

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. LATAR BELAKANG

Peningkatan massa tubuh adalah permasalahan kesehatan global yang terus meningkat seiring dengan gaya hidup tidak sehat dapat mempengaruhi kesehatan misalnya pola makan tidak teratur, makan berlebihan, kebiasaan merokok, minum alkohol, tidak berolahraga, kurang tidur dan beberapa kasus yang disebabkan oleh permasalahan status gizi pada usia dewasa adalah status gizi lebih hingga obesitas (Puspitarine, 2016).

Obesitas telah menjadi masalah di dunia kesehatan dan gizi, baik di negara maju maupun negara berkembang memiliki masalah yang sama terkait obesitas. Data WHO (*World Health Organization*) pada tahun 2016 menunjukkan bahwa dari 1,9 milyar orang dewasa di dunia 600 juta orang dewasa mengalami obesitas (Sitorus,C.E. dkk, 2020). Angka kejadian obesitas di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 sebesar 15,4% (Kemenkes RI, 2013), meningkat menjadi 21,8 % pada tahun 2018 (Laporan Nasional Riskesdas 2018)

Beberapa indikator untuk mengetahui obesitas antara lain adalah parameter antropometri, pengukuran ini bersifat individu yang meliputi tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), rasio lingkar pinggang dan lingkar pinggul. Antropometri berhubungan dengan berbagai macam pengukuran dimensi tubuh dan komposisi tubuh dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi (Alhamda, 2015).

Antropometri sangat umum digunakan untuk mengukur status gizi dari berbagai ketidak seimbangan antara asupan protein dan energi. Gangguan ini biasanya terlihat dari pola pertumbuhan fisik dan proporsi jaringan tubuh seperti lemak, otot dan jumlah air dalam tubuh (Nurriszky A, 2018). Salah satu kelemahan pengukuran antropometri dengan IMT adalah tidak dapat menilai distribusi lemak dalam tubuh sehingga kurang sensitif untuk menentukan obesitas abdominal (Sunarti, 2013)

Obesitas merupakan akumulasi lemak yang berlebihan karena adanya ketidakseimbangan masukan dan pengeluaran makanan dan dapat menyebabkan berbagai macam masalah kesehatan. Kejadian obesitas dapat dipengaruhi oleh berbagai macam faktor. Faktor genetik cukup berperan dalam terjadinya obesitas. Orangtua yang memiliki obesitas cenderung memiliki anak yang obesitas juga (Lubis,M.Y, 2020).

Faktor terpenting yaitu kurangnya aktivitas fisik yang dilakukan. Aktivitas fisik rutin penting dalam membantu metabolisme normal tubuh yang secara tidak

langsung mampu mencegah terjadinya keadaan patologis terkait obesitas. Keadaan obesitas selalu dikaitkan dengan menumpuknya jumlah jaringan lemak atau adiposa. Terdapat dua tipe jaringan adiposa dalam tubuh, jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa coklat (Paleva, R, et al 2019)

Obesitas berkaitan dengan peradangan kronis yang ditandai dengan peningkatan produksi sitokin proinflamasi dan akumulasi makrofag di jaringan adiposa (Fan, N, et al, 2013). Akumulasi berlebihan jaringan adiposa visceral pada obesitas dikaitkan dengan perubahan profil molekuler yang disekresikan oleh jaringan ini, termasuk adipokin (leptin, adiponektin), sitokin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ ), dan makromolekul serta metabolit lainnya. Perubahan profil sekresi jaringan adiposa sebagian besar berkontribusi terhadap terjadinya peradangan kronis dan ketidakseimbangan hormon, yang menyebabkan resistensi insulin dan secara kolektif meningkatkan risiko penyakit kronis seperti diabetes, dislipidemia, perlemakan hati, dan penyakit kardiovaskular (Santos,L et al, 2024)

Folistatin-like 1 (FSTL1) adalah glikoprotein yang dihasilkan di jaringan adiposa yang mempengaruhi berbagai kondisi patologis yaitu kardiovaskular, autoimun, neoplastik, kondisi osteoartikular, dan obesitas. Beberapa penelitian mengidentifikasi sebagai biomarker untuk memprediksi/memantau presentasi dan hasil penyakit, salah satu bagian tersebut adalah FSTL1

Folistatin-like 1 adalah protein yang disekresikan dan bersirkulasi dalam plasma, dan oleh karena itu, dapat berfungsi sebagai adipokin yang berperan dalam mengatur metabolisme lemak dan respons inflamasi yang terkait dengan obesitas dan *sindrom* metabolik. dan sebagai miokin yang berperan dalam proses pemulihan dan perbaikan jaringan. FSTL1 sangat berperan dalam proses adipogenesis berdasarkan peran dalam preadiposit dan penurunan regulasi yang signifikan pada adiposit dewasa (Santos, et al, 2024).

Pengukuran antropometri merupakan parameter untuk menentukan obesitas, salah satunya pada pengukuran indeks massa tubuh yang merupakan indikator untuk menilai adipositas tubuh secara keseluruhan (Jeffrey, dkk. 2024), penelitian oleh Mattiotti, A, dkk menunjukkan bahwa kadar FSTL1 serum ditemukan berkorelasi dengan indeks massa tubuh dengan FSTL1 lebih tinggi pada yang mengalami kelebihan berat badan dan obesitas. Obesitas patologis dan berat menurunkan kadar FSTL1 karena peningkatan terus menerus dalam jumlah adiposit matang dan faktor terkait lainnya. sekresi FSTL1 dapat diatur oleh hiperinsulinemia dan asam lemak bebas (Olga, K, 2021).

## **B. RUMUSAN MASALAH**

Berdasarkan latar belakang diatas, maka dapat dirumuskan suatu masalah yaitu “ Bagaimana hubungan antara parameter antropometri (indeks massa tubuh, lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang dan pinggul) dengan kadar FSTL1 serum pada subjek dewasa sehat ?”

## **C. HIPOTESIS PENELITIAN**

Semakin tinggi nilai parameter antropometri (indeks massa tubuh, lingkaran pinggang, lingkaran pinggul dan rasio lingkaran pinggang dan pinggul) maka semakin tinggi kadar FSTL1 serum pada subjek dewasa sehat.

## **D. TUJUAN PENELITIAN**

### **1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara parameter antropometri dengan kadar FSTL1 serum pada subjek dewasa sehat.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya nilai pengukuran parameter antropometri (indeks massa tubuh, lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang dan pinggul) pada subjek dewasa sehat
- b. Diketuainya kadar FSTL1 serum pada subjek dewasa sehat
- c. Diketuainya hubungan nilai parameter antropometri (indeks massa tubuh, lingkaran pinggang dan rasio lingkaran pinggang dan pinggul) dengan kadar FSTL1 pada subjek dewasa sehat.

## **E. MANFAAT PENELITIAN**

### **1. Manfaat Praktis**

Manfaat praktis dari hasil penelitian ini yaitu dapat memberikan informasi kepada tenaga medis, tenaga kesehatan, dan praktisi tentang hubungan pengukuran parameter antropometri dengan kadar FSTL1 serum pada subjek dewasa sehat.

### **2. Manfaat Teoritis**

Manfaat teoritis dari penelitian ini yaitu dapat digunakan sebagai sumber data ilmiah serta referensi bagi peneliti selanjutnya tentang hubungan pengukuran parameter antropometri dengan kadar FSTL1 pada subjek dewasa sehat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Dewasa Sehat

Istilah dewasa menurut kamus bahasa Indonesia berasal dari bahasa Latin, yaitu *adultus* yang berarti tumbuh menjadi kekuatan dan ukuran yang sempurna atau telah menjadi dewasa. Seseorang dikatakan dewasa adalah apabila dia mampu menyelesaikan pertumbuhan dan menerima kedudukan yang sama dalam masyarakat atau orang dewasa lainnya (Pieter & Lubis, 2010). Pembagian usia dewasa dibagi menjadi 3, yaitu dewasa awal dimulai pada umur 18 tahun sampai umur 40 tahun, dewasa madya dimulai pada umur 41 tahun sampai umur 60 tahun, dan kemudian dewasa lanjut dimulai pada umur 60 tahun sampai kematian (Farahdika, dkk.2015).

Sehat adalah suatu keadaan yang lengkap secara fisik, mental, dan sosial, dan bukan hanya tidak adanya penyakit atau kelemahan (WHO, 1948). Usia dewasa merupakan masa tumbuh kembang untuk mencapai masa produktif, pada usia dewasa dipandang sebagai usia tersehat dari populasi manusia keseluruhan (*healthiest people in population*) meskipun banyak yang mengalami sakit namun jarang sampai parah (Eka Nurjanah, 2021)

#### B. Antropometri

Antropometri berasal dari "*anthro*" yang memiliki arti manusia dan "*metri*" yang memiliki arti ukuran. Antropometri adalah sebuah studi tentang pengukuran tubuh dimensi manusia dari tulang, otot dan jaringan adiposa atau lemak (Erawati, dkk. 2023). Antropometri adalah studi yang berkaitan dengan pengukuran dimensi tubuh manusia. Bidang antropometri meliputi berbagai ukuran tubuh manusia seperti berat badan, posisi ketika berdiri, ketika merentangkan tangan, lingkaran tubuh, panjang tungkai, dan sebagainya (Wignjosoebroto, 2008),

Dalam bidang gizi, khususnya untuk orang dewasa masalah kekurangan dan kelebihan gizi merupakan masalah penting, karena selain mempunyai resiko penyakit-penyakit tertentu. Maka pemantauan harus dilakukan secara berkesinambungan. Salah satu caranya adalah untuk mempertahankan indeks massa tubuh (IMT) yang ideal atau normal. Ukuran yang sering digunakan adalah berat badan dan tinggi badan. Teknik yang paling sering digunakan untuk menentukan status gizi adalah antropometri. Indeks antropometri yang biasanya digunakan adalah rasio berat badan terhadap umur (BB/BB), tinggi badan terhadap umur (TB/U), dan berat badan terhadap tinggi badan (BB/TB) (Sandall *et al*, 2020), antropometri

gizi berhubungan berbagai macam pengukuran dimensi tubuh dan komposisi dari berbagai tingkat umur dan tingkat gizi (Noviardi, et al, 2023). Nilai antropometri juga dapat digunakan sebagai kriteria diagnosis untuk obesitas, yang menjadi salah satu faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus dan berbagai penyakit lainnya.(Kuriyan, 2018)

### C. Komponen Antropometri

#### a. Berat badan

Berat badan berfungsi sebagai indikator umum komposisi tubuh. Pemantauan berat badan dari waktu ke waktu dapat memberikan wawasan berharga tentang status gizi; lebih jauh lagi, pemantauan tersebut juga dapat mencerminkan kadar protein, lemak, air, dan mineral yang ada dalam tulang. Saat menggunakan alat pengukur berat badan, sangat penting untuk mengkalibrasi dan merawatnya secara teratur sebelum digunakan (Supariasa, 2016; Webster-Gandy et al., 2016).

#### b. Tinggi badan

Tinggi badan adalah indikator yang efektif untuk mengidentifikasi kondisi masa lalu atau saat ini terutama usia tidak diketahui secara tepat. Selain itu, tinggi badan merupakan ukuran signifikan kedua ketika dihubungkan dengan berat badan terhadap tinggi badan (*Quac Stick*), sehingga faktor usia dapat diabaikan (Supariasa, 2016).

#### c. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Indeks massa tubuh adalah representasi dari akumulasi lemak dalam tubuh, sebuah metode muda untuk mengawasi status gizi individu dewasa yang berhubungan dengan kekurangan atau kelebihan berat badan. IMT diterapkan untuk orang dewasa yang berusia 18 tahun keatas, dan tidak dapat digunakan untuk bayi, anak, remaja, ibu hamil, dan olahragawan selain itu juga pada keadaan khusus (penyakit) seperti adanya edema, asites, dan hepatomegali. Rumus yang digunakan untuk perhitungan Indeks Massa Tubuh adalah:

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

Klasifikasi indeks massa tubuh (IMT) oleh Kemenkes pada tahun 2018. Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

**Tabel. 1 Klasifikasi Indeks Massa Tubuh menurut Kemenkes RI**

| IMT (kg/m <sup>2</sup> ) | Klasifikasi | Resiko                    |
|--------------------------|-------------|---------------------------|
| <17,0                    | Kurus       | Kurang Berat Badan Berat  |
| 17,0 -18,5               | Kurus       | Kurang Berat Badan Ringan |
| 18,5-25,0                | Normal      | Normal                    |
| 25,0-27,0                | Gemuk       | Overweight                |
| >27,0                    | Gemuk       | Obesitas                  |

Sumber: Kemenkes RI (2018)

#### d. Lingkar pinggang

Lingkar pinggang berfungsi sebagai ukuran lemak intra-abdomen pada anak-anak dan orang dewasa. Lingkar pinggang dinilai menggunakan pita pengukur non-elastis. Pengukuran dilakukan di titik tengah antara tulang rusuk terendah dan krista iliaka saat individu berdiri dan mengembuskan napas di akhir napas. Menurut pedoman WHO untuk orang dewasa Asia, ambang batas lingkar pinggang perut adalah  $\geq 90$  cm untuk pria dan  $\geq 80$  cm untuk wanita, yang terkait dengan masalah kesehatan seperti hipertensi, hiperlipidemia, dan hiperglikemia pada populasi Asia (Mayasari & Wirawanni, 2014).

#### e. Rasio Lingkar pinggang dan pinggul

Rasio lingkar pinggang dan pinggul merupakan salah satu metode pengukuran yang menggambarkan distribusi lemak tubuh dan digunakan untuk menilai status obesitas seseorang (Pangesti et al, 2014).

Pengukuran rasio lingkar pinggang dan pinggul merupakan indikator distribusi lemak dalam tubuh yang menjadi acuan untuk mengidentifikasi timbulnya sindrom metabolik akibat perubahan metabolisme (Yuliasih, 2009; Supariasa, 2016).

Rasio lingkar pinggang dan lingkar pinggul/*waist-to-hip ratio* (WHR) dapat diukur dengan rumus:

$$\text{WHR} = \frac{\text{Lingkar Pinggang (cm)}}{\text{Lingkar Pinggul (cm)}}$$

Perbedaan posisi pengukuran akan memberikan hasil yang berbeda, rasio lingkar pinggang dan pinggul untuk perempuan adalah 0,77 dan 0,90 untuk laki-laki (Utami, N.W.A. 2016)

### D. Folistatin Like 1 (FSTL1)

#### a. Definisi

FSTL1 adalah adalah struktur protein dari *secreted protein, acidic, and rich in cysteine* (FS-SPARC) yang merupakan kelompok protein yang disekresikan dan berlokasi di *matriks ekstraseluler* (ECM) (Zhang, et. al, 2020). FSTL1 merupakan glikoprotein ekstraseluler yang disekresikan, yang baru diidentifikasi sebagai sitokin proinflamasi baru.

Awalnya diklon dari garis sel osteoblas sebagai *transforming growth factor* (TGF-gen) yang dapat diinduksi. Berdasarkan homologi urutannya, FSTL1 termasuk dalam keluarga *secreted protein acidic and rich in cysteine* (SPARC) /osteonektin yang mengandung domain pengikat kalsium ekstraseluler dan domain mirip follistatin. Domain pengikat kalsium pada FSTL1 tidak berfungsi, menunjukkan bahwa FSTL1 memiliki fungsi yang berbeda (Nengguan, F, 2013)

Proses inflamasi menunjukkan peran regulasi FSTL1 dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, dan migrasi. FSTL1 pertama kali ditemukan sebagai protein yang diinduksi oleh TGF- $\beta$ 1 dan juga telah terbukti berfungsi sebagian besar melalui regulasi. Jalur pensinyalan TGF- $\beta$  pada tingkat reseptor membran (Xiahoe L, 2021)

#### b. Karakteristik FSTL1

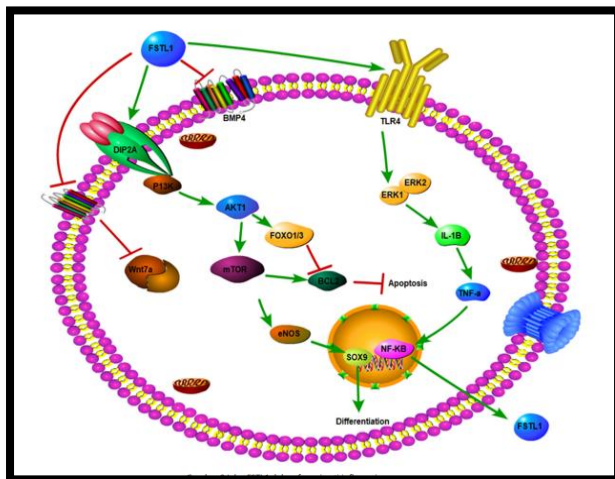
Gen FSTL1 pertama dan paling banyak dipelajari terletak pada kromosom 3q13.33 pada manusia dan terdiri dari 11 ekson. Ekson 2 hingga 11 mengkodekan 308 protein asam amino. Ekson terakhir juga berisi urutan pengkodean untuk micro RNA-198 (MIR-198). Transkrip primer FSTL1 berfungsi sebagai mRNA dan pra-miRNA. *Region 3* 'yang tidak diterjemahkan dari gen ini mengandung beberapa situs pengikatan miRNA, tiga di antaranya (miR-206, miR-32-5p, miR-27a) terlibat dalam regulasi ekspresi FSTL1 (Olga, K, 2021)

#### c. Fungsi FSTL1

Fungsi FSTL1 selama proses inflamasi ada dua yaitu selama periode akut, protein ini bertindak sebagai faktor anti-inflamasi, namun memiliki efek pro-inflamasi pada penyakit kronis. Hal ini dapat dijelaskan dengan aktivasi berbagai jalur pensinyalan. Awalnya, FSTL1 mengikat reseptor *protein disko-interaksi 2* (DIP2A) dan mencegah degradasi protein jaringan oleh *matriks metalloproteinase* (MMP).

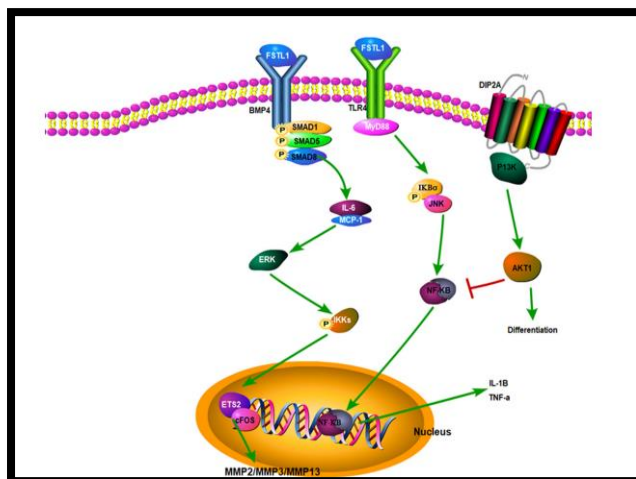
Selanjutnya, FSTL1 mengaktifkan respon inflamasi melalui jalur TLR4/CD14, mengaktifkan jalur  *$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid* (AMPA), dan menghambat jalur pensinyalan BMP. Peran FSTL1 dalam proses inflamasi telah dipelajari di beberapa model dan dapat bersifat pro-inflamasi dan juga anti-inflamasi (Olga, K, 2021)

Proses jalur FSTL1 dalam fungsi anti inflamasi dalam tubuh ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 1. Jalur FSTL1 dalam fungsi anti-inflamasi (Wencui, LI, 2021).

Proses jalur FSTL1 dalam fungsi inflamasi dalam tubuh ditunjukkan pada gambar berikut:



Gambar 2. Jalur FSTL1 dalam fungsi inflamasi (Wencui, LI, 2021).

**d. Ekspresi FSTL1**

FSTL1 secara aktif diekspresikan dalam jaringan adiposa oleh preadiposit dan adiposit. Protein ini menginduksi reaksi inflamasi pada adiposit dan makrofag serta menekan sinyal insulin di adiposit. Hasil penelitian Eman Nader Monir dkk, menunjukkan bahwa FSTL1, sebagai sitokin proinflamasi, dapat memberikan kemungkinan hubungan antara obesitas, inflamasi, dan perkembangan resistensi insulin pada anak yang kelebihan berat badan/obesitas. Obesitas patologis dan berat menurunkan kadar FSTL1 karena peningkatan terus menerus dalam jumlah adiposit matang dan faktor terkait lainnya. sekresi FSTL1 dapat diatur oleh hiperinsulinemia dan asam lemak bebas (Olga, K, 2021)

**e. Hubungan antara parameter antropometri dengan kadar FSTL1 serum**

Kadar FSTL1 serum telah ditemukan berkorelasi dengan Indeks Massa Tubuh (IMT), di mana kadar FSTL1 lebih tinggi pada individu dengan kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan dengan kelompok yang dijadikan acuan. Selama proses diferensiasi pra-adiposit 3T3-L1 menjadi adiposit, FSTL1 menunjukkan ekspresi yang tinggi pada tahap awal, namun kemudian mengalami penurunan regulasi ke tingkat basal pada level mRNA dan protein. Intervensi yang mencegah puncak ekspresi awal FSTL1 atau mempertahankan kadar FSTL1 yang tinggi dalam media kultur selama adipogenesis yang diinduksi diketahui dapat menghambat diferensiasi sel 3T3-L1.

Dua mekanisme utama telah diidentifikasi dalam regulasi ekspresi FSTL1. Pertama, sekresi FSTL1 dikontrol melalui fungsi silia, struktur rambut halus pada sel yang mengatur produksi dan pelepasan FSTL1. Kedua, disfungsi gen yang esensial untuk ciliogenesis, seperti Bardet-Biedl Syndrome 4 (BBS4) atau Intraflagellar Transport 88 (IFT88), mengakibatkan penurunan regulasi kadar mRNA dan protein FSTL1 pada pra-adiposit 3T3-L1. Hal ini menyebabkan kegagalan proses adipogenesis, yang menunjukkan bahwa regulasi FSTL1 melalui silia memainkan peran penting dalam diferensiasi adiposity. (Mattiotti, A, 2017)

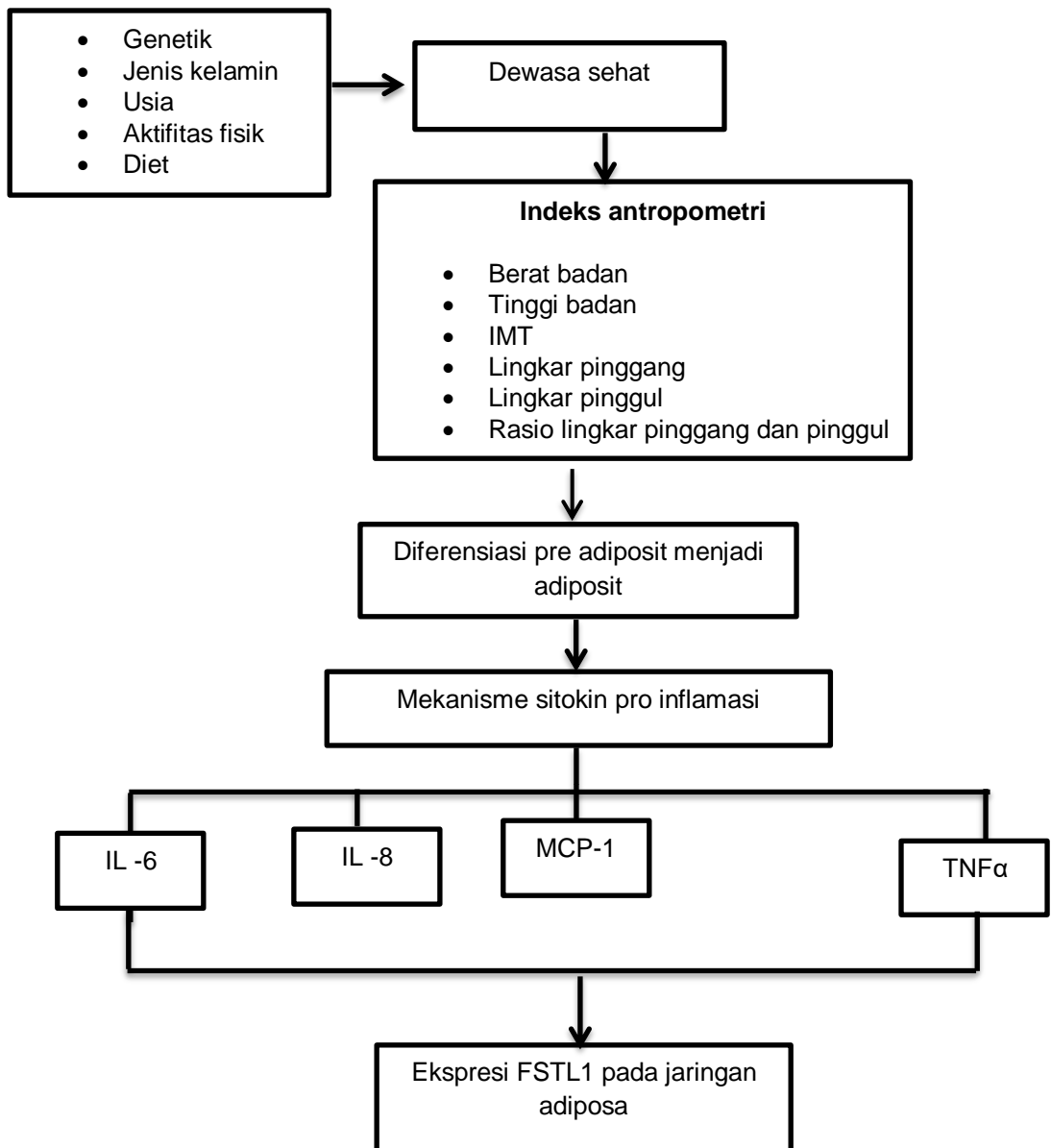
Mekanisme kedua diferensiasi sel 3T3-L1 menjadi adiposit melibatkan penurunan regulasi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-8, dan MCP-1, serta penambahan TNF $\alpha$  ke adiposit 3T3-L1 menginduksi de-diferensiasi dan disertai dengan ekspresi ulang mRNA dan protein FSTL1 serta peningkatan regulasi sitokin pro-inflamasi, mengindikasikan bahwa proses adipogenesis (diferensiasi sel menjadi adiposit) dan de-diferensiasi adiposit sangat dipengaruhi oleh sinyal pro-inflamasi, khususnya yang terkait dengan TNF $\alpha$  dan FSTL1. Perubahan rasio sitokin pro dan anti-inflamasi diperkirakan mendasari

peradangan kronis yang diamati pada obesitas, yang menyebabkan resistensi insulin dan penyakit terkait obesitas lainnya. Hal ini sangat mirip dengan dampak yang dilaporkan pada arthritis, yang menunjukkan peran FSTL1 dalam pengaturan keseimbangan sitokin pro dan anti-inflamasi (Mattiotti, A, 2017)

Mekanisme alternatif yang belum banyak dieksplorasi dalam regulasi ekspresi FSTL1 mungkin melibatkan mikro RNA (miRNA). Sebagai contoh, selama proses diferensiasi adiposit, penurunan ekspresi FSTL1 yang serupa juga diamati dalam miogenesis in vitro pada mioblas C2C12. Dalam konteks mioblast, penurunan regulasi FSTL1 dikaitkan dengan pengaturan oleh miR-206, sebuah miRNA yang spesifik untuk jaringan otot. Selama adipogenesis, diketahui bahwa miRNA berperan dalam mengatur tingkat ekspresi gen, dan kandidat situs pengikatan miRNA pada FSTL1 dapat diidentifikasi melalui pemindaian 3'UTR FSTL1 untuk lokasi pengikatan miRNA potensial. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengungkap peran miRNA dalam regulasi FSTL1 pada berbagai proses biologis (Mattiotti, A, 2017)

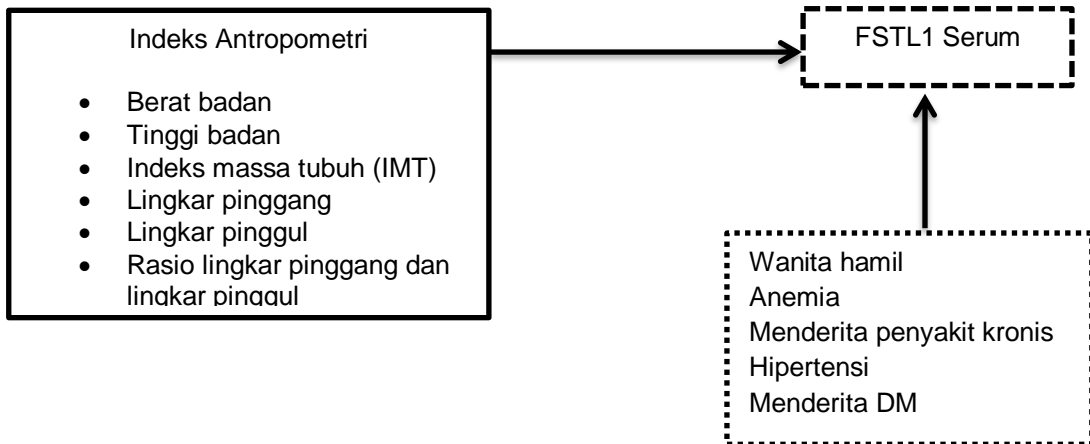
Obesitas dan peradangan dapat mempengaruhi fungsi metabolik jaringan adiposa dalam tubuh manusia (Ouchi, *et. al*, 2011). Penelitian oleh Mattiotti, A, dkk menunjukkan bahwa kadar FSTL1 serum ditemukan berkorelasi dengan indeks massa tubuh dengan FSTL1 lebih tinggi pada subjek yang kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan pada kontrol. Selama diferensiasi pra-adiposit (3T3-L1) menjadi adiposit, FSTL1 awalnya diekspresikan dalam jumlah besar pada tahap tertentu selama proses diferensiasi sel, tetapi setelah proses tersebut berjalan atau mencapai titik tertentu, ekspresinya menurun kembali ke tingkat dasar atau normal. Baik dengan mencegah puncak awal ekspresi FSTL1 atau dengan mempertahankan kadar FSTL1 yang tinggi dalam media kultur selama adipogenesis yang diinduksi, diferensiasi sel 3T3-L1 terhambat.

### E. Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

### F. Kerangka Konsep



Keterangan :

= Variabel Terikat

= Variabel Bebas

= Variabel Perancu

**Gambar 4. Kerangka Konsep**