (WHR) juga merupakan indikator penting untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular (NCEP, 2022)

Pemeriksaan ini penting karena dapat memberikan indikasi mengenai pola distribusi lemak tubuh, yang memiliki implikasi signifikan terhadap kesehatan. Lemak visceral, yang terakumulasi di sekitar organ dalam, lebih berbahaya dibandingkan lemak subkutan yang terakumulasi di bawah kulit. Penelitian menunjukkan bahwa individu dengan WHR yang tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami berbagai penyakit, termasuk:

a. Lemak yang terakumulasi di area perut dapat meningkatkan risiko hipertensi, penyakit jantung koroner, dan stroke.
b. Penumpukan lemak visceral berhubungan dengan resistensi insulin, yang merupakan faktor risiko utama untuk diabetes tipe 2.
c. Rasio lingkar perut dan panggul yang tinggi merupakan salah satu komponen kunci dalam diagnosis sindrom metabolik, yang mencakup serangkaian kondisi seperti hipertensi, kadar gula darah tinggi, dan dislipidemia.

Rasio ini dihitung dengan membagi ukuran lingkar perutdengan ukuran lingkar panggul :

$$\text{WHR} = \frac{\text{Lingkar perut}}{\text{Lingkar Panggul}}$$

Ukuran ideal untuk rasio lingkar perut dan panggul bervariasi berdasarkan jenis kelamin dan populasi. Secara umum, rasio WHR yang dianggap sehat adalah:

Pria: Rasio WHR ≤ 0,90

Wanita: Rasio WHR ≤ 0,85

Rasio yang melebihi angka tersebut menunjukkan risiko kesehatan yang lebih tinggi terkait dengan obesitas dan penyakit metabolik.

1.2.3 WISP1 (*Wnt Inducible Signaling Pathway Protein 1*)

1.2.3.1 Definisi WISP1

WISP1 (*Wnt Inducible Signaling Pathway Protein 1*), juga dikenal sebagai CCN4, merupakan anggota dari keluarga protein CCN, yang mencakup Cyr61, CTGF, dan NOV. Nama CCN mengacu pada protein CYR61/CTGF/Nov (*cysteine-rich* 61 [CYR61]; *connective tissue growth factor* [CTGF]; *nephroblastoma-overexpressed* [Nov]) (Venkatachalam, dkk. 2009).

Protein-protein ini memiliki struktur modular yang memungkinkan mereka

berinteraksi dengan berbagai komponen matriks ekstraseluler dan reseptor permukaan sel untuk mempengaruhi fungsi biologis sel. WISP1 terinduksi oleh aktivasi jalur pensinyalan *Wnt/β-catenin*, yang berperan penting dalam proses perkembangan embrionik, pengaturan homeostasis jaringan, dan penyembuhan luka.

Secara struktural, WISP1 mengandung empat domain yang terdiri dari dua domain konserfatif, yaitu domain IGFBP (*Insulin-like Growth Factor Binding Protei*n) dan dua domain CW, yang memungkinkan interaksi dengan berbagai komponen matriks ekstraseluler serta reseptor permukaan sel. Fungsi utama WISP1 melibatkan pengaturan proses-proses biologis seperti proliferasi sel, diferensiasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel, yang diatur melalui jalur pensinyalan yang kompleks. Sebagai contoh, WISP1 berperan dalam regulasi pembentukan tulang dan perbaikan jaringan melalui interaksinya dengan integrin dan komponen matriks ekstraseluler (Dorothy. 2004)

WISP1 juga memiliki kemampuan untuk melawan apoptosis, terutama dalam kondisi stres seluler, serta mendukung proses regenerasi jaringan, menjadikannya protein yang memiliki potensi terapeutik dalam banyak kondisi medis (Cheng. 2021)

WISP1 juga dikenal sebagai CCN4, pada dasarnya adalah bagian kecil dari protein matriks ekstraseluler yang dikenal sebagai "protein matriks" yang berperan lebih dalam dalam pertumbuhan sel daripada dalam struktur (Jun dan Lau, 2011).

Keluarga protein CCN terdiri dari enam jenis yang mirip, yaitu CCN 1-6. Mereka memiliki struktur molekul yang serupa, dimulai dengan peptida sinyal sekresi terminal-N, dan diikuti oleh empat domain yang tetap, yang dikodekan oleh ekson terpisah (Jun dan Lau, 2011; Masaharu dan Bernard, 2005).

Telah diketahui bahwa keluarga protein CCN memiliki *potent effects* pada proses seluler, seperti adhesi sel, migrasi, dan proliferasi sebagai faktor pertumbuhan (Chen dan Lau, 2009; Shi-Wen,dkk. 2008).

WISP1 diproduksi oleh berbagai jenis jaringan termasuk osteoblas, kardiomiosit, hepatosit, sel saraf, usus besar, paru-paru, miosit, dan adiposit ditunjukkan pada Tabel 1. (Van Den Bosch, dkk. 2017).

Tabel 1. Dampak perkembangan dan seluler WISP1/CCN4 yang teridentifikasi

Penempatan	Pengaruh	Referensi
Jaringan adiposa	Berkaitan dengan obesitas yang diklasifikasikan berdasarkan indeks massa tubuh (IMT).	(Tacke, dkk. 2018)
Skeleton	Terkait dengan kepadatan mineral tulang	(Wang, dkk. 2018)
Ginjal	Biomarker fibrosis ginjal pada subjek dengan CKD	(Zhong, dkk. 2017)
Mesenchymal stem cells	Menginduksi adipogenesis	(Cernea, dkk. 2016)
Hepatosit	Ekspresi abnormal terkait dengan karsinoma	(Chen, dkk. 2018)
Otak ((PC12 or SHSY5Y *cells*)	Memainkan peran protektif setelah cedera otak traumatis	(Ye, dkk. 2017)
Paru-paru & usus besar	Proliferasi sel dan penghambatan apoptosis sel menyebabkan gangguan kronis.	(Ye,dkk. 2017)

Protein ini mempengaruhi proses perkembangan sel, seperti adhesi sel, proliferasi sel, proses mitogenik, dan migrasi sel (Deng et al., 2019)(Venkatachalam et al., 2009) Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa WISP1 adalah adipokin pro-inflamasi yang terlibat dalam resistensi insulin akibat peradangan dan patogenesis DM (Hörbelt et al., 2018) (Murahovschi et al., 2014)

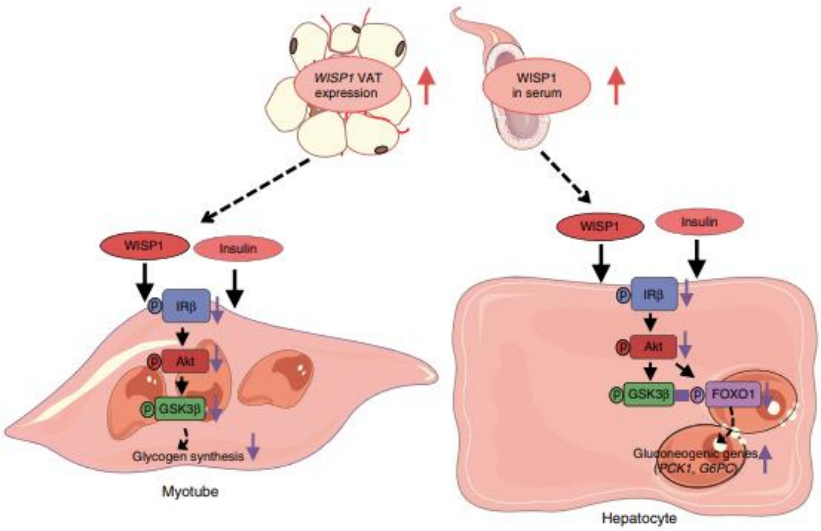
1.2.3.2 Struktur dan fungsi WISP1

Wingless tyipe inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) memiliki struktur yang terdiri dari beberapa domain, termasuk domain Cys-rich yang berfungsi dalam interaksi protein. Protein ini terlibat dalam regulasi berbagai proses seluler, termasuk:

a. Proliferasi Sel dimana WISP1 dapat merangsang proliferasi sel melalui aktivasi jalur sinyal yang terkait dengan Wnt, yang berkontribusi pada pertumbuhan jaringan.
b. WISP1 juga berperan dalam mengatur apoptosis, membantu sel untuk bertahan hidup dalam kondisi stres.
c. WISP1 berkontribusi pada pembentukan dan pemeliharaan jaringan, termasuk jaringan tulang dan jaringan ikat.

1.2.3.3 WISP1 dan sinyal insulin

Horbelt menunjukkan bahwa ekspresi WISP1 yang lebih tinggi mengganggu pensinyalan insulin pada hepatosit dengan menghambat fosforilasi substrat reseptor insulin (IRS) dan protein *kinase* B (Akt), mekanisme WISP1 terhadap insulin pada *myotube* dan hepatosit ditunjukkan pada Gambar 1 (Hörbelt et al., 2018)



Gambar 1. Pengaruh WISP1 terhadap sel *myotube* dan sel hepatosit

Myotube merupakan sel otot yang berkembang dari sel-sel progenitor. Ketika WISP1 berinteraksi dengan insulin, dapat mempengaruhi jalur pensinyalan di sel myotube. Insulin mengaktifkan jalur PI3K/Akt yang berperan penting dalam pengaturan metabolisme. Aktivasi Akt dapat menginhibisi GSK3β, yang selanjutnya mempengaruhi sintesis glikogen. Hasilnya adalah peningkatan sintesis glikogen, yang merupakan penyimpanan glukosa dalam bentuk yang dapat digunakan oleh sel otot.

WISP1 juga memengaruhi sel hati/hepatosit dimana Insulin berfungsi untuk mengatur aktivitas WISP1 di hati. WISP1 dapat berinteraksi dengan jalur sinyal yang melibatkan IRβ (*Insulin Receptor* β), yang mengontrol proses metabolik di hati. WISP1 bisa mempengaruhi ekspresi gen yang terlibat dalam glukoneogenesis (pembentukan glukosa dari sumber non-karbohidrat) seperti PCK1 (*Phosphoenolpyruvate Carboxykinase* 1) dan G6PC (Glucose-6-Phosphatase). WISP1 juga berperan dalam pengaturan FOXO1, yang mengatur glukoneogenesis dan mengontrol kadar glukosa dalam darah.

Jung melaporkan bahwa WISP1 secara signifikan menekan sinyal insulin melalui

mekanisme yang bergantung pada faktor nuklir kappa b/*Janus kinase* (JNK) yang menyebabkan fosforilasi JNK pada adiposit dan hepatosit tikus (Jung et al., 2018)
Sahin Ersoy, dkk menyatakan bahwa adipokin WISP1 mengakibatkan resistensi insulin pada wanita hamil dengan diabetes gestasional karena mengganggu transduksi sinyal insulin. Meskipun masih diperlukan data in vitro dan in vivo lebih lanjut, bukti saat ini menunjukkan bahwa adipokin CCN4/WISP1 menghambat jalur transduksi sinyal insulin (Sahin Ersoy et al., 2016)

1.2.3.4 WISP1 dan inflamasi

Tingkat sirkulasi WISP1 meningkat sebagai penanda peradangan sistemik dan jaringan bersama dengan penanda respon inflamasi (Barchetta et al., 2017)

Aktivasi jalur pensinyalan Wnt serta jalur WISP1 berhubungan dengan peradangan rendah dan respons peradangan (Barchetta,dkk. 2017; Deng, dkk. 2018; Murahovschi,dkk. 2015). Peradangan merupakan proses patologis utama yang terlibat dalam perkembangan diabetes melitus tipe 2 (Murahovschi dkk., 2015; Samaras,dkk. 2010; Yaribeygi,dkk. 2018).

Murahovschi, dkk menemukan bahwa protein WISP1 terkait langsung dengan peradangan serta resistensi insulin yang disebabkan oleh obesitas. Melalui beberapa studi kohort, mereka menunjukkan bahwa ekspresi WISP1 berkorelasi dengan jumlah jaringan adiposa, dan kemudian meningkat oleh diferensiasi adiposit (Murahovschi,dkk. 2015). Mereka juga menemukan bahwa ekspresi WISP1 dalam jaringan adiposa berkaitan dengan tingkat ekspresi interleukin yang lebih tinggi seperti IL-18, IL-10, IL-6, monosit-1, dan TNF-α yang menunjukkan peradangan jaringan adiposa (Murahovschi et al., 2014)

Barchetta, dkk menunjukkan bahwa ekspresi WISP1 meningkat pada subjek obesitas secara langsung terkait dengan adipositas dan tidak bergantung pada glukosa darah. Selain itu, terdapat hubungan dengan tingkat IL-8 dan hsCRP pada adiposit (Barchetta. 2017). Wang, dkk menemukan bahwa kadar WISP1 yang beredar terkait dengan peningkatan ekspresi IL-18, adiponektin, serta leptin. Selain itu, juga dikaitkan dengan *insulin resistance marker* dan kontrol glikemik (HbA1c) (Wang, dkk. 2018). Mereka mengonfirmasi bahwa ekspresi WISP1 yang lebih tinggi berkorelasi dengan peningkatan peradangan adiposit yang menyebabkan resistensi insulin (Wang,dkk. 2018). Jung, dkk melaporkan bahwa pengobatan dengan WISP1/CCN4 secara signifikan menginduksi peradangan dengan aktivasi *Toll-like reseptor* tipe 4 di hepatosit dan sel otot rangka tikus (Jung, dkk. 2018). Telah disarankan juga bahwa kadar WISP1 dalam sirkulasi berkorelasi dengan ekspresi/aktivitas *heme oxygenase*-1; enzim yang

mendorong peradangan sistemik (Horbelt, dkk. 2018).

1.2.3.5 WISP1 dan Diabetes Melitus

Studi yang baru-baru ini dilakukan telah menemukan keterkaitan antara WISP1 dan resistensi insulin (Hobelt,dkk. 2018; Jung,dkk. 2018; Murahovschi,dkk. 2015). Kadar WISP1 lebih tinggi pada subjek obesitas dan pasien diabetes daripada pada mereka yang berat badan normal dan yang menurunkan berat badan melalui pembatasan kalori (Barchetta,dkk. 2017; Horbelt,dkk. 2018; Murahovschi,dkk. 2015; Sahin Ersoy,dkk. 2017; Tacke,dkk. 2018).

Hasil biopsi jaringan menunjukkan tingkat ekspresi WISP1 lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan subjek nondiabetes yang tidak terkait dengan kontrol glikemik (Horbelt et al., 2018; Tacke et al., 2018). Berikut ini, jalur molekuler yang mendasarinya ditunjukkan pada Tabel 2.

Tabel 2. Mekanisme WISP1/CCN4 yang dapat mengganggu homeostasis glukosa

	Jalur molekuler	Konfirmasi efek pada glikemia.	Referensi
Efek metabolik WISP1	inflamasi	Induksi respons inflamasi dan korelasi terhadap ekspresi/pelepasan sitokin yang abnormal.	(Barchetta,dkk. 2017;Deng,dkk. 2018; Horbelt,dkk. 2018; Murahovschi,dkk. 2015; Wang,dkk. 2018)
	Sinyal insulin	Gangguan transduksi sinyal insulin melalui efek penghambatan pada fosforilasi Akt dan IRS	(Horbelt,dkk. 2018; Jung, dkk. 2018; Sahin Ersoy,dkk. 2017)
	Glikogenesis	Pencegahan glikogenesis dan glukoneogenesis	(Horbelt,dkk. 2018; Wang,dkk 2012a)
	Akumulasi trigliserida	Meningkatnya akumulasi trigliserida Meningkatnya sintesis jaringan adiposa	

Catatan: Akt*: protein kinase* B; IRS: *insulin receptor substrate*; WISP1: *wingless type-inducible signaling pathway protein*-1.

1.2.4 Hubungan Antropometri dan Kadar WISP1

1.2.4.1 Penelitian Terkait Antropometri dan WISP1

WISP1 merupakan adipokin baru yang berperan dalam regulasi adipogenesis dan inflamasi jaringan adiposa. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ekspresi WISP1 meningkat pada jaringan adiposa viseral (VAT) dibandingkan dengan jaringan subkutan (SAT), serta berkorelasi positif dengan resistensi insulin dan infiltrasi makrofag.(Barchetta et al., 2017)

Dalam studi lain, kadar WISP1 serum ditemukan lebih tinggi pada individu obesitas dibandingkan dengan kelompok kontrol sehat. Kadar WISP1 juga menunjukkan korelasi positif dengan lingkar perut dan kadar trigliserida, serta berkaitan dengan parameter glikemik pada pasien diabetes tipe 2 (Habib et al., 2018)

Penelitian tambahan mengindikasikan bahwa kadar WISP1 meningkat pada wanita hamil dengan *diabetes gestasional* dan berkorelasi positif dengan indeks massa tubuh (IMT), resistensi insulin (HOMA-IR), dan kadar glukosa puasa.(Sahin Ersoy et al., 2016)

a. Peningkatan Kadar Serum WISP1 Berkaitan dengan Penyakit Aterosklerosis Ekstremitas Bawah pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Penelitian yang dilakukan oleh Yangyang Cheng dan rekannya melibatkan 174 pasien yang baru didiagnosis dengan Diabetes Melitus Tipe 2 (T2DM) dari Departemen Endokrinologi di Rumah Sakit Umum Komando Teater Pusat dari Maret 2016 hingga Juli 2016. Data demografis dan riwayat medis dikumpulkan melalui kuesioner. Pengukuran antropometri seperti tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), lingkar perut, dan rasio perut-panggul dilakukan oleh perawat yang ditugaskan khusus. Sampel darah vena perifer diambil setelah puasa 8-12 jam untuk analisis biokimia, termasuk pengukuran WISP1 menggunakan metode ELISA. Temuan penelitian ini menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan LEAD memiliki kadar WISP1 serum yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki LEAD ($P < 0,001$). Kadar WISP1 serum berkorelasi positif dengan lingkar perut, rasio perut-panggul, area lemak visceral, kreatinin serum, IL- 6, protein C-reaktif, trigliserida, glukosa darah puasa, hemoglobin terglikasi, dan indeks HOMA-IR. Rasio peluang untuk kejadian LEAD lebih tinggi pada tertil tengah dan tertinggi kadar WISP1 dibandingkan dengan tertil terendah, bahkan setelah disesuaikan dengan faktor pengganggu. Peningkatan kadar WISP1 serum secara independen berkontribusi terhadap kejadian LEAD pada pasien dengan T2DM yang baru didiagnosis.

b. Kadar serum WISP1 pada subjek diabetes tipe 2

Penelitian ini dilakukan Klimontov bertujuan untuk mengetahui hubungan antara

protein jalur pensinyalan WISP1, dengan kadar adipokin lain, penanda inflamasi, massa lemak, distribusi lemak, dan parameter kontrol glikemik pada subjek diabetes melitus tipe 2. Penelitian ini melibatkan 156 pasien, terdiri dari 45 pria dan 111 wanita, termasuk 102 subjek yang mengalami obesitas. Kadar WISP1*, high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP), *alpha1-acid glycoprotein* (AGP), dan *macrophage inflammatory protein 1alpha* (MIP-1alfa) diukur dalam serum puasa dengan ELISA. Konsentrasi serum leptin, resistin, visfatin, adipsin, adiponektin, IL-6, IL-8, IL-18, dan TNF-α diukur menggunakan analisis Multiplex. Dua puluh empat subjek non-obesitas dan non-diabetes, yang disesuaikan berdasarkan usia dan jenis kelamin, berperan sebagai kontrol. Penilaian massa dan distribusi lemak dilakukan menggunakan DEXA. Diameter rata-rata adiposit diperkirakan di sampel subcutaneous AT pada 25 pasien. Parameter glukosa variabel (GV) diperoleh melalui pemantauan glukosa terus menerus. Temuan penelitian ini Pasien dengan diabetes, dibandingkan dengan kontrol, memiliki tingkat WISP1 (p=0,02), leptin (p=0,005), resistin (p<0,0001), adipsin (p<0,0001), visfatin (p=0,0003), hsCRP (p<0,0001), AGP (p<0,0001), MIP-1alpha (p=0,006), dan IL-6 (p=0,01) yang secara signifikan lebih tinggi. Kadar serum WISP1 menunjukkan korelasi positif dengan persentase massa lemak (r=0,46, p<0,001), resistin, visfatin dan MIP-1alpha (r=0,36, r=0,28 dan r=0,47, semua p<0,01), tetapi tidak berkorelasi dengan parameter HbA1c dan GV. Dalam analisis regresi berganda, massa lemak merupakan satu-satunya variabel yang dapat diandalkan untuk kadar WISP1 dalam serum. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu pada pasien diabetes melitus tipe 2, kadar serum WISP1 berkorelasi dengan obesitas dan gangguan jaringan adiposa (Klimontov,dkk. 2018)

c. Kadar serum WISP1 dengan resiko Obesitas dan Diabetes Melitus Gestasional pada Ibu Hamil di Tiongkok

Penelitian yang dilakukan Lei Liu bertujuan untuk mengetahui WISP1 yang merupakan suatu adipositokin baru, pada pasien obesitas sebelum kehamilan dan Diabetes Melitus Gestasional (GDM). dan untuk mengklarifikasi hubungan antara kadar WISP1 dan parameter kardiometabolik klinis. Penelitian ini melibatkan 313 peserta yang telah disaring dari studi kohort prospektif multicenter pra-kelahiran; Born in Shenyang Cohort Study (BISCS). Subjek diperiksa dengan desain faktorial 2×2 untuk indeks massa tubuh (IMT) ≥ 24 dan GDM Antara minggu ke-24 dan ke-28 kehamilan, subjek menjalani Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dan pengambilan sampel darah untuk karakterisasi kardiometabolik. Hasil dari penelitian ini menemukan peningkatan kadar WISP1 pada pasien GDM yang obesitas sebelum kehamilan dibandingkan

dengan subjek tanpa obesitas dan glukosa darah normal (3,45 ± 0,89 vs 2,91 ± 0,75 ng/mL). hasil analisis ROC menunjukkan bahwa WISP1 dapat mengidentifikasi individu dengan kelebihan berat badan/obesitas sebelum kehamilan dan GDM (semua AUC > 0,5). regresi linier univariat dan multivariat menunjukkan bahwa kadar WISP1 berkorelasi positif dan independen dengan glukosa darah puasa, tekanan darah sistolik, dan aspartat aminotransferase dan berkorelasi negatif dengan HDL-C dan komplemen C1q.

1.2.4.2 Teori dan Model Hubungan Antropometri dengan Kadar WISP1

Secara teoritis, WISP1 diklasifikasikan sebagai adipokin yang dipengaruhi oleh jalur sinyal Wnt/β-catenin, yang berperan dalam regulasi diferensiasi adiposit dan inflamasi jaringan adiposa. Ekspresi WISP1 yang tinggi pada jaringan adiposa viseral berkorelasi dengan peningkatan resistensi insulin dan inflamasi sistemik (Murahovschi et al., 2014)

1.2.5 Populasi Dewasa di Indonesia

Populasi dewasa di Indonesia merupakan kelompok yang sangat beragam, baik dari segi umur, jenis kelamin, etnis, maupun status sosial ekonomi. Menurut Badan Pusat Statistik (2018), jumlah penduduk Indonesia diperkirakan mencapai 270 juta jiwa pada tahun 2020, dengan proporsi penduduk dewasa (usia 18 tahun ke atas) mencapai sekitar 60% dari total populasi. Karakteristik demografis ini menunjukkan adanya tantangan besar dalam pemenuhan kebutuhan kesehatan, gizi, dan pelayanan kesehatan bagi kelompok dewasa.

Dalam konteks antropometri, pengukuran tinggi badan, berat badan, dan lingkar perut menjadi indikator penting dalam menilai status gizi dan kesehatan individu. Penelitian oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2018) menunjukkan bahwa prevalensi obesitas di kalangan dewasa meningkat secara signifikan, dari 14,8% pada tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018. Hal ini menunjukkan bahwa masalah gizi lebih dari sekadar kekurangan, tetapi juga kelebihan gizi yang berpotensi menyebabkan berbagai penyakit tidak menular, seperti diabetes dan hipertensi.

Dari segi etnis, Indonesia memiliki lebih dari 300 suku bangsa yang masing-masing memiliki pola makan dan kebiasaan hidup yang berbeda. Penelitian oleh Suharno menunjukkan variasi antropometri yang signifikan di antara berbagai suku di Indonesia, yang dapat mempengaruhi status gizi dan kesehatan. Misalnya, suku-suku di daerah pedalaman seringkali memiliki pola makan yang lebih bergizi dibandingkan dengan suku yang tinggal di daerah perkotaan yang lebih terpapar pada makanan

olahan(Suharno. 2019).

Faktor pendidikan juga berperan penting dalam karakteristik demografis populasi dewasa. Penelitian oleh Aline Jelenkovic menunjukkan bahwa tingkat pendidikan orang tua berpengaruh terhadap tinggi badan anak, yang selanjutnya dapat mempengaruhi status gizi dewasa. Individu dengan latar belakang pendidikan yang lebih tinggi cenderung memiliki pengetahuan yang lebih baik tentang kesehatan dan gizi, yang dapat berkontribusi pada pola makan yang lebih sehat (jelekonvic. 2020)

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut diatas maka masalah yang diangkat dalam penelitian adalah bagaimanakah hubungan antara parameter antropometri dengan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM

1.4 Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

   Diketahuinya hubungan parameter antropometri dengan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM

2. Tujuan Khusus

   1. Diketahuinya hubungan antara Indeks massa tubuh (IMT) dengan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM.
   2. Diketahuinya hubungan antara lingkar perutdengan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM
   3. Diketahuinya hubungan antara lingkar panggul dan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM
   4. Diketahuinya hubungan WHR terhadap kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM

1.5 Manfaat Penelitian

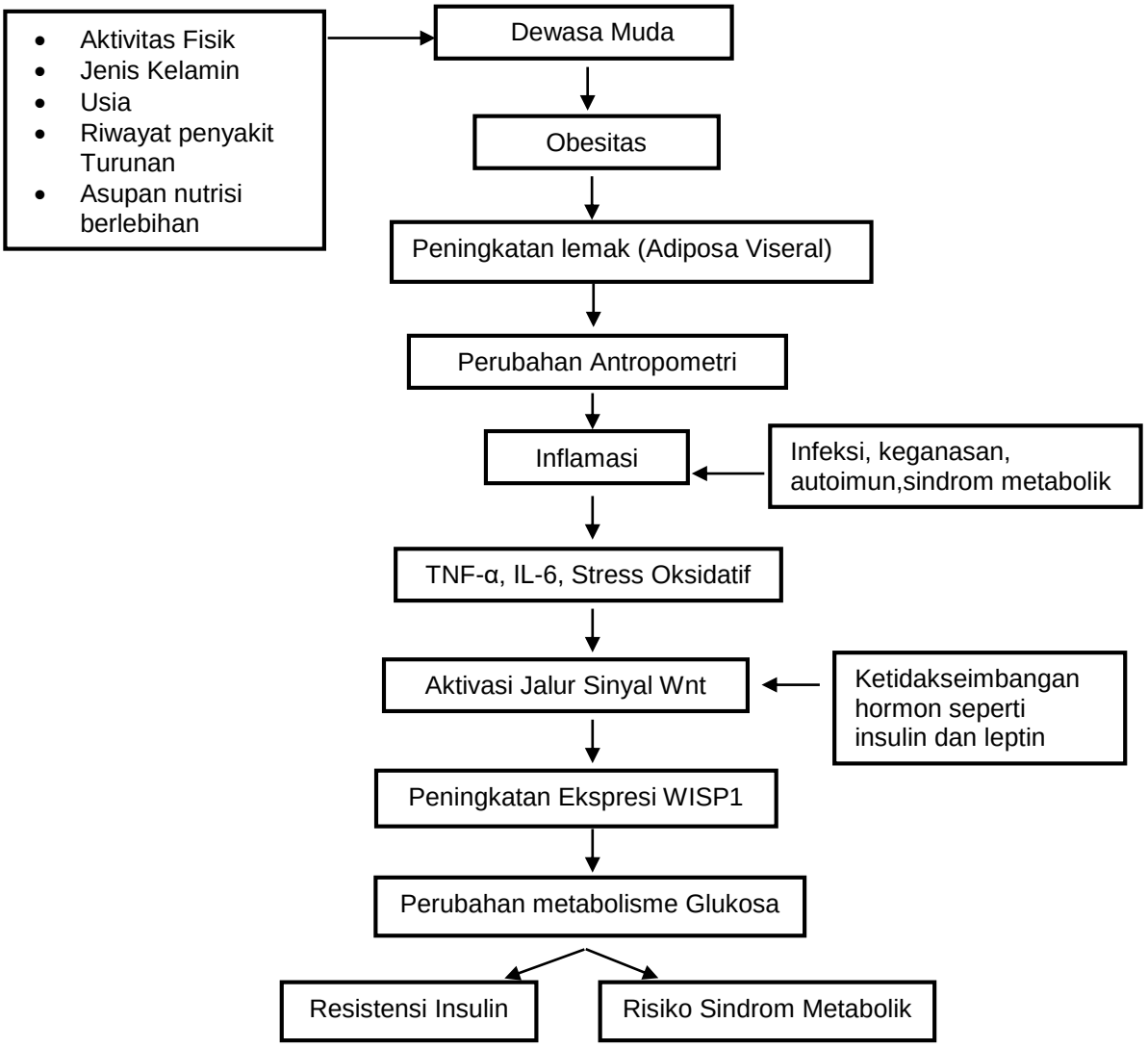
1. Bidang Pendidikan

   Hasil penelitian ini diharapkan memberi informasi akademis mengenai hubungan parameter antropometri dan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM.

2. Bidang Penelitian

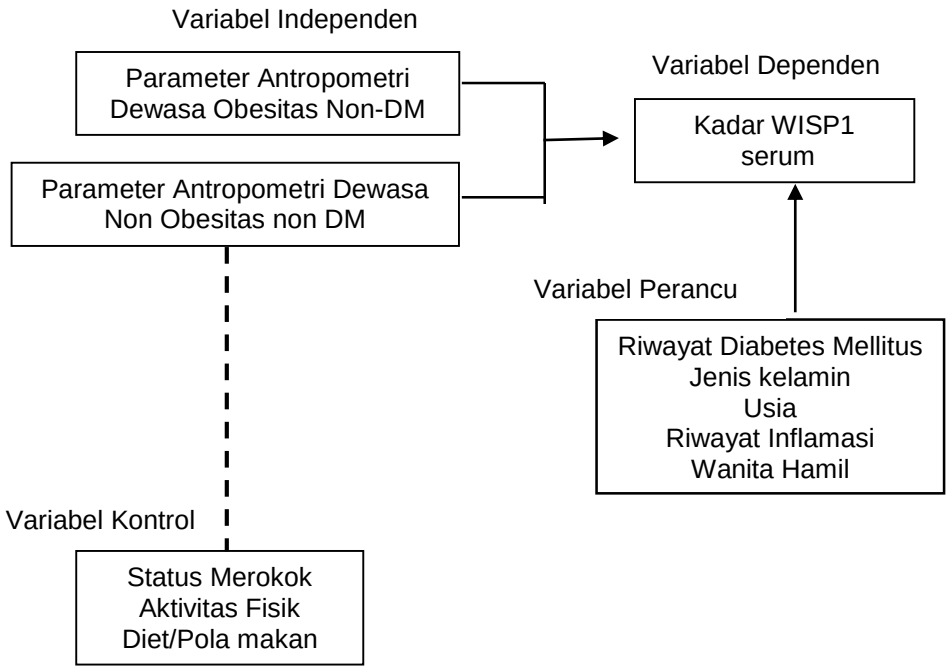
   Hasil penelitian diharapkan dapat menambah data dan informasi untuk penelitian lebih lanjut untuk pengembangan dalam bidang kedokteran mengenai hubungan antara parameter antropometri dan kadar WISP1 serum pada subjek dewasa muda non-DM.

1.6 Kerangka Teori



Gambar 1.1 Kerangka Teori

1.7 Kerangka Konsep



Gambar 1.2 Kerangka Konsep

1.8 Hipotesis

Berdasarkan rumusan masalah yang telah disebutkan di atas, maka hipotesis penelitian ini yaitu :

Semakin besar nilai parameter antropometri semakin tinggi kadar WISP1 serum

BAB II
METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Desain penelitian yang digunakan adalah *cross sectional study*.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan November 2024 hingga mei 2025 dan lokasi penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Universitas Hasanuddin dan Laboratorium *Hasanuddin University Medical Research Center* (HUM-RC).

2.3 Populasi dan Sampel Penelitian

2.3.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua subjek dewasa muda non-DM yang bersedia menjadi subjek penelitian.

2.3.2 Sampel Penelitian

Dalam penelitian ini, metode pengambilan sampel yang digunakan adalah non-probability sampling dengan teknik purposive sampling.

Dalam penelitian ini, untuk uji korelasi, perkiraan besar sampel dihitung menggunakan rumus:

$$N = \frac{(Z\alpha/2 \times \sigma)^2}{\varepsilon}$$

Keterangan:

N : Jumlah sampel yang diperlukan.

Zα/2 : Nilai distribusi normal yang sesuai dengan tingkat keyakinan yang diinginkan. Dalam Penelitian ini, tingkat keyakinan sebesar 95% digunakan, sehingga nilai Zα/2 adalah 1,96.

Σ : Standar deviasi dari populasi. Standar deviasi digunakan untuk menggambarkan seberapa besar variasi atau penyebaran data dalam populasi. Dalam penelitian ini, standar deviasi diasumsikan sebesar 20% atau 0,20.

ε : Tingkat kesalahan yang diizinkan, atau margin of error. Ini adalah batas kesalahan yang dapat diterima dalam hasil penelitian. Dalam penelitian ini Tingkat kesalahan ditetapkan sebesar 5% atau 0,05.

Berdasarkan perhitungan tersebut, jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk penelitian ini adalah sekitar 61,5 sampel, atau dibulatkan menjadi 62.

2.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

2.4.1 Kriteria Inklusi

1. Laki-laki dan perempuan dewasa 18 - 40 tahun.
2. Menerima pemberian informasi serta setuju dalam partisipasi bersifat sukarela dan tertulis *(informed consent)* untuk menjalani pengambilan darah serta pemeriksaan GDP dan TTGO di laboratorium dan mengisi kuisioner

2.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Menderita diabetes melitus
2. Wanita Hamil
3. Sedang mengalami infeksi atau inflamasi
4. Menderita penyakit keganasan
5. Serum ikterik, hemolisis, lipemik dan tidak dapat dilakukan pengambilan darah ulang

2.5 Definisi Operasional

1. Indeks antropometri adalah pengukuran tubuh manusia, termasuk berat badan, tinggi badan, lingkar tubuh, dan proporsi tubuh, untuk menilai status gizi dan kesehatan. Pengukuran antropometri yang umum dilakukan meliputi indeks massa tubuh (IMT), lingkar perut, lingkar panggul, dan rasio lingkar perut terhadap panggul (*Waist-Hip Ratio/WHR).*

2. Indeks Massa Tubuh (IMT), juga dikenal sebagai *Body Mass Index* (BMI), adalah ukuran yang digunakan untuk menilai status gizi seseorang berdasarkan berat badan dan tinggi badan. IMT dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter).

   Kriteria Objektif : - *Underweight* IMT < 18.5 kg/m²
   - Normal IMT 18.5 - 24.9 kg/m²
   - *Overweight* IMT 25 - 29.9 kg/m²
   - Obesitas IMT ≥ 30 kg/m².

3. Lingkar perut adalah ukuran yang digunakan untuk menilai distribusi lemak tubuh, khususnya lemak yang terkumpul di sekitar area perut. Pengukuran ini dilakukan dengan cara mengukur keliling tubuh pada bagian atas pusar, tepat di sekitar perut.

   Kriteria Objektif : - Lingkar perut non obesitas pada pria ≤90 cm dan obesitas

jika ≥90 cm

- Pada wanita non obesitas ≤80 cm dan obesitas jika ≥80 cm.

4. Lingkar panggul adalah indikator obesitas abdominal. Ini diukur dari lingkar maksimal regio gluteus hingga bagian atas simpysis ossis pubis menggunakan pita pengukur.

   Kriteria Objektif : - Lingkar panggul non obesitas pada pria ≤90 cm dan obesitas ≥90 cm
   - Pada wanita non obesitas ≤80 cm dan obesitas ≥80 cm.

5. WHR dihitung sebagai perbandingan antara lingkar perut dan lingkar panggul, keduanya diukur dalam sentimeter.

   Kriteria objektif : - WHR pria obesitas > 0,90
   - WHR wanita obesitas WHR > 0,85

6. WISP1 Serum adalah WISP1 (*Wingless type inducible signaling pathway protein* 1) adalah protein yang diekspresikan oleh adiposit dan berkaitan dengan proses inflamasi serta metabolisme energi. Kadar WISP1 serum diukur dengan menggunakan alat *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) reader dan menggunakan *Human WNT1 Inducible Signaling Pathway Protein* 1 (WISP1) ELISA Kit (*MyBioSource, Inc.* San Diego, CA) dan hasilnya dinyatakan dalam nanogram per mililiter (ng/mL).
7. Inflamasi atau peradangan adalah mekanisme pertahanan tubuh yang terjadi sebagai reaksi terhadap berbagai stimulus berbahaya, seperti infeksi oleh virus atau bakteri, cedera fisik, atau bahan iritan dengan melakukan anamnesis
8. Diabetes Melitus adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah, disebabkan oleh ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi atau menggunakan insulin secara efektif dan dibuktikan dengan pemeriksaan glukosa darah puasa dan Tes Toleransi Glukosa Oral

2.6 Izin Penelitian

Penelitian ini dilakukan setelah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FKUH)_Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH)_Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) dengan nomor *ethical clearence* 1095/UN4.6,4.5.31/ PP36/ 2024. Setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed concent,* dan dipastikan semua pasien telah diberikan penjelasan secara lisan dan

tertulis tentang prosedur penelitian.

2.7 Cara Kerja

2.7.1 Alokasi Subjek

Pemeriksaan kadar *WISP1* serum dilakukan pada semua sampel dari subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi.

2.7.2 Prosedur Penelitian

1. Dilakukan penyortiran subjek penelitian yang menyetujui pengambilan darah setelah peneliti menjelaskan alur penelitian secara keseluruhan.
2. Dilakukan pengukuran BB, TB, IMT, lingkar perut, lingkar panggul dan WHR subjek penelitian.
3. Dilakukan pengukuran kadar glukosa puasa subjek penelitian
4. Dilakukan pengambilan darah vena subjek penelitian untuk pemeriksaan kadar *WISP1* serum dengan menggunakan tabung vakum.
5. Dilakukan sentrifugasi spesimen darah pada kecepatan 3000 rpm selama 5 menit untuk memisahkan komponen liquid darah dengan komponen sel darah.
6. Dilakukan aliquot serum/plasma sebanyak 200 µL ke dalam cup serum berkapasitas 1,5 – 2 mL.
7. Sisa sampel darah pada tabung dibuang pada tempat sampah tertutup dengan kantong kuning
8. Disimpan serum yang telah di aliquot ke dalam freezer terkalibrasi pada suhu -20^{0}C jika ada penundaan pemeriksaan.
9. Dilakukan quality control pemeriksaan kadar *WISP1* dan menganalisis status control yang telah dilakukan
10. Dilakukan pemeriksaan kadar *WISP1* subjek penelitian setelah hasil control masuk dalam rentang *acceptable.*

2.7.3. Prosedur Pengukuran Antropometri

a. Pengukuran lingkar perut

1. Ditandai margin terendah dari tulang rusuk terakhir subjek penelitian dan puncak ilium dengan pulpen.
2. Dicari dan ditandai titik tengah antara tulang rusuk terakhir dengan puncak ilium.
3. Ditempelkan pita penegang diatas titik tengah yang telah ditandai dan melingkari perut secara horizontal.
4. Diarahkansubjek penelitian untuk berdiri tegak dengan kedua kaki rapat dan

tangan di samping tubuh dengan telapak tangan menghadap kedalam serta menarik nafas dengan perlahan.

5. Diukur lingkar perutdan membaca hasil pengukuran lingkar perutdengan pembulatan ke 0,1 cm terdekat.
6. Dicatat hasil pengukuran pada lembar pemeriksaan.

b. Pengukuran lingkar panggul

1. Responden berdiri tegak dengan kedua lengan berada pada sisi tubuh dan kaki rapat.
2. Pengukur berjongkok di samping subjek penelitian sehingga tingkat T maksimal dari panggul terlihat.
3. Dilingkarkan alat pengukur secara horizontal tanpa menekan kulit. Seseorang perlu membantu untuk mengatur posisi alat ukur pada sisi lainnya.
4. Dibaca dengan teliti hasil pengukuran pada pita hingga 0,1 cm

c. Pengukuran tinggi badan

1. Responden diarahkan membuka sepatu dan kaos kaki serta berdiri tegak.
2. Responden diarahkan untuk berdiri tegak dan menghadap ke depan pemeriksa dan mengarahkan kaki pasien lurus dan rapat serta kepala pasien tegak ke depan.
3. Alat ukur di pindahkan ke atas kepala respnden dan meminta untuk bernapas seperti biasa serta posisi kaki sampai kepala tegak lurus.
4. Dibaca hasil pengukuran dalam satuan centimeter pada titik ukur yang sesuai.
5. Responden diarahkan melangkah kedepan secara berlahan dan catat hasil pengkuran pada lembar pemeriksaan.

d. Pengukuran berat badan

1. Responden diarahkan membuka sepatu dan kaos kaki serta berdiri tegak lurus.
2. Responden diarahkan berdiri tegak lurus dan seimbang diatas timbangan digital tersebut.
3. Dicatat hasil penimbangan pada lembar pemeriksaan.

e. Pengukuran indeks massa tubuh

1. Dimasukkan data hasil pengukuran tinggi badan dan berat badan pada rumus berikut :

$$IMT = \frac{BB\ (kg)}{TB(m^2)}$$

Keterangan :

IMT = Indeks Massa Tubuh (kg/m^2)

BB = Berat badan dalam kilogram (kg)

TB = Tinggi badan dalam meter (m^2)

2. Dicatat hasil perhitungan pada lembar pemeriksaan

f. Pengambilan sampel darah vena

1. Disiapkan alat yang diperlukan. Spoit dipilih sesuai dengan volume darah yang akan diambil. Ukuran jarum disesuaikan dengan kondisi vena dan usia subjek penelitian. Periksa apakah jarum terpasang dengan erat, jika belum terpasang erat maka kencangkan
2. Dilakukan pendekatan kepada subjek penelitian dengan tenang dan ramah, diusahakansubjek penelitian senyaman mungkin
3. Ditanyakan identitas subjek penelitian, apakah sudah sesuai dengan data dilembar permintaan.
4. Diverifikasi persiapansubjek penelitian, misalnya puasa atau konsumsi obat. Dicatat bila subjek penelitian minum obat tertentu atau tidak puasa dan sebagainya
5. Diminta subjek penelitian duduk dengan tenang disamping meja yang akan dipakai pengambilan darah. Diletakkan lengan bawahsubjek penelitian di atas meja, dengan telapak tangan menghadap ke atas, alasi siku dengan bantal kecil
6. Jika posisinya berbaring, luruskan tangannya dengan telapak tangan menghadap ke atas
7. Dipasang tali pembendung ikat kira-kira 3-4 jari diatas lipat siku. Dimintasubjek penelitian untuk mengepalkan tangannya agar vena lebih kelihatan
8. Dilakukan perabaan (palpasi) dengan telunjuk kiri anda untuk memastikan posisi vena, vena teraba seperti sebuah pipa kecil, elastis dan memiliki dinding tebal
9. Didesinfeksi kulit pada bagian yang akan diambil darah dengan kapas alkohol 70% dan dibiarkan mengering. Kulit yang sudah dibersihkan tidak boleh dipegang lagi
10. Diposisikan spoit dengan lubang jarum menghadap ke atas.

11. Dilakukan pungsi vena dengan menusukkan jarum ke dalam lumen vena, jangan ragu-ragu. Jika jarum telah masuk ke dalam lumen vena, akan terlihat darah masuk ke dalam semprit (flash). Penusukan harus upayakan sekali tusuk kena
12. Ditarik perlahan-lahan darah vena ke dalam spoit. Kalau posisinya sudah benar seharusnya darah akan tertarik.
13. Dilepaskan tali pembendung dan teruskan penarikan darah vena ke dalam spoit sampai batas volume yang diperlukan.
14. Diletakkan kapas yang bersih dan kering di atas tempat tusukan, lalu tarik jarum yang tertutupi kapas tersebut dengan mantap.
15. Diminta subjek penelitian menekan kuat kapas tersebut selama 3 menit, dengan lengan diluruskan. Jika tersedia, dapat dipasang plester
16. Dilepas jarum dari spoitnya, masukkan darah ke dalam tabung
17. Dibuang spoit dalam tempat sampah khusus medis yang tertutup.

g. Preparasi sampel

1. Sampel didiamkan selama 15-30 menit didalam tabung vakum, dibiarkan sampai membeku.
2. Sampel di sentrifus selama 5-10 menit diputar pada 3000 rpm
3. Setelah di sentrifus, dipindahkan serum yang telah terpisah dari sel darah dari tabung ke cup sampel menggunakan pipet disposable dengan volume 200 µL tiap cup serum.
4. Sisa sampel darah pada tabung dibuang pada tempat sampah tertutup dengan kantong kuning
5. Serum disimpan dalam freezer terkalibrasi pada suhu -20°C agar sampel tetap stabil.

2.7.4. Pemeriksaan glukosa darah

a. Prinsip Kerja (ABX Pentra 400)

Adenosin triphospate (ATP) diubah menjadi *Adenosin Diphospate* (ADP). *Glucose-6-phospate* yang terbentuk menjadi substrat untuk reaksi enzimatik kedua. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phospate* (NADP) direduksi pada reaksi kedua menjadi NADPH dan menghasilkan *gluconate-6-phospate*. Pembentukan NADPH menyebabkan peningkatan absorban pada 340 nm yang sebanding dengan jumlah glukosa pada spesimen.

b. Alat dan bahan (ABX Pentra 400)

1. Alat *clinical chemistry analyzer ABX* Pentra 400

2. Reagen *ABX Pentra glucose*
3. Mikropipet
4. Tip

c. Prosedur pengujian (ABX Pentra 400)

1. Sampel diletakkan pada rak sampel ABX Pentra 400 kemudian masukkan rak sampel ke dalam sampele tray
2. Pilih menu worklist pada menu utama
3. Diketik identitas sampel dan pilih parameter glukosa yang akan diperiksa
4. Pilih tanda centang pada bagian kanan bawah untuk konfirmasi data dan order parameter pemeriksaan
5. Pilih tanda "►" pada bagian atas layar, kemudian sampel akan diperiksa secara otomatis
6. Untuk melihat hasil, pilih menu result validation dan pilih data sesuai identitas sampel dan pilih " validate ".

d. Nilai rujukan

1. Glukosa puasa <100 mg/dL : Normal
2. Glukosa puasa 100-125 md/dL : Pre diabetes
3. Glukosa puasa >126 mg/dL : DM

2.7.5 Pemeriksaan WISP1 serum menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA)

a. Prinsip kerja (MyBiosource, 2024)

Prinsip ini di dasarkan pada teknologi pengujian imunosorben terkait enzim *sandwich*. Mikroplat dalam kit telah dilapisi dengan antibodi khusus untuk WISP1. Standar dan sampel kemudian ditambahkan ke *well* mikroplat yang sesuai dengan antibodi terkonjugasi biotin khusus untuk WISP1. Selanjutnya, Avidin terkonjugasi dengan *Horseradish Peroxidase* (HRP) ditambahkan ke setiap *well* mikroplat dan diinkubasi. Setelah larutan substrat TMB ditambahkan, hanya *well* yang mengandung WISP1, antibodi terkonjugasi biotin, dan Avidin terkonjugasi enzim yang akan menunjukkan perubahan warna. Reaksi enzim-substrat dihentikan dengan menambahkan larutan asam sulfat dan perubahan warna diukur secara spektrofotometri pada panjang gelombang 450nm. Konsentrasi WISP1 dalam sampel diukur dengan membandingkan nilai O.D. Contoh dengan kurva standar.

b. Alat dan bahan (MyBiosource, 2024)

1. Kit reagen WISP1

2. Sampel serum
3. Mikropipet *multichannel*
4. Batang pengaduk
5. Tip biru dan tip kuning
6. Tabung pemisah serum
7. Rack tabung
8. *Stop watch*

c. Prosedur penyimpanan (MyBiosource, 2024)

1. Penyimpanan kit

   Simpan semua kit pada suhu -20°C atau hingga satu bulan pada suhu 4°C. Standar, Deteksi Reagen A, Deteksi Reagen B, dan strip mikroplat 96-well di suhu -20°C, sedangkan substrat dan buffer simpan di suhu 4°C.
2. Penyimpanan sampel

   Sampel yang akan digunakan dalam 5 hari dapat di siimpan pada suhu 4°. Sampel yang tidak akan digunakan dalam 5 hari sebaiknya di simpan pada suhu -20°C (≤1 bulan) atau -80°C (≤2 bulan) untuk mencegah hilangnya bioaktivitas dan kontaminasi.

   Hindari siklus pembekuan/pencairan berulang yang dapat mempengaruhi hasil.

d. Persiapan reagen (MyBiosource, 2024)

1. Pembuatan Standar

   Pencampuran standar dilakukan dengan menambahkan 1,0 mL pengencer standar dan disimpan selama 10 menit pada suhu ruangan. Kemudian, dikocok larutan (hindari terbentuknya busa). Konsentrasi standar dalam larutan stok adalah 10 ng/mL.

   Diambil 7 tabung berisi 0,5 mL pengencer standar untuk membuat pengenceran ganda. Dicampur setiap tabung dengan baik sebelum pindah ke tabung berikutnya. Disiapkan 7 standar yang telah diencerkan. Selanjutnya disiapkan 1 tabung EP dengan pengencer standar sebagai blanko (0 ng/mL).
2. Reagen pengujian A dan B

   Disentrifus stok reagen penguji A dan B sebentar sebelum digunakan. Diencerkan kedua reagen hingga mencapai konsentrasi kerja 100 kali lipat dengan larutan pengencer uji A dan B, masing-masing.
3. *Wash buffer*

   Dilarutkan 20mL konsentrat *wash buffer* (30×) dengan 580mL air deionisasi

atau air suling untuk menyiapkan 600mL *wash buffer* (1×).

4. Substrat TMB

   Diaspirasi dosis yang diperlukan dari larutan dengan *tips* bersih dan jangan membuang sisa larutan ke dalam vial lagi.

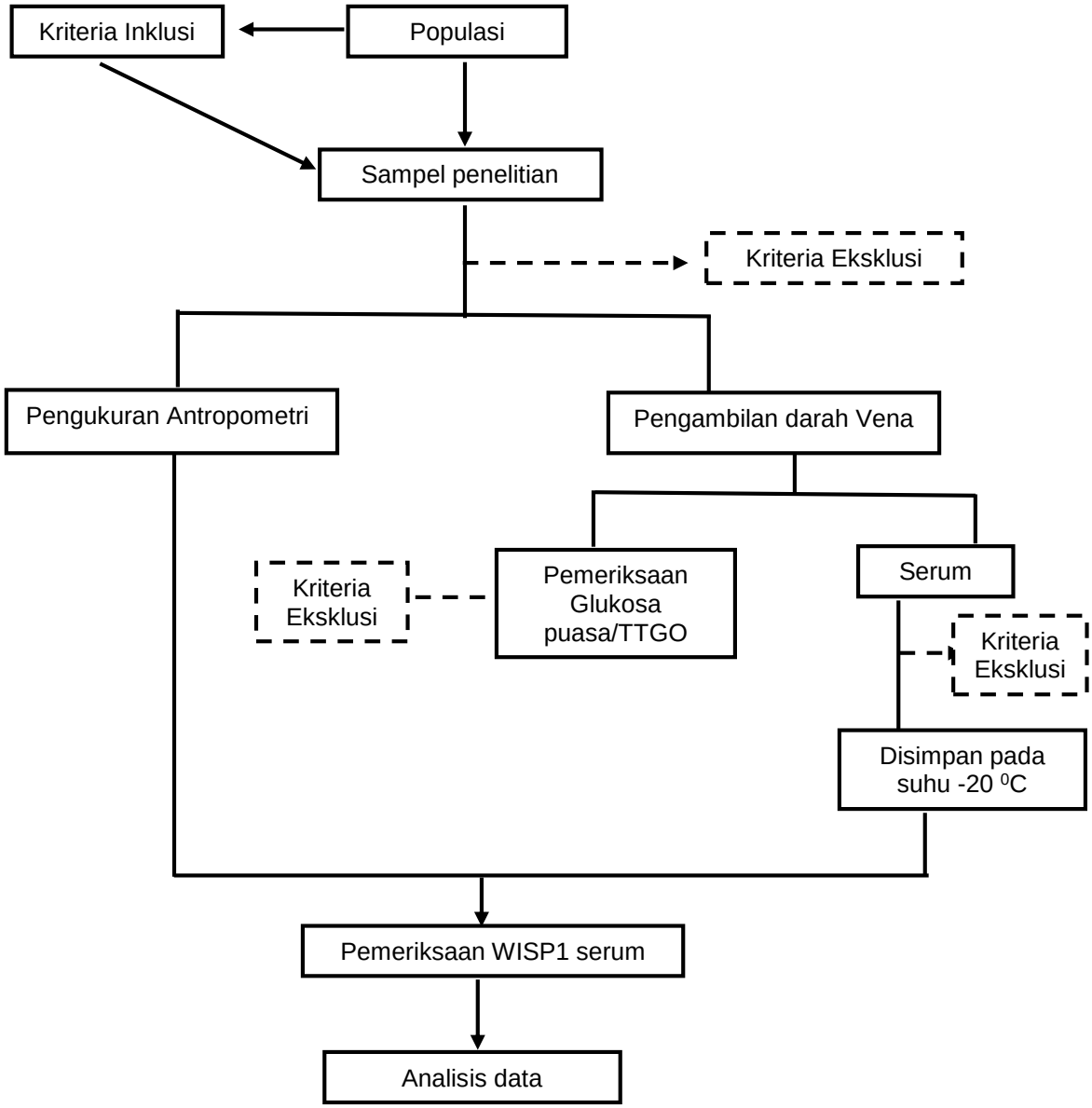
e. Prosedur pengujian (MyBiosource, 2024)

1. Ditentukan *well* untuk larutan standar, blanko, dan sampel. Disiapkan 7 well untuk standar, 1 well untuk blanko.
2. Ditambahkan 100µL masing-masing dari pengenceran standar, blanko, dan sampel ke dalam well yang sesuai. Tutup dan inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
3. Dibuang cairan dari setiap *well*, jangan dicuci. Tambahkan 100µL *detection reagent A* ke setiap *well*, tutup *well* dengan penutup *plate* dan inkubasi selama 1 jam pada suhu 37°C.
4. Diaspirasi larutan dan cuci dengan 350µL *wash buffer* 1× ke setiap well menggunakan botol semprot, *multi channel pipette*, *dispenser manifold*, atau *autowasher*, dan biarkan selama 1~2 menit. Buang sisa cairan dari semua *well* sepenuhnya dengan cara dituang, balikkan *plate* dan tepuk pada tisu bersih. Cuci 3 kali. Setelah pencucian terakhir, buang sisa-sisa *wash buffer* balikkan plate dan tepuk pada tisu bersih
5. Ditambahkan 100µL larutan kerja *detection reagent B* ke setiap *well*, tutup *well* dengan penutup *plate* dan inkubasi selama 30 menit pada suhu 37^0 C.
6. Diulangi proses aspirasi dan cuci sebanyak 5 kali seperti yang dilakukan pada langkah 4.
7. Ditambahkan 90µL *wash buffer* ke setiap *well*. Ditutup dengan *Plate sealer* baru. Diinkubasi selama 10 - 20 menit pada suhu 37^0 C (Jangan melebihi 30 menit). Dilindungi dari cahaya. Cairan akan berubah menjadi biru dengan penambahan *wash buffer*.
8. Ditambahkan 50 µL stop solution pada masing-masing well. Jika perubahan warna tidak tampak seragam, ketuk plate secara perlahan untuk memastikan pencampuran yang sempurna.
9. Dibersihkan setiap tetesan air dan sidik jari di bagian bawah *plate* dan pastikan tidak ada gelembung di permukaan cairan. Tentukan kerapatan optik masing-masing well menggunakan pembaca *microplate* yang diatur pada panjang gelombang 450 nm.

2.8 Analisis data

Analisis data dilakukan menggunakan software statistik Metode statistik yang digunakan adalah perhitungan statistik deskriptif (*range, median, mean, standar deviasi* dan sebaran data) dan uji statistik. Distribusi data kadar WISP1 serum dan pengukuran parameter antropometri dinilai menggunakan uji *kolmogorov smirnov*. Dilakukan uji korelasi *pearson* jika data terdistribusi normal atau uji korelasi *spearman* jika data tidak terdistribusi normal. Hasil uji statistik signifikan jika nilai $p < 0,05$.

2.9 Alur penelitian



Gambar 4 . Alur Penelitian