

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fetal programming merupakan konsep yang menyatakan bahwa peristiwa biologis yang terjadi pada periode kritis kehamilan dapat menimbulkan efek permanen terhadap perkembangan janin dan kesehatan bayi setelah lahir. Konsep ini berakar pada *fetal origins hypothesis*, atau Hipotesis Barker, yang dikemukakan oleh David Barker pada tahun 1995 di University of Southampton, Inggris. Hipotesis tersebut menjelaskan bahwa kekurangan gizi pada masa pertengahan hingga akhir kehamilan dapat menghambat pertumbuhan janin secara optimal, sehingga meningkatkan risiko terjadinya penyakit kronis pada masa dewasa. Pemikiran ini kemudian membuka bidang penelitian baru terkait mekanisme perkembangan penyakit, dengan menyoroti peran lingkungan intrauterin dalam membentuk kesehatan manusia sepanjang kehidupan (Kwon & Kim, 2017).

Sejalan dengan berkembangnya pemahaman mengenai pemrograman janin (*fetal programming*), muncul konsep *Developmental Overnutrition Hypothesis*, yang menekankan bahwa kelebihan nutrisi selama kehamilan juga dapat memberikan dampak jangka panjang terhadap perkembangan janin dan kesehatan keturunannya. Hipotesis ini berangkat dari temuan bahwa paparan nutrisi berlebih, khususnya akibat obesitas maternal dan Diabetes Gestasional dapat memicu perubahan metabolik pada janin. Kondisi seperti hiperglikemia dan meningkatnya transfer glukosa serta asam lemak dari ibu ke janin dapat menyebabkan hiperinsulinemia janin, peningkatan deposisi lemak, serta perubahan permanen pada sistem metabolisme (Catalano & Ehrenberg, 2006; Lawlor, 2008). Hipotesis ini menegaskan bahwa tidak hanya kekurangan nutrisi, tetapi juga nutrisi berlebih selama kehamilan dapat memprogram kerentanan individu terhadap berbagai penyakit kronis di kemudian hari (Reynolds, 2013).

Status gizi ibu merupakan determinan utama dalam proses *fetal programming* karena berkontribusi terhadap berbagai aspek biologis yang memengaruhi perkembangan janin. Faktor-faktor tersebut mencakup komposisi tubuh ibu, kualitas dan kuantitas asupan nutrisi, aliran darah menuju uterus dan plasenta, serta interaksi antara faktor genetik maternal dan janin.

Indeks Massa Tubuh (IMT) menjadi indikator penting untuk menilai status nutrisi ibu hamil, karena merefleksikan proporsi berat badan terhadap tinggi badan dan telah secara luas digunakan untuk mengevaluasi pengaruh kondisi nutrisi maternal terhadap kesehatan ibu maupun perkembangan janin. Penggunaan IMT dalam kajian kehamilan juga didukung oleh temuan bahwa variasi status nutrisi maternal, baik kekurangan maupun kelebihan, berpotensi memengaruhi risiko terjadinya gangguan pertumbuhan janin serta hasil kesehatan jangka panjang (Kwon & Kim, 2017).

Obesitas adalah suatu kondisi kronis yang ditandai oleh penumpukan lemak tubuh yang berlebihan atau abnormal yang meningkatkan risiko gangguan kesehatan. Secara global, prevalensi obesitas telah meningkat tajam selama beberapa dekade terakhir, dengan lebih dari 650 juta orang dewasa mengalami obesitas pada tahun 2016 berdasarkan kriteria WHO (BMI ≥ 30 kg/m²). Obesitas memengaruhi banyak sistem dan organ tubuh, termasuk jaringan adiposa, yang merupakan organ metabolik dan endokrin penting. Jaringan adiposa tidak hanya berfungsi sebagai tempat penyimpanan energi tetapi juga menghasilkan dan melepaskan berbagai faktor bioaktif seperti hormon (misalnya Leptin, Adiponektin), Adipokin pro dan antiinflamasi (misalnya TNF- α , IL-6), faktor pertumbuhan, enzim, dan vesikel ekstraseluler. Faktor-faktor ini berperan dalam regulasi keseimbangan energi, homeostasis glukosa dan lipid, serta respon inflamasi dan imun. Obesitas menyebabkan perubahan struktur, komposisi, dan fungsi jaringan adiposa, termasuk hipertrofi dan hiperplasia Adiposit, infiltrasi Makrofag, serta peningkatan sekresi Adipokin pro inflamasi, yang selanjutnya memicu disfungsi metabolik pada organ lain seperti hati, otot, dan pankreas (Scheja & Heeren, 2019).

Obesitas maternal berkaitan dengan perubahan signifikan pada berbagai faktor sirkulasi tubuh, termasuk peningkatan kadar metabolit seperti glukosa dan lipid yang mencerminkan resistensi Insulin dan dislipidemia. Selain itu, terjadi perubahan profil adipokin yang ditandai oleh peningkatan kadar Leptin dan penurunan Adiponektin, serta peningkatan faktor pertumbuhan seperti *Insulin-like Growth Factor* (IGF). Kondisi ini juga disertai peningkatan mediator inflamasi, antara lain *Interleukin-6* (IL-6), IL-8, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), dan *C-Reactive Protein* (CRP), yang mencerminkan inflamasi sistemik derajat rendah. Secara khusus, peningkatan kadar Lipid, Leptin, dan IL-6 berperan sebagai mediator inflamasi utama yang berkontribusi terhadap patogenesis obesitas maternal dan terjadinya disfungsi metabolik (Louwen et al., 2018).

Tidak hanya metabolit seperti glukosa dan lipid yang mampu melintasi sawar plasenta dan memicu kondisi hiperglikemia serta hiperlipidemia pada janin, tetapi berbagai sinyal metabolik dan inflamasi maternal juga dapat secara langsung memodulasi fungsi plasenta. Kombinasi perubahan metabolit, hormon, faktor pertumbuhan, dan sitokin pada obesitas maternal membentuk lingkungan metabolik yang bersifat “obesogenik”, yang berdampak merugikan terhadap fungsi plasenta, pertumbuhan janin, serta perkembangan berbagai sistem organ. Dampak tersebut mencakup meningkatnya risiko disfungsi metabolik, perubahan perkembangan kardiovaskular, dan potensi gangguan neurodevelopmental. Meskipun mekanisme molekuler yang mendasarinya belum sepenuhnya dipahami, bukti ilmiah menunjukkan bahwa plasenta berperan sebagai mediator utama antara lingkungan metabolik ibu dan konsekuensi kesehatan jangka pendek maupun jangka panjang pada keturunannya (Jansson, 2013).

Upaya untuk mencapai peningkatan berat badan yang sesuai selama kehamilan sangatlah penting, mengingat hal tersebut berperan krusial dalam mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin. Secara global, isu kenaikan berat badan berlebih selama kehamilan menjadi perhatian kesehatan masyarakat. WHO melaporkan bahwa prevalensi kelebihan berat badan dan obesitas pada wanita usia reproduktif terus meningkat dari tahun ke tahun, dan sekitar 20–40% wanita hamil di seluruh dunia memasuki kehamilan dalam kondisi overweight atau obesitas, dengan prevalensi tertinggi ditemukan di negara berpenghasilan menengah ke atas. Temuan dari Global Burden of Disease 2021 juga menunjukkan bahwa lebih dari 30% komplikasi metabolik pada kehamilan terkait dengan obesitas maternal dan peningkatan berat badan yang tidak terkontrol selama kehamilan, sehingga obesitas dalam kehamilan kini dipandang sebagai salah satu tantangan terbesar dalam kesehatan reproduksi global (IHME, 2022).

Data nasional menunjukkan tren yang sejalan dengan kondisi global. Meskipun studi mengenai kenaikan berat badan selama kehamilan di Indonesia masih terbatas, survei Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 mencatat bahwa prevalensi kelebihan berat badan, obesitas, dan obesitas sentral pada populasi dewasa Indonesia masing-masing mencapai 13,6%, 21,8%, dan 31%. Penelitian di Sumatera Barat oleh Soltani et al. (2017) menunjukkan bahwa 20,1% ibu hamil memiliki berat badan kurang, 21,7% memiliki berat badan berlebih, dan 5,3% mengalami obesitas berdasarkan klasifikasi IMT Asia–Pasifik (Aji et al., 2022).

Temuan epidemiologis tersebut tidak hanya menggambarkan besarnya beban obesitas pada wanita usia reproduktif, tetapi juga menegaskan pentingnya pemahaman mengenai bagaimana kondisi metabolik maternal dapat memengaruhi lingkungan intrauterin. Dalam kerangka ini, evaluasi aspek fisiologis kehamilan, termasuk dinamika aliran darah uteroplasenta, menjadi sangat relevan karena perubahan hemodinamik diduga berperan sebagai mekanisme yang menjembatani status metabolik ibu dengan kesehatan janin. Pemantauan aliran darah Arteri Umbilikal, salah satunya melalui parameter *Systolic Diastolic Artery Umbilicalis* (SDAU), merupakan komponen penting dalam penilaian kesejahteraan janin. Arteri Umbilikal berfungsi sebagai jalur utama pertukaran nutrisi, oksigen, dan pembuangan produk metabolik antara ibu dan janin melalui tali pusat. Dengan demikian, perubahan pada karakteristik aliran darah di dalam arteri tersebut dapat memberikan indikasi penting mengenai status perkembangan janin serta kondisi fisiologisnya. (Baschat,2004)

Ultrasonografi Doppler merupakan metode yang sangat penting dalam obstetri modern karena memungkinkan evaluasi kuantitatif kecepatan aliran darah pada arteri Umbilikal. Melalui analisis parameter hemodinamik tersebut, pemeriksaan Doppler menyediakan gambaran tidak langsung namun akurat mengenai fungsi plasenta serta status fisiologis janin. Velosimetri Doppler Arteri Umbilikal telah diakui sebagai salah satu instrumen paling andal dalam pemantauan kehamilan berisiko tinggi, terutama dalam mendeteksi insufisiensi uteroplasenta dan gangguan pertumbuhan janin. Penggunaannya secara konsisten terbukti berkontribusi terhadap penurunan angka rawat inap antenatal yang tidak perlu, mengurangi kebutuhan induksi persalinan dan tindakan seksio sesarea terkait distress janin, serta menurunkan angka kematian perinatal, sehingga mempertegas signifikansinya sebagai standar emas dalam pengawasan janin. (Alfirevic et al.,2017)

Seiring bertambahnya usia kehamilan, nilai indeks Doppler termasuk SDAU cenderung menurun secara fisiologis akibat pematangan plasenta, peningkatan vaskularisasi, dan bertambahnya vili stem yang berkontribusi terhadap peningkatan kecepatan end-diastolik. Namun, beberapa kondisi maternal dapat memengaruhi pola fisiologis tersebut, termasuk obesitas. Alizzi et al. (2018) melaporkan bahwa wanita hamil obesitas memiliki indeks pulsatilitas, indeks resistensi, dan rasio sistolik-diastolik yang jauh lebih tinggi dibandingkan wanita hamil dengan berat badan normal. Studi tersebut juga menunjukkan tingginya angka seksio sesarea pada kelompok obesitas. Sebaliknya, Aksoy (2019) tidak menemukan perbedaan signifikan pada parameter aliran darah Arteri Umbilikal antara ibu

hamil obesitas dan ibu hamil normal. Di sisi lain, Cody et al. (2021) menunjukkan adanya korelasi positif antara peningkatan IMT dan temuan Doppler Arteri Umbilikalis abnormal pada kasus *Fetal Growth Restriction* (FGR). Temuan tersebut menegaskan bahwa IMT ibu dapat menjadi faktor risiko tambahan dalam menilai insufisiensi plasenta melalui pemeriksaan Doppler Arteri Umbilikalis. (Alizzi et al.,2018)

Berdasarkan variasi temuan penelitian sebelumnya (Alizzi et al., 2018; Aksoy, 2019), hubungan antara status berat badan ibu dan parameter Doppler Arteri Umbilikalis, khususnya indeks SDAU, masih menunjukkan ketidakkonsistenan dan memerlukan penjelasan lebih lanjut. Oleh karena itu, penelitian yang saya lakukan ini bertujuan untuk mengidentifikasi serta menjelaskan hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) ibu dan indeks SDAU sebagai indikator aliran darah fetoplasental. (Alizzi et al., 2018; Aksoy, 2019).

Leptin pada plasenta dan tali pusat janin merupakan area penelitian yang menarik dan terus berkembang. Leptin adalah hormon yang disintesis terutama oleh sel adiposa dan berperan dalam mengurangi asupan makanan, meningkatkan pengeluaran energi melalui sinyal ke hipotalamus, serta mempertahankan homeostasis berat badan. Meskipun dikenal luas sebagai regulator keseimbangan energi dan nafsu makan, leptin juga memainkan peran penting dalam kehamilan, khususnya dalam perkembangan dan fungsi plasenta. Secara mekanistik, leptin yang dihasilkan oleh plasenta berfungsi sebagai autokrin maupun parakrin yang memengaruhi proses angiogenesis, proliferasi trofoblas, dan transport nutrisi. Peningkatan kadar leptin maternal pada kondisi obesitas dapat mengubah sensitivitas reseptor leptin plasenta, sehingga berpotensi mengganggu regulasi pertumbuhan janin dan efisiensi aliran darah fetoplasental. Leptin juga berinteraksi dengan jalur inflamasi dan *Insulin-like Growth Factor* (IGF), yang bersama-sama berkontribusi terhadap perubahan fungsi plasenta pada kehamilan dengan gangguan metabolik.(Rodrigues, 2009).

Selain itu, leptin berperan dalam mengatur berbagai proses seluler yang bersifat krusial pada kehamilan. Pada sel trofoblas, leptin terbukti mampu menghambat apoptosis, menstimulasi sintesis protein, serta meningkatkan ekspresi *Matrix Metalloproteinases* (MMPs), yang berperan penting dalam proses invasi trofoblas dan implantasi embrio. Keberadaan sintesis dan sekresi leptin, beserta ekspresi reseptor aktifnya pada sel trofoblas, semakin menegaskan fungsi leptin sebagai regulator endokrin plasenta. Penelitian oleh Sanchez et al. (2011) menunjukkan bahwa leptin juga meningkatkan pelepasan sitokin proinflamasi dan prostaglandin dari jaringan plasenta manusia, merangsang produksi hormon dan sitokin, serta

berkontribusi dalam pengaturan pertumbuhan dan perkembangan janin. Temuan tersebut secara keseluruhan memperkuat kedudukan leptin sebagai salah satu regulator utama dalam modulasi fungsi plasenta (Sanchez et al., 2011).

Secara keseluruhan, sintesis leptin oleh plasenta selama kehamilan mengindikasikan bahwa leptin memiliki peran sentral dalam perkembangan dan fungsi plasenta, tidak hanya pada kehamilan normal tetapi juga pada berbagai kondisi patologis terkait kehamilan. Peran sentral tersebut tercermin dari kemampuannya mengatur berbagai proses kunci, termasuk proliferasi dan diferensiasi trofoblas, angiogenesis plasenta, modulasi respons imun lokal, serta pengaturan transport nutrisi antara ibu dan janin. Leptin berkontribusi langsung terhadap keberhasilan implantasi, adaptasi metabolik kehamilan, dan pemeliharaan lingkungan intrauterin yang optimal (Perez et al., 2018).

Nutrisi maternal yang tidak optimal, termasuk defisiensi maupun kelebihan asupan nutrisi, serta kondisi hipoksia intrauterin telah diidentifikasi sebagai faktor utama yang mengganggu homeostasis dan fungsi plasenta. Kedua kondisi tersebut mampu mengubah lingkungan mikro plasenta melalui peningkatan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan aktivasi jalur inflamasi. Sebagai respons adaptif, plasenta berupaya mempertahankan pertumbuhan dan kelangsungan hidup janin dengan memodifikasi ekspresi serta aktivitas berbagai transporter nutrisi, seperti transporter glukosa, asam amino, dan asam lemak yang secara langsung memengaruhi suplai nutrisi ke janin. Perubahan ini juga dapat menginduksi penyesuaian pada jalur pensinyalan seluler yang memicu regulasi epigenetik, termasuk perubahan pola ekspresi gen plasenta, termasuk gen *LEP* Plasenta (Kwon, 2017). Salah satu bentuk regulasi epigenetik yang banyak dikaji adalah metilasi DNA, yang terbukti dapat memediasi berbagai luaran kehamilan yang merugikan pada keturunan (Hjort et al., 2022).

Metilasi DNA merupakan salah satu mekanisme regulasi epigenetik utama yang berperan dalam mengatur stabilitas genom dan pola ekspresi gen. Proses ini melibatkan penambahan gugus metil ($-CH_3$) pada atom karbon kelima dari cincin pirimidin basa sitosin. Metilasi terutama terjadi pada situs dinukleotida *Cytosine-phosphate-Guanine* (CpG), yakni urutan nukleotida yang ditandai oleh keberadaan sitosin yang diikuti oleh guanin, dipisahkan oleh ikatan fosfodiester. Situs CpG banyak ditemukan dalam wilayah genom tertentu yang dikenal sebagai *CpG islands* atau pulau CpG yakni daerah dengan kepadatan tinggi dinukleotida CpG yang biasanya terletak pada promotor atau daerah 5' dari banyak gen rumah tangga (*housekeeping genes*) dan gen-gen regulatori penting (Smith & Meissner, 2013).

Pulau CpG memiliki peran biologis yang sangat signifikan karena tingkat metilasi pada wilayah ini dapat menentukan apakah suatu gen berada dalam keadaan aktif (tidak termetilasi) atau teredam (hipermetilasi). Secara umum, hipermetilasi pada daerah promotor berasosiasi dengan penurunan aktivitas transkripsi akibat perubahan struktur kromatin menjadi lebih kompak (heterokromatin), sehingga menghambat akses faktor transkripsi. Sebaliknya, hipometilasi pada wilayah ini cenderung meningkatkan ekspresi gen dengan membuat kromatin lebih terbuka (eukromatin). Ketidakseimbangan pola metilasi DNA di plasenta, baik hipermetilasi maupun hipometilasi dapat memengaruhi ekspresi gen-gen yang terlibat dalam pertumbuhan janin, adaptasi metabolik, angiogenesis, dan respons inflamasi. Salah satu contoh penting adalah regulasi gen yang mengatur produksi dan fungsi Leptin, hormon yang memiliki peran sentral dalam metabolisme energi, angiogenesis plasenta, dan proliferasi trofoblas. Perubahan tingkat metilasi pada promotor gen *LEP* (leptin) atau gen yang mengatur jalur pensinyalnya dapat mengakibatkan gangguan pada produksi leptin plasenta, yang pada gilirannya berdampak pada perkembangan janin dan homeostasis intrauterin. (Smith & Meissner, 2013).

Menariknya, temuan terkait metilasi promotor gen *LEP* pada plasenta menunjukkan variasi hasil yang cukup mencolok. Beberapa studi melaporkan bahwa obesitas maternal berkaitan dengan peningkatan metilasi promotor *LEP*, yang berasosiasi dengan penurunan ekspresi leptin plasenta. Sebaliknya, studi lain menunjukkan terjadinya penurunan metilasi promotor *LEP* yang justru disertai peningkatan ekspresi leptin. Variabilitas temuan ini kemungkinan dipengaruhi oleh sejumlah faktor metodologis dan biologis, termasuk perbedaan ras atau etnis populasi yang diteliti, status nutrisi dan metabolik maternal, waktu pengambilan sampel (trimester kehamilan), teknik analisis metilasi yang digunakan (misalnya pyrosequencing, bisulfite sequencing, atau methylation-specific PCR), serta lokasi spesifik pulau CpG dalam promotor *LEP* yang dianalisis. (Noques et al., 2019).

Perbedaan tersebut menegaskan bahwa regulasi epigenetik pada promotor *LEP* bersifat kompleks dan sangat sensitif terhadap kondisi lingkungan intrauterin. Kompleksitas ini menunjukkan bahwa pola metilasi *LEP* tidak hanya mencerminkan adaptasi plasenta terhadap status metabolik ibu, tetapi juga berpotensi memainkan peran penting dalam memodulasi perkembangan adipositas janin dan risiko metabolik jangka panjang. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dengan desain yang lebih terstandar dan mempertimbangkan faktor biologis serta

teknis yang relevan sangat dibutuhkan untuk memperjelas implikasi biologis perubahan epigenetik tersebut. (Noques et al., 2019).

Berbeda dengan kadar leptin maternal yang merefleksikan status metabolik ibu, konsentrasi leptin dalam darah tali pusat secara luas diakui sebagai indikator yang lebih spesifik untuk menilai adipositas neonatus. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa kadar leptin tali pusat berkorelasi positif dengan berat lahir, sekaligus berperan dalam memodulasi pola pertumbuhan pada masa awal kehidupan. Selain itu, beberapa studi melaporkan adanya korelasi negatif antara leptin tali pusat dan indeks massa tubuh (IMT) pada masa bayi awal, mengindikasikan bahwa leptin dapat merefleksikan variasi komposisi tubuh lebih akurat dibandingkan berat badan semata. Hal ini penting karena berat badan tunggal bukan merupakan indikator ideal untuk menilai akumulasi jaringan adiposa, sedangkan pengukuran adipositas langsung meskipun lebih relevan secara biologis masih jarang dilakukan dalam penelitian populasi. (O'Donovan, S. M. et al.2014)

Chaoimh et al melaporkan bahwa pada masa bayi awal (usia 2 bulan), hubungan terbalik antara kadar leptin tali pusat dan kenaikan berat badan kondisional terutama disebabkan oleh lebih rendahnya peningkatan adipositas, bukan oleh perubahan berat badan total. Temuan serupa juga dilaporkan pada usia prasekolah, di mana leptin tali pusat menunjukkan korelasi negatif dengan adipositas pada usia 3 tahun. Secara keseluruhan, bukti ini mengindikasikan bahwa kadar leptin tali pusat berpotensi menjadi penanda biologis perkembangan adipositas jangka pendek pada anak, sekaligus mencerminkan mekanisme pemrograman metabolik sejak kehidupan awal. (Chaoimh et al.,2012)

Hubungan tersebut tampaknya tidak bersifat konsisten pada setiap fase perkembangan anak. Sebagai contoh, Meyer et al. melaporkan bahwa dalam suatu kohort berukuran relatif kecil, tidak ditemukan bukti yang memadai bahwa kadar leptin tali pusat mampu memprediksi distribusi lemak tubuh atau kejadian obesitas pada masa kanak-kanak awal (usia 3–5 tahun). Sebaliknya, temuan dari Simpson et al. menunjukkan bahwa leptin tali pusat memiliki asosiasi ringan namun signifikan dengan peningkatan massa lemak pada masa kanak-kanak akhir (sekitar usia 9 tahun). Perbedaan temuan ini mengindikasikan bahwa pengaruh leptin tali pusat terhadap perkembangan adipositas dapat bersifat dinamis dan bergantung pada tahap perkembangan anak.(Meyer,2012 dan Simpson,2017)

Meskipun leptin tali pusat menunjukkan potensi sebagai penanda prediktif akumulasi lemak pada masa awal kehidupan, konsistensi bukti antar fase perkembangan masih relatif lemah. Variabilitas temuan tersebut menggarisbawahi perlunya penelitian longitudinal yang dirancang dengan ukuran sampel lebih besar, periode tindak lanjut yang lebih panjang, serta metode penilaian adipositas yang lebih komprehensif termasuk pengukuran massa lemak, distribusi jaringan adiposa, dan komposisi tubuh. Pendekatan semacam ini diperlukan untuk menjelaskan secara lebih tepat hubungan jangka panjang antara kadar leptin tali pusat dan dinamika perkembangan adipositas anak (Karakosta et al., 2016)

Berdasarkan uraian diatas dapat dicatat beberapa hal yaitu Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan indikator penting dalam menilai status nutrisi ibu hamil. Obesitas maternal dapat mengganggu produksi Adipokin, khususnya Leptin yang berperan dalam homeostasis energi, serta mempengaruhi metilasi DNA pada promoter gen *LEP* di plasenta. Pulau CpG pada promoter gen *LEP* berperan penting dalam regulasi ekspresi leptin karena sangat peka terhadap perubahan metilasi, sehingga ketidakseimbangannya dapat berdampak pada fungsi metabolik dan hormonal serta pertumbuhan dan perkembangan janin. Selain aspek molekuler, evaluasi Doppler arteri umbilikalis, termasuk rasio sistolik–diastolik (SDAU), dapat memberikan gambaran tidak langsung mengenai fungsi plasenta dan kondisi janin. Kadar leptin pada darah tali pusat juga mencerminkan faktor yang berkaitan dengan laju pertumbuhan janin dan kondisi metabolik intrauterin.

Maka dari itu, menjembatani keterkaitan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) ibu hamil dengan metilasi DNA pada promoter gen *LEP* dan pola metilasi pulau CpG di plasenta, aliran SDAU sebagai indikator hemodinamika fetoplasental, serta kadar leptin tali pusat merupakan langkah krusial untuk memahami bagaimana status nutrisi maternal dapat memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan janin melalui jalur epigenetik, hormonal, dan hemodinamik. Penelitian ini diharapkan mampu memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara obesitas maternal dan fungsi plasenta, sekaligus memperdalam wawasan mengenai mekanisme biologis yang mendasari kesejahteraan janin. Selain itu, temuan penelitian ini berpotensi memberikan kontribusi signifikan terhadap upaya identifikasi dini risiko komplikasi metabolik dan gangguan pertumbuhan, serta memperjelas implikasinya terhadap kondisi kesehatan jangka panjang dari masa kanak-kanak hingga dewasa. Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memiliki relevansi akademik, tetapi juga nilai aplikatif dalam konteks pencegahan dan intervensi kesehatan maternal perinatal.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan tingkat metilasi DNA total promotor gen *LEP* Plasenta, Pola Pulau CpG gen *LEP* Plasenta, aliran SDAU serta kadar Leptin tali pusat janin pada Ibu hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan tingkat metilasi DNA total promotor gen *LEP* Plasenta, Pola Pulau CpG gen *LEP* Plasenta, aliran SDAU serta kadar Leptin tali pusat janin pada Ibu hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan tingkat metilasi DNA total promotor gen *LEP* Plasenta pada Ibu hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal
2. Menganalisis perbedaan pola Pulau CPG gen *LEP* Plasenta pada Ibu hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal
3. Menganalisis perbedaan aliran darah SDAU pada Ibu hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal
4. Menganalisis perbedaan kadar Leptin tali pusat janin pada Ibu Hamil Obesitas dan Ibu hamil Normal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan.

- Metilasi DNA gen *LEP* Plasenta : Penelitian ini membantu memahami bagaimana metilasi DNA mengatur ekspresi gen leptin.
- Penelitian pulau CpG pada gen plasenta : Dengan mempelajari metilasi pulau CpG pada promotor gen *LEP*, penelitian membantu menjelaskan bagaimana regulasi leptin diatur pada tingkat epigenetik dan bagaimana hal tersebut berperan dalam metabolisme, pertumbuhan janin, dan homeostasis energi intrauterin.
- Aliran SDAU : Pemeriksaan SDAU memberikan informasi penting mengenai resistensi vaskular dan perfusi plasenta, sehingga memungkinkan deteksi dini gangguan aliran darah fetoplasental.

- Kadar Leptin Tali Pusat : Pengukuran kadar leptin tali pusat memberikan gambaran mengenai status metabolik dan tingkat adipositas neonatus.

1.4.2 Manfaat Penelitian

Temuan penelitian ini membuka peluang penelitian lebih lanjut mengenai penatalaksanaan obesitas maternal melalui pendekatan genetik dan enzimatik, yang berpotensi meningkatkan efektivitas intervensi untuk mengurangi dampaknya terhadap fungsi plasenta dan kesehatan janin.

1.4.3 Manfaat Praktis/Pelayanan

1. **Pertimbangan Perawatan dan Pengelolaan:** Hasil penelitian ini dapat menjadi dasar dalam merumuskan strategi perawatan yang lebih efektif bagi ibu hamil dengan obesitas, termasuk identifikasi dini dan pengelolaan risiko yang terkait dengan gangguan fungsi plasenta serta kesehatan janin.
2. **Peningkatan Kesadaran Publik:** Temuan penelitian ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan pemahaman masyarakat mengenai pentingnya menjaga kesehatan maternal selama kehamilan, khususnya terkait dampak obesitas terhadap perkembangan dan kesejahteraan janin.

