



UNIVERSITAS
SURABAYA

PENGUKUHAN GURU BESAR UNIVERSITAS SURABAYA

Selasa, 3 Maret 2026

MEMBACA RISIKO SEBELUM SAKIT: Metilasi DNA sebagai Biomarker Prediktif

Prof. Dr.rer.nat Sulistyo Emantoko Dwi Putra, S.Si., M.Si.

Guru Besar dalam Bidang Bioteknologi
Fakultas Teknobiologi



**MEMBACA RISIKO SEBELUM SAKIT:
Metilasi DNA sebagai Biomarker Prediktif**



Orasi Ilmiah

**Disampaikan pada Pengukuhan Guru Besar
dalam Bidang Bioteknologi
pada Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya
Surabaya, 3 Maret 2026**

Oleh.

Prof. Dr.rer.nat. Sulistyo Emantoko Dwi Putra, S.Si., M.Si.

MUKADIMAH

Pidato Pengukuhan Guru Besar

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh,
Salam sejahtera bagi kita semua,
Om Swastiastu, Namó Buddhaya, Salam kebajikan.

Yang terhormat,

Ketua Lembaga Layanan Pendidikan Tinggi (LLDIKT) Wilayah VII Jawa Timur,
Ketua dan Jajaran Pimpinan Yayasan Universitas Surabaya,
Rektor dan para Wakil Rektor Universitas Surabaya,
Ketua dan para anggota Senat Universitas Surabaya,
Dekan Fakultas dan para Wakil Dekan,
Ketua Program Studi dan seluruh dosen sejawat di lingkungan Universitas
Surabaya,
Para tamu undangan, kolega, dan sahabat yang saya hormati,
Keluarga besar yang saya cintai,
Serta hadirin yang berbahagia.

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya, sehingga pada hari yang berbahagia ini kita dapat berkumpul bersama dalam acara pengukuhan jabatan Guru Besar. Kesempatan ini merupakan anugerah yang tidak ternilai harganya, dan saya menerima amanah ini dengan penuh rasa syukur dan kerendahan hati.

Hadirin yang saya muliakan,

Beberapa tahun lalu, ketika pertama kali saya mengamati data dari studi kembar identik yang menunjukkan perbedaan signifikan dalam risiko diabetes meskipun DNA mereka 100% identik, sebuah pertanyaan mendasar muncul dalam benak saya: *Jika genetika menentukan segalanya, mengapa dua individu dengan blueprint yang sama dapat memiliki nasib kesehatan yang berbeda?*

Pertanyaan sederhana itu membawa saya pada perjalanan intelektual yang panjang—perjalanan yang mengantarkan pada pemahaman bahwa "blueprint" genetik kita hanyalah sebagian dari cerita. Ada lapisan lain, lapisan yang lebih dinamis dan responsif terhadap lingkungan, yang menentukan bagaimana blueprint itu dibaca, dimodifikasi, dan bahkan diturunkan ke generasi berikutnya. Lapisan inilah yang kita kenal sebagai epigenetika.

Lebih mengejutkan lagi adalah penemuan bahwa risiko penyakit metabolik dapat diprogram sejak kita masih dalam kandungan. Plasenta, organ yang sering kita anggap remeh, ternyata menyimpan catatan molekuler yang dapat memprediksi kesehatan sepanjang hayat. Catatan ini ditulis dalam bahasa kimia yang disebut metilasi DNA, sebuah kode epigenetika yang mencatat setiap paparan, setiap kondisi metabolik ibu, dan setiap sinyal lingkungan yang diterima janin selama masa kritisnya dalam kandungan.

Hadirin yang saya hormati,

Indonesia, dengan 11,3% penduduk dewasanya hidup dengan diabetes mellitus, sedang menghadapi krisis kesehatan yang tidak dapat kita atasi hanya dengan pendekatan konvensional. Paradigma pengobatan reaktif menunggu hingga gula darah mencapai 126 mg/dL baru kita bertindak, telah terbukti gagal menahan laju epidemi ini. Prevalensi diabetes di Indonesia meningkat dari 10,7% pada 2013 menjadi 11,8% pada 2018, dan angka ini terus bertahan tinggi.

Yang lebih memprihatinkan, Indonesia sedang mengalami fenomena *double burden*: di wilayah rural, malnutrisi maternal masih menjadi masalah, sementara di wilayah urban, obesitas dan overnutrition mendominasi. Namun, yang mengejutkan, kedua kondisi ekstrem ini, *undernutrition* dan *overnutrition*, berkonvergensi pada luaran yang sama yaitu disfungsi metabolik pada keturunannya. Fenomena ini tidak dapat dijelaskan oleh genetika konvensional, namun sangat masuk akal ketika kita memahami mekanisme epigenetika.

Posisi unik Indonesia, dengan lebih dari 17.000 pulau, 300 lebih kelompok etnis, dan keragaman genetik yang termasuk tertinggi di dunia, menjadikan negara kita sebagai laboratorium alamiah yang ideal untuk penelitian epigenetika. Disinilah kita dapat mempelajari bagaimana berbagai latar belakang genetik berinteraksi dengan berbagai paparan lingkungan untuk memprogram risiko penyakit metabolik.

Hadirin yang berbahagia,

Pada kesempatan yang mulia ini, izinkan saya memaparkan bagaimana paradigma epigenetika, khususnya metilasi DNA plasenta, membuka jendela baru dalam pencegahan penyakit metabolik di Indonesia. Saya akan membagikan hasil penelitian kami, salah satunya pada lebih dari 1000 sampel plasenta yang mengungkap pola metilasi spesifik yang berkorelasi dengan risiko penyakit metabolik. Lebih penting lagi, saya akan menunjukkan bagaimana pemahaman ini membawa kita pada konsep biomarker prediktif, penanda yang dapat mendeteksi risiko pada fase presimptomatik, jauh sebelum manifestasi klinis muncul.

Transformasi dari paradigma reaktif menjadi paradigma preventif ini bukan sekadar evolusi ilmiah, melainkan kebutuhan mendesak mengingat beban penyakit metabolik yang terus meningkat. Jika kita dapat mendeteksi risiko lebih awal, jika kita dapat mengintervensi pada *window of opportunity* yang tepat, jika kita dapat memodulasi perubahan epigenetika yang masih reversibel, maka kita tidak hanya mengobati penyakit, tetapi mencegahnya sejak awal.

Orasi ilmiah ini saya persembahkan sebagai kontribusi pemikiran dalam upaya kita bersama membangun sistem kesehatan yang lebih proaktif, lebih preventif, dan lebih berkelanjutan untuk Indonesia. Semoga apa yang saya sampaikan hari ini dapat memberikan manfaat dan menginspirasi langkah-langkah konkret menuju transformasi kesehatan yang kita cita-citakan.

Terima kasih atas perhatian Bapak, Ibu, dan hadirin sekalian.

Billahi taufiq wal hidayah,

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

ABSTRAK

Membaca Risiko Sebelum Sakit: Metilasi DNA sebagai Biomarker Prediktif

Peningkatan dramatis prevalensi penyakit metabolik seperti diabetes mellitus di dunia sebesar 445% dalam waktu 40 tahun tidak dapat dijelaskan oleh perubahan genetik populasi yang berlangsung lambat. Studi pada kembar identik menunjukkan bahwa meskipun memiliki DNA 100% sama, mereka sering menunjukkan perbedaan fenotipe yang signifikan. Paradoks epidemiologis ini menunjukkan keterbatasan fundamental paradigma genetik konvensional dan menuntut paradigma baru yang lebih integratif. Epigenetika menawarkan penjelasan alternatif melalui mekanisme yang dinamis, reversibel, dan responsif terhadap lingkungan.

Orasi ilmiah ini memaparkan bukti empiris bahwa metilasi DNA, khususnya di plasenta, berperan kunci dalam pemrograman risiko metabolik sejak fase intrauterin dan dapat dimanfaatkan sebagai biomarker prediktif untuk deteksi dini pada fase presimptomatik. Studi kami menunjukkan metilasi DNA pada sampel plasenta dan *bisulfite sequencing* mengungkap pola hipermetilasi spesifik yang berkorelasi dengan luaran metabolik. Perubahan metilasi terkonsentrasi pada gen-gen kunci seperti *NR3C1* (regulasi kortisol dan tekanan darah), *PDK4* (metabolisme glukosa), *PPAR γ* (adipogenesis dan sensitivitas insulin), *SLC2A4* (transporter glukosa), dan *FTO* (homeostasis energi). Plasenta dari bayi *Large for Gestational Age* (LGA) menunjukkan peningkatan metilasi DNA global sebesar 6-7% dibandingkan kontrol. Studi pada model hewan menunjukkan bahwa perubahan metilasi ini mendahului manifestasi klinis hiperglikemia hingga 3 minggu. Hal ini memberikan *window of opportunity* untuk intervensi preventif. Konsep *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) menjelaskan bahwa kondisi lingkungan intrauterin, baik *undernutrition* maupun *overnutrition*, memprogram risiko metabolik melalui jalur epigenetika.

Cell-free DNA (cfDNA) dalam sirkulasi maternal menunjukkan potensi sebagai biomarker non-invasif untuk skrining prenatal. Berbeda dengan biomarker konvensional yang hanya mendeteksi disfungsi yang telah termanifestasi, metilasi DNA dapat mengidentifikasi profil risiko pada fase preklinik. Paradigma biomarker prediktif ini membuka peluang transformasi dari pendekatan reaktif (*reactive treatment*) menjadi pendekatan proaktif (*proactive prevention*).

Metilasi DNA menyediakan jendela molekuler untuk memahami pemrograman metabolik dan mendeteksi risiko penyakit sebelum manifestasi klinis. Dengan memanfaatkan cfDNA sebagai biomarker prediktif, kita dapat menggeser paradigma dari diagnosis penyakit yang sudah berkembang menjadi deteksi risiko pada individu yang masih sehat. Indonesia, dengan posisi uniknya menghadapi *double burden* malnutrisi dan keragaman genetik populasi yang tinggi, memiliki

peluang strategis untuk memimpin pengembangan *precision prevention* berbasis epigenetika. Transformasi ini menuntut kolaborasi multidisiplin, investasi infrastruktur penelitian, dan komitmen kebijakan untuk mengintegrasikan biomarker epigenetika ke dalam sistem kesehatan nasional.

Kata Kunci: Epigenetika, metilasi DNA, plasenta, biomarker prediktif, cell-free DNA, Developmental Origins of Health and Disease, penyakit metabolik, pencegahan presimptomatik, precision prevention.

MEMBACA RISIKO SEBELUM SAKIT: Metilasi Dna Sebagai Biomarker Prediktif

I. Pendahuluan

1.1. Paradigma Baru dalam Memahami Kompleksitas Penyakit

Dua dekade terakhir menandai revolusi pemahaman kita tentang penyakit manusia. Era genomik memberikan kita *blueprint* genetik. Perkembangan terbaru pada era epigenomik, *blueprint* genomik dibaca, dimodifikasi, dan diturunkan ke generasi berikutnya. Transisi paradigma ini bukan sekadar evolusi ilmiah, melainkan revolusi konseptual (Fitz-James and Cavalli, 2022). Hal ini mengubah secara fundamental *framework* bidang kesehatan dari deterministik menuju dinamik-adaptif (Skinner, 2024) .

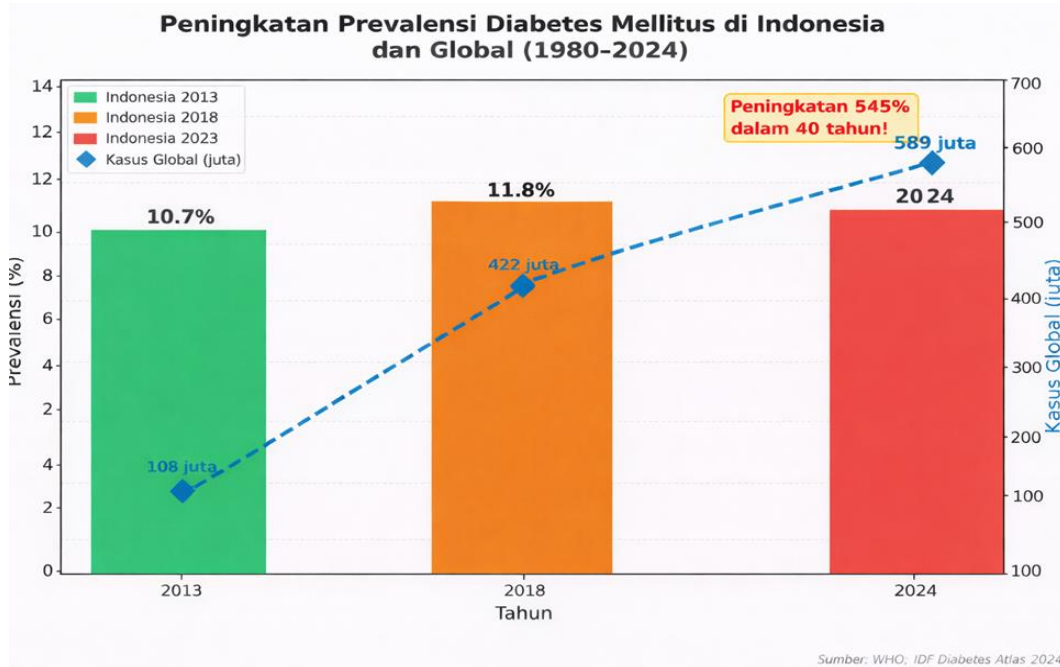
Penyakit tidak menular, seperti diabetes melitus, hipertensi, dan berbagai gangguan metabolik, merupakan permasalahan kesehatan yang semakin dominan. Peningkatan prevalensi penyakit-penyakit tersebut berlangsung relatif cepat dan meluas. Hal ini melampaui batas wilayah, usia, maupun latar belakang sosial ekonomi (J. Li et al., 2025) . Diabetes tipe 2, sebagai salah satu contoh, menunjukkan peningkatan prevalensi yang tajam dalam beberapa dekade terakhir. Penyakit ini memberikan manifestasi klinis yang semakin kompleks dan tidak dapat dijelaskan semata-mata melalui faktor genetik (Alam et al., 2021) .

1.2. Paradoks yang Menantang Paradigma Genetik

Human Genome Project (2003) menjanjikan era *personalized medicine* berbasis DNA. Namun, realitas epidemiologis menghadirkan paradoks yang tidak dapat dijelaskan oleh ilmu genetika konvensional. Beberapa paradoks tersebut termasuk peningkatan eksponensial penyakit kronis, adanya variasi risiko penyakit pada kembar identik, penularan/pewarisan risiko penyakit antar generasi dan , adanya kejadian pada wilayah dan waktu tertentu.

Peningkatan eksponensial penyakit dapat dilihat pada diabetes tipe 2. Gambar 1.1. menunjukkan bahwa prevalensi diabetes tipe 2 global meningkat 545% dalam 40 tahun. Hal ini terlalu cepat untuk dijelaskan oleh perubahan genetik populasi. Data WHO menunjukkan peningkatan dramatis dari 108 juta (1980) menjadi 589 juta (2024) penderita diabetes global. Peningkatan tertinggi penyakit ini terdapat di di Asia Tenggara, termasuk Indonesia (IDF Atlas 2025, “Home,” n.d.). Fenomena ini mendorong kebutuhan akan pemahaman yang lebih mendalam mengenai mekanisme biologis yang mendasari terjadinya diabetes atau penyakit kronis lain.

Lebih jauh, studi pada kembar identik menunjukkan bahwa meskipun mereka memiliki DNA yang 100% sama, mereka sering menunjukkan *discordance* untuk beberapa fenotif, termasuk kondisi *type 2 diabetes* (Nilsson et al., 2021) . Hal ini mencerminkan efek faktor lingkungan dan epigenetika yang berbeda terhadap ekspresi gen yang berakibat pada manifestasi penyakit (Watanabe, 2025) . Gambar 1.2. menunjukkan bahwa pada studi epigenetika pada pasangan kembar yang salah satunya menderita *type 2 diabetes* ditemukan perbedaan pola metilasi DNA pada gen yang berhubungan dengan regulasi metabolisme glukosa. Studi lain pada kembar identik dalam jumlah yang lebih besar, menegaskan adanya kontribusi faktor non-genetik yang signifikan terhadap variasi risiko penyakit (Willemsen et al., 2015).

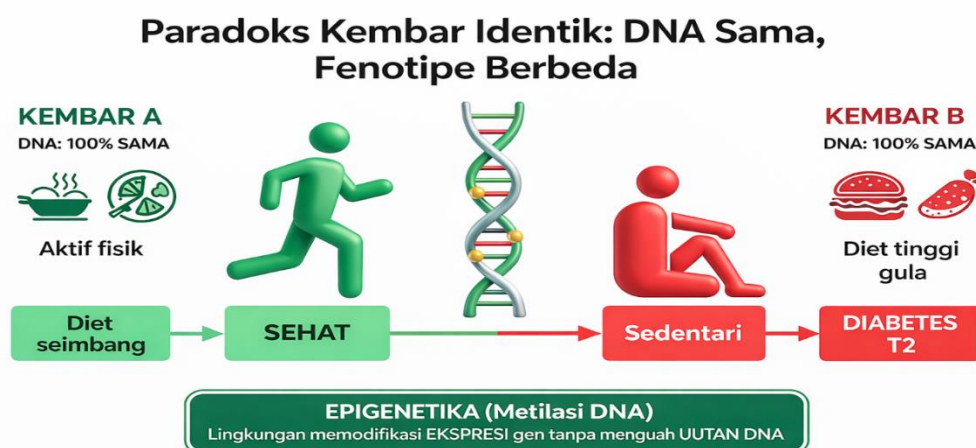


Gambar 1.1. Peningkatan Prevalensi Diabetes Mellitus di Indonesia dan Global (1980–2024). Grafik menunjukkan kenaikan dari 10,7% (2013) menjadi 11,8% (2018) di Indonesia, sedangkan kasus global melonjak 545% dalam 40 tahun.
Sumber: WHO; IDF Diabetes Atlas 2024.

Lebih jauh, anak dari ibu dengan diabetes gestasional memiliki risiko diabetes yang lebih besar, bahkan setelah kontrol terhadap faktor genetik (Kong et al., 2025). Studi di wilayah Overkalix, Swedia, menunjukkan bahwa konsumsi makanan pada masa pra-puberitas kakek berhubungan dengan mortalitas diabetes pada cucu. Hal ini sekali lagi memberikan bukti transmisi risiko diabetes lintas generasi yang bersifat non-genetik (Kaati et al., 2002).

Sindrom metabolik meningkat cepat mengikuti pola yang tidak dapat dijelaskan oleh perubahan genetik populasi yang berlangsung lambat. Studi di China, menunjukkan prevalensi diabetes tipe 2 meningkat dari 12,8% menjadi 20,8% pada 2012–2021. Peningkatan ini terkonsentrasi di wilayah urban, menunjukkan pengaruh kuat faktor lingkungan dan gaya hidup (Feng et al., 2024; Zhao et al., 2023). Prevalensi diabetes di Indonesia meningkat dari sekitar 10,7% pada 2013 menjadi 11,8% pada 2018, dan tetap tinggi sekitar 11,3% pada 2023 (Muharram et al., 2025). Sindrom metabolik juga lebih sering ditemukan di wilayah urban, seiring dengan urbanisasi dan perubahan gaya hidup yang cepat.

Bukti keterbatasan pendekatan genetik murni terlihat pada penyakit yang melibatkan interaksi antara faktor genetik dan lingkungan. Studi yang kami lakukan tentang variasi gen Apolipoprotein pada populasi Asia menunjukkan bahwa risiko vaskular tidak hanya ditentukan oleh gen, tetapi juga dipengaruhi oleh pola makan, aktivitas fisik, dan kondisi metabolik (Besin et al., 2024). Varian gen yang sama dapat memberi efek berbeda tergantung pada lingkungan dan kondisi biologis individu. Ini menegaskan adanya interaksi antara gen dan lingkungan.



Gambar 1.2. *Paradoks Kembar Identik: DNA Sama, Fenotipe Berbeda. Perbedaan lingkungan (aktivitas fisik, diet) menghasilkan outcome kesehatan berbeda melalui mekanisme epigenetika.*

Keterbatasan pendekatan genetik juga terlihat pada berbagai penyakit kompleks lainnya. Pada gangguan refraksi seperti miopia, terbukti bahwa pewarisan genetik tidak dapat dipisahkan dari pengaruh lingkungan, seperti paparan visual dan gaya hidup modern (Tjoa and Putra, 2019; Verhoeven et al., 2025). Peningkatan tajam prevalensi miopia di Asia Timur dalam 50 tahun terakhir terjadi terlalu cepat dibandingkan dengan perubahan genetik. Sebaliknya, hal ini konsisten dengan perubahan paparan lingkungan seperti peningkatan kegiatan visual jarak dekat dan penurunan waktu aktivitas di luar ruangan (Morgan, 2024). Hal ini sekali lagi membuktikan bahwa penyakit muncul sebagai hasil interaksi dinamis antara gen dan lingkungan. Studi kami pada kanker nasofaring juga menunjukkan hasil serupa bahwa interaksi antara lingkungan dan faktor genetik berperan dalam menentukan manifestasi klinis penyakit (Dwi Putra et al., 2025). Analisis whole exome sequencing mengidentifikasi bahwa interaksi spesifik antara varian reseptor selular dan viral glycoproteins EBV mempengaruhi kerentanan terhadap penyakit (Dwi Putra et al., 2025).

Studi kami pada FoxO1 menunjukkan bahwa aktivitas gen ini dapat dimodulasi melalui molekul kecil. Intervensi aktivitas FOXO1 dapat dilakukan, baik melalui pengaruh pada jalur sinyal seluler maupun melalui mekanisme epigenetika. Modulasi ini dapat mempengaruhi produksi glukosa dan sensitivitas insulin pada model diabetes. Temuan ini menunjukkan bahwa intervensi pada tingkat molekuler, termasuk regulasi epigenetika, dapat mengubah jalur perkembangan penyakit dan membuka peluang terapi yang menargetkan regulator metabolik seperti FoxO1 (Nathanael et al., 2022).

II. Epigenetika Sebagai Paradigma Baru Memahami Penyakit

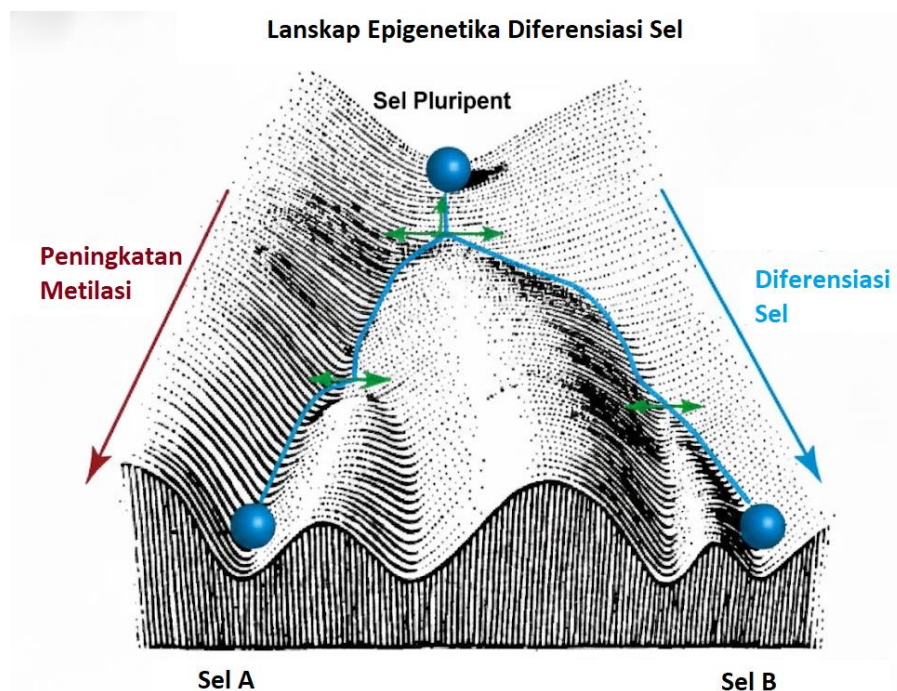
2.1. Epigenetika Sebagai Jembatan Antara Gen dan Lingkungan

Keterbatasan pendekatan genetik mendorong perhatian terhadap peran faktor lingkungan dalam menentukan kesehatan dan penyakit. Pola makan, status gizi, kondisi metabolik, serta berbagai paparan lingkungan sejak awal kehidupan terbukti memiliki kontribusi yang signifikan. Lingkungan tidak hanya mempengaruhi kesehatan secara temporer, tetapi dapat meninggalkan jejak biologis yang bertahan dalam jangka panjang dan mempengaruhi kerentanan seseorang terhadap penyakit.

Epigenetika menawarkan paradigma yang lebih integratif. Berbeda dengan mutasi genetik yang permanen dan *binary (on/off)*, modifikasi epigenetika bersifat dinamis, reversibel, dan responsif lingkungan. Conrad Waddington (1942) pertama kali memperkenalkan istilah lanskap epigenetika (gambar 2.1.). Istilah ini merupakan visualisasi bagaimana sel berdiferensiasi melalui “gunung” dan

“lembah” epigenetika. Lanskap ini tidak bersifat statis. Tekanan lingkungan dapat mengubah topografi epigenetika serta menciptakan gunung dan lembah yang baru yang mengubah kerentanan seseorang terhadap penyakit (Henikoff, 2023).

Menggunakan model hewan coba yang diinduksi dengan diet tinggi karbohidrat dan monosodium glutamat (MSG), kami membuktikan persistensi pengaruh lingkungan. Paparan diet ini menyebabkan perubahan berat badan dan komposisi tubuh dibandingkan model kontrol hewan coba. Lebih jauh, diet ini juga menginduksi perubahan histopatologi pada jaringan adiposa (Humardani et al., 2023b). Analisis histologis menunjukkan adanya hipertrofi adiposit, peningkatan infiltrasi makrofag, serta fibrosis. Temuan ini menunjukkan terjadinya perubahan struktural jaringan yang tidak sepenuhnya dapat dipulihkan. Lebih lanjut, analisis molekuler pada mencit yang diinduksi menjadi pra-diabetes menunjukkan perubahan ekspresi gen *PPAR γ* . Hal ini mengindikasikan bahwa paparan metabolik dapat memodifikasi program genetik sel secara berkelanjutan (Sukweenadhi et al., 2024).



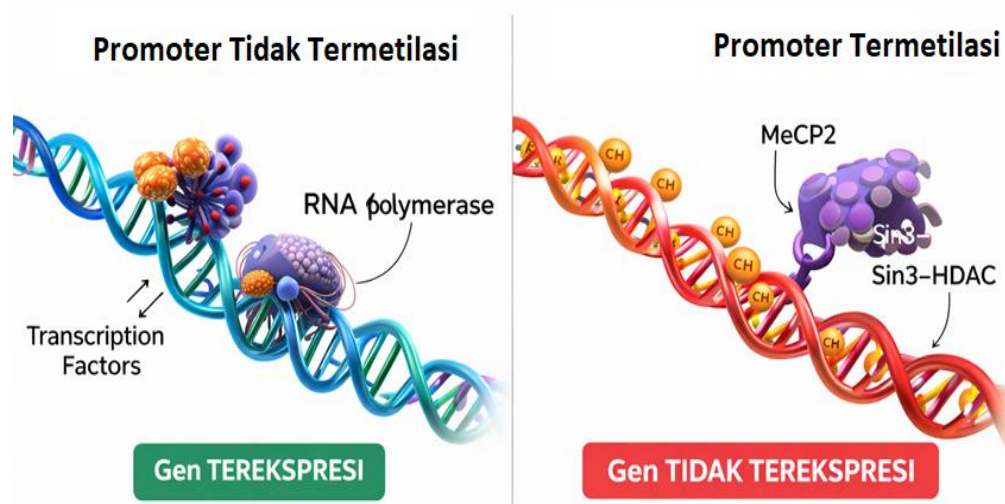
Gambar 2.1. Waddington's Epigenetic Landscape. Sel dengan DNA identik berkembang menjadi berbagai tipe sel melalui pilihan epigenetika. Setiap cabang mencerminkan keputusan ekspresi gen yang berbeda pada DNA yang sama.
Sumber: Diadaptasi dari Waddington (1957).

2.2. Metilasi DNA Sebagai Salah Satu Mekanisme Epigenetika

Pengaruh lingkungan tersebut dapat terintegrasi ke dalam sistem biologis dan bertahan sepanjang kehidupan. Pengaruh ini bahkan tetap ada ketika stimulus awal telah hilang. Penjelasan mengenai pengaruh lingkungan seperti ini dapat dilakukan dengan baik melalui mekanisme epigenetika. Epigenetika mempelajari mekanisme pengaturan ekspresi gen yang tidak melibatkan perubahan urutan DNA. Melalui mekanisme epigenetika, faktor lingkungan dapat memodifikasi aktivitas gen dan mempengaruhi fungsi sel secara berkelanjutan, bahkan lintas generasi (Klibaner-Schiff et al., 2024).

Salah satu mekanisme epigenetika yang paling banyak dipelajari adalah metilasi DNA. Metilasi DNA merupakan penambahan gugus metil (CH_3) pada basa sitosin dalam dinukleotida CpG pada DNA. Proses ini berperan penting dalam perkembangan, diferensiasi sel, serta adaptasi terhadap perubahan lingkungan. Metilasi DNA berperan sebagai tahapan molekular yang mengaktifkan/menonaktifkan gen. Metilasi DNA juga dapat mengatur level ekspresi gen secara presisi. Berbeda dengan *switch* ekspresi gen yang hanya bersifat on/off, metilasi DNA memungkinkan *fine-tuning* ekspresi gen (gambar 2.2.). Status *fine-tuning* ini diadaptasikan dengan kondisi lingkungan. Metilasi DNA memungkinkan sel merespon gradasi sinyal lingkungan secara proporsional, bukan sekadar *on-off switching* (Dhar et al., 2021).

Promoter Termetilasi vs Tidak Termetilasi

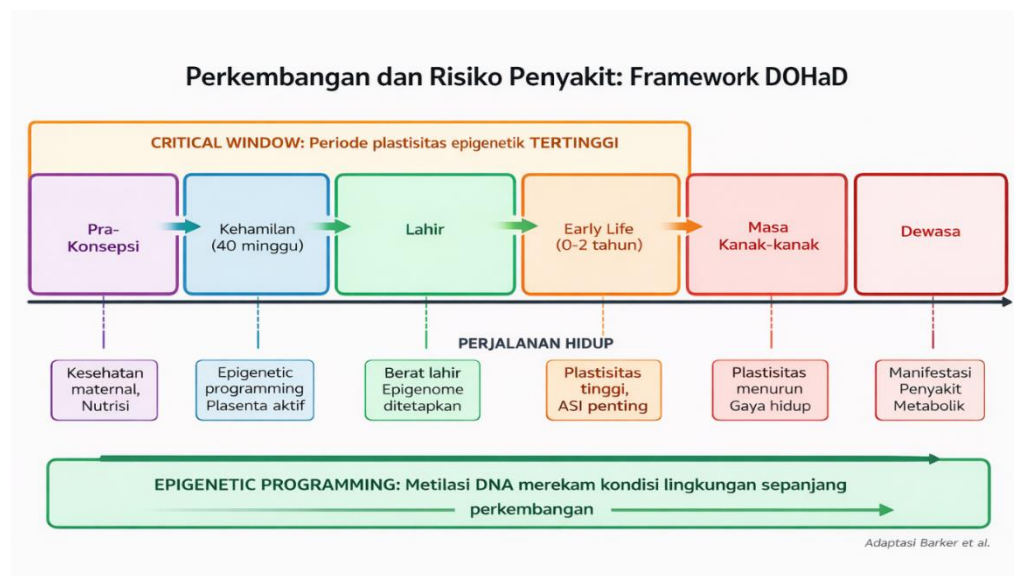


Gambar 2.2. Mekanisme Metilasi DNA pada Dinukleotida CpG. (A) Tanpa metilasi: gen aktif menghasilkan protein normal. (B) Dengan metilasi: gugus CH_3 pada sitosin menonaktifkan gen — urutan DNA tidak berubah.

2.3. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)

Signifikansi peran epigenetika semakin nyata ketika dikaitkan dengan fase awal kehidupan. Konsep *Developmental Origins of Health and Disease* (DOHaD) menyatakan bahwa kondisi lingkungan selama masa perkembangan awal individu memiliki pengaruh yang menentukan risiko penyakit di kemudian hari. Hal ini diperjelas pada gambar 2.3. Hipotesis ini pertama kali diajukan oleh David Barker (1990s) berdasarkan observasi epidemiologis bahwa bayi dengan berat badan saat lahir rendah berkorelasi dengan risiko peningkatan penyakit cardiovascular di masa dewasa (Faa et al., 2024).

Lingkungan intrauterin berperan dalam membentuk respons biologis janin yang dapat bertahan hingga usia dewasa (Christoph Reichetzeder et al., 2016). Konsep *predictive adaptive response* menjelaskan bahwa janin menyesuaikan perkembangan tubuhnya berdasarkan sinyal lingkungan yang diterima selama di dalam kandungan. Hal ini dilakukan untuk mempersiapkan diri menghadapi kondisi lingkungan setelah lahir (Nobile et al., 2022). Ketika lingkungan aktual setelah bayi lahir berbeda dengan lingkungan yang diprediksi ketika bayi masih dikandung, terjadi ketidakcocokan antara lingkungan dan fenotif yang telah dimiliki bayi (Adam-Raileanu et al., 2025). Hal ini akan meningkatkan kerentanan bayi terhadap penyakit.



Gambar 2.3. Framework Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). Critical windows ditandai dengan kotak oranye pada fase preconception–early life. Panah hijau menandai titik-titik intervensi optimal.
Sumber: Diadaptasi dari Barker et al.

Kehamilan, dalam kerangka DOHaD, dipandang sebagai periode kritis dalam pemrograman biologis. Lingkungan intrauterin dipengaruhi oleh kondisi metabolik dan kesehatan ibu. Plasenta berperan sebagai mediator kunci antara lingkungan maternal dan perkembangan janin. Plasenta tidak hanya berfungsi sebagai *passive barrier*, tetapi sebagai organ aktif penghasil hormon. Hal ini memungkinkan plasenta memodulasi pertukaran dari ibu ke janin atau sebaliknya serta memodulasi faktor pertumbuhan yang mempengaruhi perkembangan janin. Gangguan metabolik selama kehamilan, seperti hiperglikemia dan diabetes gestasional, tidak hanya berdampak pada luaran kehamilan jangka pendek, tetapi juga berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit metabolik pada keturunan (Al Bekai et al., 2025).

2.4. Indonesia Sebagai Laboratorium Alamiah Epigenetika

Saat ini Indonesia sedang menghadapi transisi epidemiologi yang kompleks yang menjadikannya laboratorium alamiah untuk penelitian epigenetika dan penyakit metabolik. Sekitar 11,3% orang dewasa Indonesia hidup dengan diabetes mellitus, menempatkan negara kita sebagai salah satu dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia. (“Indonesia,” n.d.) Masalah gizi juga belum terselesaikan secara merata. Prevalensi stunting pada anak balita tetap tinggi di banyak daerah. Pada sisi lain, angka *overweight* dan obesitas pada orang dewasa terus meningkat, mencerminkan beban gizi ganda (*double burden of malnutrition*). (“Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan dan Obesitas di Indonesia | UNICEF Indonesia,” 2022) . Beban gizi ganda adalah fenomena di mana kekurangan gizi kronis dan kelebihan gizi terjadi bersamaan dalam populasi yang sama seperti terlihat pada gambar 2.4. Hal ini menggambarkan paradoks gizi yang nyata di Indonesia. Kondisi ini juga menegaskan perlunya pendekatan riset yang luas dan lintas disiplin, termasuk dari perspektif epigenetika.

Maternal undernutrition pada area rural dan *overnutrition* pada area urban sama-sama memprogram risiko metabolik melalui jalur epigenetika yang berbeda. Kedua kondisi ini berkonvergensi pada luaran yang sama yaitu disfungsi metabolik. Fenomena ini sejalan dengan hipotesis *thrifty phenotype*. Hipotesis ini menyatakan bahwa pemrograman epigenetika dilakukan untuk mempersiapkan fetus untuk lingkungan tertentu. Namun menjadi *maladaptive* ketika lingkungan aktual berbeda dengan lingkungan yang diperkirakan/disiapkan (Brassington et al., 2024).



Gambar 2.4. *Indonesia: Paradoks Beban Gizi Ganda (Double Burden). Malnutrisi (rural) dan overnutrisi (urban) keduanya memprogram disfungsi metabolik pada keturunan melalui jalur epigenetika yang sama. Sumber: UNICEF Indonesia; Kemenkes RI; dibuat oleh penulis.*

Anak yang mengalami *intrauterine growth restriction* (IUGR), mengalami kekurangan nutrisi selama dalam kandungan ibu. Anak ini akan mengembangkan *thrifty* metabolisme. Penyesuaian metabolisme ini menyebabkan anak lebih efisien dalam menyimpan energi. Ketika anak ini kemudian terpapar makanan dengan tingkat kalori tinggi setelah dilahirkan, *thrifty* metabolisme menjadi *maladaptive*. Akibatnya penyimpanan energi berlebihan menyebabkan anak lebih mudah terserang obesitas dan resistensi insulin. Penanda epigenetika yang terjadi ketika anak masih di kandungan ibu, khususnya pada gen yang meregulasi *signaling insulin* dan metabolisme lipid dapat bertahan hingga anak dewasa. Hal ini menyebabkan anak lebih rentan terhadap penyakit metabolisme (Cox et al., 2024).

Indonesia memiliki lebih dari 17.000 pulau dengan 300 lebih etnis. Keragaman manusia Indonesia sangat besar, bahkan termasuk yang tinggi di dunia (Ngamphiw et al., 2011). Hal ini memberikan kesempatan unik untuk mempelajari epigenetika dengan berbagai latar belakang genetik yang berbeda. Pendekatan ini juga memungkinkan identifikasi penanda epigenetika global vs penanda epigenetika

spesifik berdasarkan populasi. Metode ini berguna dalam pengembangan tindakan kesehatan presisi yang tidak memiliki bias terhadap etnis tertentu.

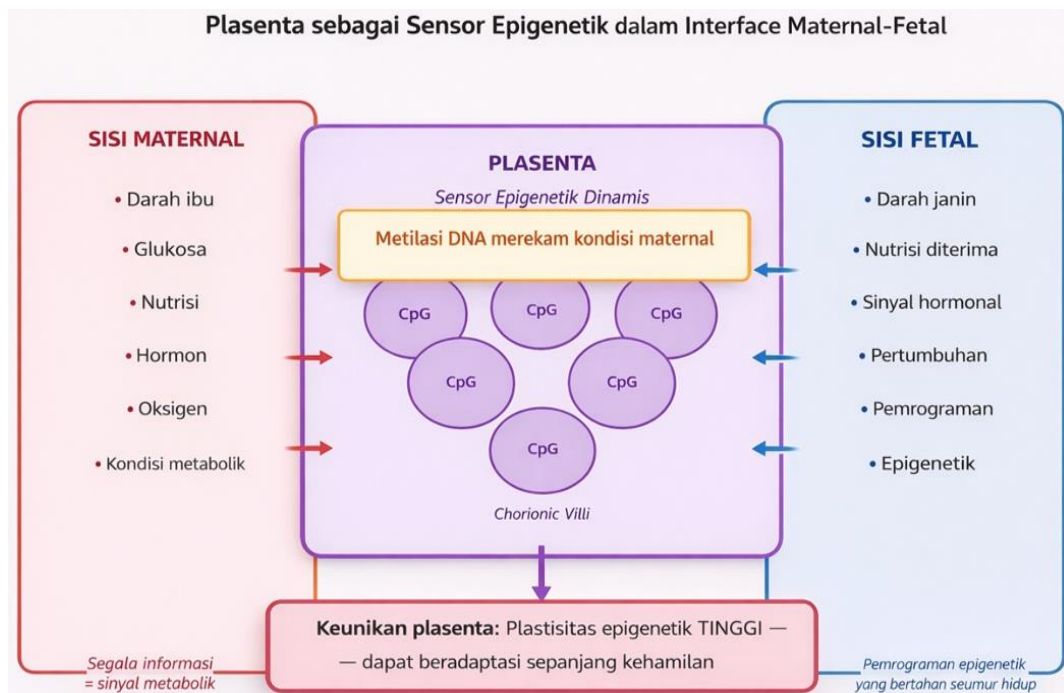
III. Beberapa Bukti Empiris Penelitian Kami

3.1. Analisa Global Metilasi DNA Plasenta dan Implikasi Klinis

Kehamilan merupakan fase biologis unik yang tidak hanya menentukan kelangsungan hidup individu baru, tetapi juga memprogram lintasan kesehatan sepanjang hidup. Dalam kurun waktu 40 minggu, janin mengalami perkembangan organ yang pesat dari ovum tunggal menjadi organisme yang disusun oleh sekitar 36 triliun sel pada saat dewasa (Hatton et al., 2023). Periode ini sangat peka terhadap gangguan sinyal lingkungan. Epigenetika menyediakan mekanisme molekuler yang menjelaskan bagaimana sinyal tersebut 'diingat' oleh sistem biologis hingga beberapa dekade kemudian (Safi-Stibler and Gabory, 2020).

Plasenta merupakan jaringan epigenetika yang dinamis yang menghubungkan lingkungan ibu dengan janin (gambar 3.1.). Secara anatomi, plasenta terdiri dari komponen maternal (*decidua*) dan fetal (*chorionic villi*). Hal ini menciptakan kondisi unik di mana darah ibu mengalir ruang *intervillous* plasenta, memungkinkan pertukaran zat antara ibu dengan janin tanpa terjadi pencampuran langsung dengan darah janin. Struktur ini memungkinkan plasenta “merasakan” kondisi metabolik ibu dan melakukan adaptasi tertentu. Adaptasi ini selanjutnya dapat berpengaruh kepada metabolisme janin.

Keunikan plasenta dibandingkan bagian lain tubuh adalah bahwa organ ini memiliki plastisitas epigenetika yang tinggi. Hal ini berbeda dengan sel somatik janin lainnya yang epigenomnya relatif stabil setelah organogenesis. Plasenta mempertahankan derajat plastisitas yang tinggi selama kehamilan. Hal ini menyebabkannya bisa melakukan adaptasi berkelanjutan untuk menyesuaikan kondisi lingkungan termasuk metabolisme ibu (Lesch, 2021).



Gambar 3.1. *Plasenta sebagai Sensor Epigenetika dalam Interface Maternal-Fetal. Sisi maternal menyuplai glukosa, nutrisi, dan hormon; sisi fetal menerima sinyal yang diproses oleh chorionic villi melalui metilasi DNA. Sumber: Dibuat oleh penulis.*

Hasil studi kami pada lebih dari 1000 sampel plasenta mengungkapkan pola yang konsisten. Analisis menggunakan liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) menunjukkan peningkatan metilasi plasenta dari 4.2% pada kontrol menjadi 4.5% pada penderita diabetes ($p = 0.003$). Peningkatan ini meskipun terlihat kecil secara angka, namun mencerminkan perubahan pada jutaan situs CpG pada banyak gen. Peningkatan metilasi global ini berkorelasi dengan gangguan fungsi plasenta dan peningkatan risiko komplikasi kehamilan. Perubahan ini terlihat pada gen terkait metabolisme glukosa, sinyal insulin, dan inflamasi. Hal ini membentuk pola yang konsisten dengan mekanisme GDM yang merupakan cerminan respon epigenetika terhadap stres metabolik maternal (C. Reichetzeder et al., 2016).

Analisis lebih lanjut menggunakan Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip array, mengidentifikasi bahwa hipermetilasi tidak terdistribusi secara random. Perubahan metilasi terkonsentrasi pada kelompok gen tertentu yang memiliki fungsi spesifik. Beberapa kelompok gen yang mengalami perubahan metilasi diantaranya gen-gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa, transfer nutrient, respon inflamasi maupun angiogenesis. (Wang et al., 2022) .Pola ini

konsisten dengan respon adaptif plasenta terhadap lingkungan hiperglikemik. Adaptasi ini ditujukan untuk menurunkan regulasi transfer nutrient sehingga janin tidak tumbuh berlebihan. Namun demikian, perubahan pengaturan melalui metilasi ini akan bertahan hingga bayi sudah dilahirkan.

Temuan menarik lain adalah ketika level metilasi plasenta dihubungkan dengan bayi *Large for Gestational Age* (LGA). Plasenta dari bayi LGA menunjukkan peningkatan metilasi DNA global sebesar 6-7% dibandingkan bayi *Appropriate for Gestational Age* (AGA). Hasil ini tetap konsisten bahkan setelah dimasukan status diabetes ibu sebagai koreksi ($p = 0.003$) (Dwi Putra et al., 2020). Penjelasan mengenai hal ini sejalan dengan perubahan lanskap epigenetika plasenta GDM. Pada saat bayi dilahirkan dan terjadi *mismatch* antara lingkungan prenatal dan postnatal, perubahan lanskap epigenetika ini membuat bayi LGA rentan terserang obesitas atau diabetes (Dwi Putra et al., 2020).

3.2. Analisa Gen Spesifik Metilasi Plasenta dan Implikasi Klinis

Analisa metilasi global memberikan gambaran menyeluruh mengenai lanskap epigenetika. Pada sisi lain, pengaruh variasi lanskap epigenetika hanya dapat dijelaskan ketika metilasi spesifik setiap gen bisa dianalisa. Penelitian kami mengidentifikasi beberapa gen kunci yang mengalami perubahan yang disebabkan oleh gangguan metabolik pada ibu.

Analisis metilasi pada promotor gen reseptor glukokortikoid (NR3C1) di plasenta menunjukkan korelasi yang signifikan dengan regulasi tekanan darah pada kehamilan. Studi pada 248 pasangan ibu-bayi mengidentifikasi bahwa peningkatan metilasi promotor gen ini berkorelasi dengan peningkatan tekanan darah ibu ($r = 0.31$, $p < 0.05$). Peningkatan ini utamanya terjadi pada GR-1F pada CpG site nomor 3, 8 dan 13 (Dwi Putra et al., 2017). Mengingat *glucocorticoid programming* berperan dalam pematangan organ janin, temuan ini mengindikasikan bahwa perubahan epigenetika plasenta dapat mempengaruhi parameter fisiologis. Perubahan epigenetika plasenta dapat memengaruhi kesehatan jangka panjang karena mengubah kondisi hormonal anak saat dalam kandungan.

Hipermetilasi NR3C1 akan menurunkan ekspresi gen ini dan mengganggu mekanisme umpan balik *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA) axis. Kondisi ini menyebabkan paparan kortisol pada janin menjadi tidak teratur. Padahal, hormon glukokortikoid seperti kortisol sangat penting untuk pematangan organ janin. Jika pengaturan kortisol terganggu sejak dalam kandungan, dampaknya bisa bertahan hingga dewasa. Perubahan ini telah dikaitkan dengan peningkatan risiko tekanan

darah tinggi, sindrom metabolik, serta gangguan perkembangan saraf pada anak di kemudian hari (Jones et al., 2025) .

Analisis menggunakan Illumina 450K array menunjukkan bahwa perubahan metilasi di plasenta terjadi pada kelompok gen tertentu. Perubahan ini terjadi pada gen-gen yang berperan dalam metabolisme glukosa, termasuk gen reseptor insulin dan transporter glukosa (Hayes et al., 2013; C. Reichetzeder et al., 2016). Perubahan juga terjadi pada gen yang mengatur pengolahan lemak, seperti transporter asam lemak dan enzim lipogenik (Wijesekara et al., 2012). Sementara itu gen yang terlibat dalam proses peradangan, termasuk reseptor sitokin dan komponen jalur NFκB, yang berhubungan dengan lingkungan inflamasi pada GDM juga berubah (Chen et al., 2025). Gen pengatur angiogenesis, seperti anggota keluarga VEGF dan faktor pertumbuhan endotel, juga menunjukkan pola metilasi yang berubah, yang dapat memengaruhi fungsi vaskular plasenta (Ye et al., 2020).

3.3. Studi Metilasi DNA pada Hewan Coba

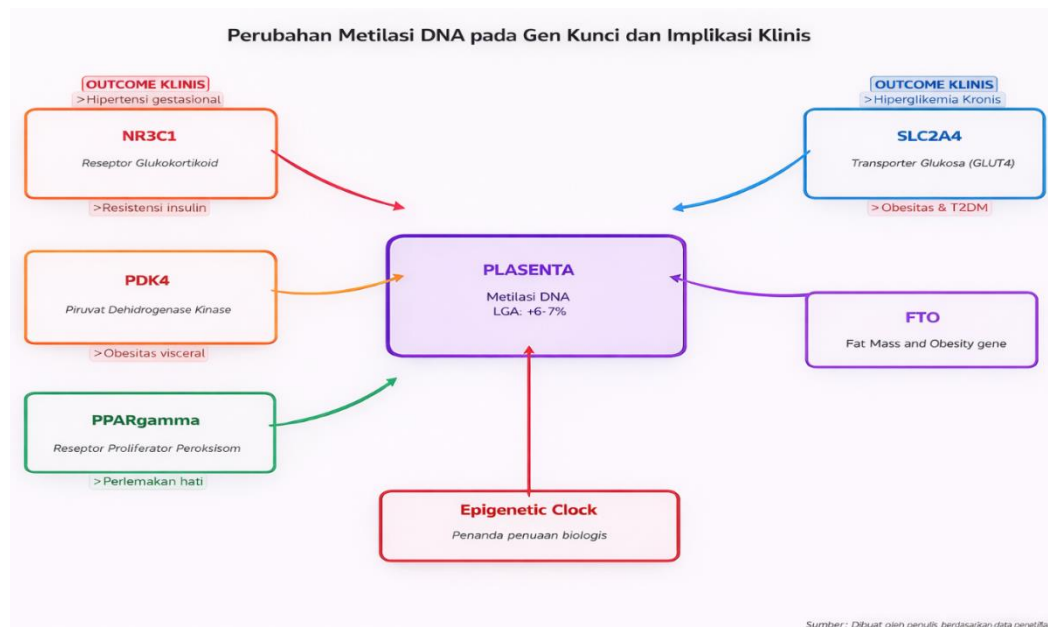
Berbagai studi di plasenta juga telah diperkuat oleh studi pada hewan coba. Pada model mencit yang diinduksi diabetes, kami mendemonstrasikan bahwa metilasi abnormal gen *PDK4* terjadi sebelum observasi hiperglikemia. Hal ini mengindikasikan bahwa perubahan epigenetika bisa menjadi *early warning system* munculnya hiperglikemia (Dwi Putra et al., 2020). Metilasi abnormal ini secara spesifik dapat diamati pada CpG site 6 promotor *PDK4*. Hipermetilasi progresif terjadi pada minggu ke-6 eksperimen, sedangkan hiperglikemia terjadi pada minggu ke-9 eksperimen (Putra et al., 2020).

Gen *PDK4* menghasilkan enzim yang mengurangi penggunaan glukosa sebagai sumber energi. *PDK4* mengarahkan sel untuk lebih banyak menggunakan lemak. Jika pengaturan gen ini terganggu, tubuh menjadi kurang fleksibel dalam memilih sumber energi. Kondisi ini merupakan ciri khas resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Hal ini mencerminkan bahwa perubahan metilasi *PDK4* terjadi sebelum munculnya gejala klinis diabetes. Artinya, perubahan epigenetika tersebut kemungkinan bukan sekadar akibat hiperglikemia, tetapi menjadi salah satu penyebab awal gangguan metabolik.

Perubahan lanskap metilasi DNA telah dilaporkan berhubungan dengan berbagai kondisi patologis. Perubahan ini termasuk disebabkan oleh penyakit metabolik dan kardiovaskular. Penelitian pada mencit yang diinduksi menjadi pra-diabetes menunjukkan perubahan pola metilasi pada gen-gen kunci metabolik. Gen *FTO* yang berperan dalam regulasi massa lemak mengalami hipermetilasi. Hal ini berkorelasi dengan penurunan ekspresi gen dan peningkatan akumulasi lemak.

Analisis kuantitatif menunjukkan peningkatan metilasi sebesar 15-20% pada CpG sites tertentu di daerah promotor *FTO*, yang berkorelasi signifikan ($r = -0.72$, $p < 0.001$) dengan reduksi ekspresi mRNA (Listiyani et al., 2025).

PPAR γ dan *SLC2A4* juga mengalami perubahan metilasi yang bermakna sebagai respons terhadap paparan metabolik. *PPAR γ* menunjukkan hipermetilasi di daerah promotor. Lebih jauh *SLC2A4* menunjukkan perubahan pola metilasi dan ekspresi, yang tidak sepenuhnya mengikuti hubungan linear antara metilasi dan regulasi gen. Hal ini mencerminkan kompleksitas kontrol epigenetika (Listiyani et al., 2025). *SLC2A4* menghasilkan protein GLUT4, yang berfungsi sebagai transporter glukosa yang diatur oleh insulin. Transport ini penting untuk penyerapan glukosa di otot dan jaringan lemak. Menariknya, meskipun terjadi penurunan metilasi ekspresi gen ini justru menurun. Penurunan metilasi pada promotor gen tersebut mempermudah NF κ B menempel pada DNA. Namun dalam kondisi peradangan, NF κ B justru dapat menekan, bukan mengaktifkan, ekspresi gen. Ini menunjukkan bahwa hipometilasi tidak bisa selalu diartikan sebagai aktivasi ekspresi gen (Michalani et al., 2024). Pengaruhnya juga tergantung pada kondisi sel dan faktor lain yang terlibat. Penurunan ekspresi GLUT4 membuat sel kurang mampu menyerap glukosa saat dirangsang oleh insulin, yang merupakan ciri utama resistensi insulin.



Gambar 3.2. Perubahan Metilasi DNA pada Gen Kunci dan Implikasi Klinis. Lima gen yang mengalami perubahan metilasi signifikan pada plasenta LGA (Large for Gestational Age): *NR3C1* (tekanan darah), *PDK4* (glukosa), *PPAR γ* (adipogenesis), *SLC2A4* (transport glukosa), *FTO* (energi).

PPAR γ adalah gen penting yang mengatur pembentukan sel lemak, penyimpanan lemak, dan sensitivitas terhadap insulin. Pada penelitian kami, kondisi pra-diabetes menyebabkan peningkatan metilasi promotor sekitar 1–2% . Hal ini berhubungan dengan penurunan ekspresi gen tersebut ($r = -0.68$, $p < 0.01$) (Listiyani et al., 2025). Ketika fungsi *PPAR γ* menurun, beberapa gangguan terjadi. Pembentukan sel lemak menjadi tidak optimal, sehingga lemak lebih banyak tersimpan. Hal ini membuat ukuran sel membesar dan kurang sehat dibandingkan sel kecil yang lebih stabil secara metabolik (Kim et al., 2024). Lebih jauh, pengolahan lemak terganggu sehingga dapat menumpuk di organ lain seperti hati dan otot (lipotoksitas) (Guo et al., 2020). Penurunan fungsi *PPAR γ* juga melemahkan efek antiinflamasi alaminya, sehingga peradangan kronis menjadi lebih mudah terjadi (Toobian et al., 2021).

Lebih jauh penelitian kami juga menunjukkan pada kondisi pra-diabetes, ekspresi *FTO* meningkat, meskipun tidak ditemukan perubahan metilasi yang bermakna pada bagian promotornya (Listiyani et al., 2025). Ini menunjukkan bahwa pengaturan ekspresi *FTO* dapat terjadi melalui mekanisme lain, seperti perubahan histon, aktivitas enhancer, microRNA, atau proses setelah transkripsi. *FTO* berfungsi sebagai enzim yang mempengaruhi stabilitas dan pemrosesan RNA (Somala et al., 2025). Peningkatan ekspresi *FTO* telah dikaitkan dengan peningkatan nafsu makan, penurunan pengeluaran energi, dan kecenderungan menyimpan lemak (Yin et al., 2023) .

Perubahan pada *SLC2A4*, *PPAR γ* dan *FTO* menunjukkan adanya gangguan terkoordinasi pada penyerapan glukosa, metabolisme lemak, dan keseimbangan energi. Hal ini terjadi bahkan sebelum diabetes muncul secara klinis. Jadi, ini bukan perubahan gen yang terjadi secara acak, tetapi perubahan jaringan regulasi yang dapat meningkatkan risiko resistensi insulin dan gangguan metabolik. Penelitian lain juga menunjukkan bahwa perubahan epigenetika pada gen metabolik sudah terjadi sebelum diabetes benar-benar muncul (Nadiger et al., 2024). Hal ini mendukung bahwa pra-diabetes merupakan fase awal perubahan molekuler, yang masih memberi peluang untuk intervensi sebelum terjadi kerusakan yang permanen (Wagner et al., 2026). Berbagai hasil penelitian DNA secara spesifik pada setiap gen dirangkum pada gambar 3.2.

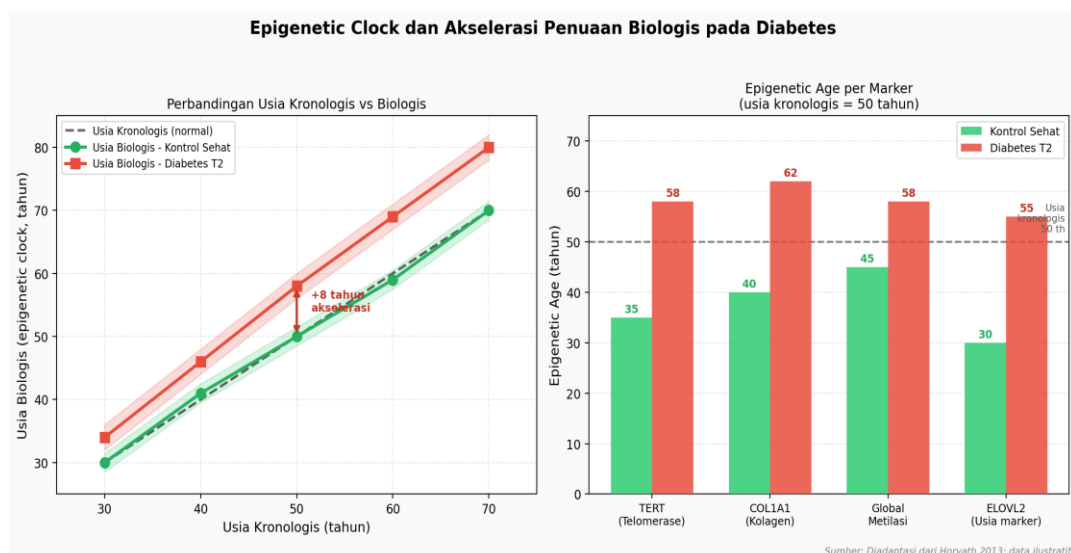
3.4. DNA Metilasi Sebagai Indikator Percepatan Penuaan pada Kondisi Diabetes

Bidang epigenetika telah memunculkan penghitungan usia baru yang disebut sebagai *epigenetic clock*. *Epigenetic clock* yang dikembangkan oleh Horvath dan Hannum menetapkan bahwa metilasi pada situs CpG spesifik berkorelasi sangat

kuat dengan usia kronologis, dengan koefisien korelasi melebihi 0,95. *Epigenetic clock* modern seperti GrimAge, PhenoAge, dan DunedinPACE telah lebih meningkatkan kemampuan prediksi untuk risiko mortalitas, morbiditas terkait usia, serta *healthspan* dan penurunan fungsional (Gambar 3.3.) (Yamada, 2025).

Metode *epigenetic clock* semakin diperkuat dengan pengembangan *centenarian clock*, yang dirancang untuk orang-orang dengan usia sangat panjang (Dec et al., 2023). Studi ini melibatkan lebih dari 7.000 sampel, termasuk ratusan orang berusia 100 tahun ke atas. Epigenetic clock standar sering kali memperkirakan usia yang lebih muda dari usia sebenarnya pada para centenarian. Hal ini menunjukkan bahwa secara biologis mereka tampak “lebih muda” dibandingkan usia kronologisnya. Menggunakan *centenarian clock* telah dikembangkan algoritma yang lebih akurat menggunakan kecerdasan buatan, sehingga mampu memperkirakan usia biologis dengan lebih tepat pada individu dengan usia ekstrem.

Terkait penuaan ini, hasil studi kami pada hewan coba menambah pemahaman bahwa diabetes bukan hanya gangguan metabolik, tetapi juga dapat mempercepat proses penuaan biologis (Liamri et al., 2024). Konsep ini berkaitan dengan epigenetic clock, yaitu metode yang menggunakan pola metilasi DNA untuk memperkirakan usia biologis. Kami menganalisis pola metilasi *TERT* dan *COL1A1* pada hewan coba yang diinduksi diabetes. Hasilnya menunjukkan bahwa diabetes berhubungan dengan percepatan penuaan biologis yang dapat diukur secara molekuler.



Gambar 3.3. *Epigenetic Clock dan Akselerasi Penuaan Biologis pada Diabetes.* (Kiri) Pasien diabetes menunjukkan usia biologis lebih tinggi dari usia kronologis. (Kanan) Perbandingan epigenetic age per marker spesifik pada usia kronologis 50 tahun. Sumber: Diadaptasi dari Horvath (2013).

TERT yang menghasilkan bagian telomerase, dapat membantu mempertahankan kestabilan sel. Pada kondisi diabetes, ditemukan penurunan metilasi pada bagian promotornya. Kondisi ini justru berhubungan dengan penurunan aktivitas telomerase dan pemendekan telomer yang lebih cepat. Pemendekan telomer ini berkontribusi pada penuaan sel lebih dini, yang merupakan salah satu ciri utama proses penuaan (Chaithanya et al., 2023).

Analisis pada *TERT* dan *COL1A1* menunjukkan bahwa diabetes mempengaruhi proses penuaan melalui perubahan metilasi DNA. *TERT* yang berperan dalam pemeliharaan telomer mengalami hipermetilasi pada kondisi diabetes. Hal ini berkorelasi dengan percepatan pemendekan telomer serta peningkatan proses penuaan seluler. Diabetes juga mempengaruhi metilasi *COL1A1* yang selanjutnya berkaitan dengan fibrosis pada jaringan dan mengarah pada komplikasi mikrovaskuler (Liamri et al., 2024).

Sementara itu, *COL1A1* menunjukkan peningkatan metilasi pada bagian promotornya dalam kondisi diabetes. Peningkatan metilasi ini berkaitan dengan penurunan ekspresi gen tersebut. Dampaknya dapat terlihat dalam berbagai komplikasi, seperti penyembuhan luka yang lebih lambat, kekakuan pembuluh darah (Ma et al., 2020). Lebih jauh hal ini akan meningkatkan risiko hipertensi dan aterosklerosis, penuaan kulit, serta meningkatkan risiko kerapuhan tulang dan patah tulang pada penderita diabetes. Secara keseluruhan, perubahan epigenetika pada kedua gen ini menunjukkan bahwa diabetes tidak hanya mengganggu metabolisme, tetapi juga mempercepat proses penuaan pada tingkat sel dan jaringan (Wikström Shemer et al., 2024).

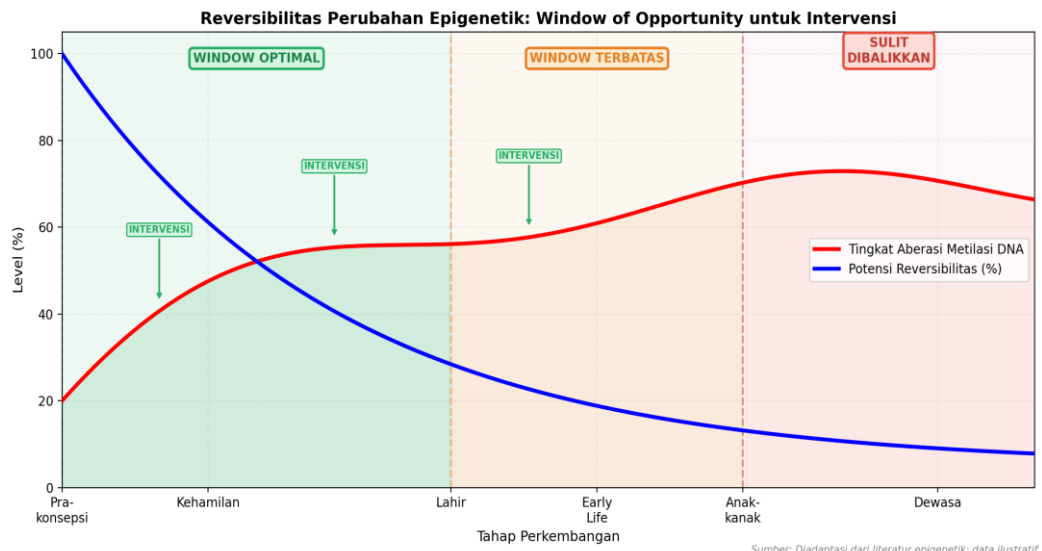
Jika pada centenarian terlihat perlambatan penuaan, maka pada diabetes justru terjadi percepatan penuaan biologis. Ini membantu menjelaskan mengapa penderita diabetes sering mengalami penyakit yang biasanya muncul pada usia lanjut. Misalnya, penyakit jantung dapat muncul 10–15 tahun lebih awal, risiko penurunan fungsi kognitif dan demensia meningkat, serta komplikasi seperti gagal ginjal dan neuropati lebih sering terjadi. Semua ini mencerminkan proses penuaan jaringan yang berlangsung lebih cepat. Menariknya, pola metilasi yang terkait dengan penuaan cenderung konsisten di berbagai kelompok usia. Hal ini mendukung bahwa perubahan epigenetika pada penderita diabetes usia muda hingga paruh baya benar-benar mencerminkan percepatan penuaan biologis, bukan sekadar efek penyakit yang terpisah dari proses penuaan (Fraszczyk et al., 2022; Kiselev et al., 2025).

3.5. Reversibilitas Perubahan Epigenetika Sebagai *Window of Opportunity*

Hal penting yang perlu dipahami adalah apakah perubahan epigenetika bersifat menetap atau dinamis seiring waktu. Perlu untuk diketahui apakah perubahan tersebut dapat ditransmisikan ke jaringan janin atau hanya terbatas pada plasenta saja. Paparan metabolik ibu (obesitas, GDM, diabetes pra-gestasional, malnutrisi, maupun variasi BMI/glukosa) berhubungan dengan ratusan hingga ribuan *differentially methylated regions* (DMRs) pada darah tali pusat, saliva, atau jaringan lain. Sebagian tanda metilasi ini bertahan minimal sampai usia 1–10 tahun dan berkaitan dengan indeks adipositas atau resistensi insulin anak. (Linares-Pineda et al., 2025; Salama et al., 2025; van Dijk et al., 2018). Lebih jauh, studi *longitudinal* pada darah menunjukkan bahwa sebagian sinyal metilasi yang terkait paparan bahan kimia prenatal dapat tetap terdeteksi hingga usia 14 tahun (Khodasevich et al., 2024; Lozano et al., 2022). Hal ini juga memperhatikan adanya perubahan metilasi lagi pada masa-masa selanjutnya.

Namun demikian, tidak semua perubahan metilasi yang abnormal bersifat permanen. Sebagian masih dapat dimodulasi kembali. Intervensi sejak dini melalui perbaikan pola makan, peningkatan aktivitas fisik, dan normalisasi keadaan metabolik berpotensi mengembalikan sebagian pola metilasi yang terganggu (Cheng et al., 2018).

Studi pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa pola makan ibu selama kehamilan dapat mempengaruhi metilasi gen yang mengatur metabolisme glukosa–lipid dan risiko penyakit tidak menular keturunannya (Ji et al., 2016; Randunu and Bertolo, 2020). Aktivitas fisik juga mampu memodulasi epigenetika, misalnya dengan memperbaiki metilasi DNA pada gen yang terlibat dalam metabolisme dan fungsi mitokondria. Hal ini mengurangi dampak pemrograman metabolik yang merugikan. Pada ibu dengan obesitas, perubahan gaya hidup maupun operasi bariatrik dapat memberikan perbaikan profil epigenetika. (Faenza et al., 2022; Jönsson et al., 2021). Uji klinis pada ibu hamil dengan obesitas atau disglukemia menunjukkan bahwa intervensi diet indeks glikemik rendah dan peningkatan aktivitas fisik dapat mengubah metilasi DNA dan sebagian mengurangi pengaruh hiperglikemia gestasional terhadap epigenom bayi (Antoun et al., 2020; Panagiotidou et al., 2024).



Gambar 3.4. *Reversibilitas Perubahan Epigenetika: Window of Opportunity.*
 Garis merah: tingkat aberasi metilasi DNA meningkat seiring usia. Garis biru: potensi reversibilitas menurun. Area hijau = window optimal; oranye = terbatas; merah = sulit dibalik. Sumber: Diadaptasi dari literatur epigenetika; data ilustratif.

Kenyataan ini memberikan harapan untuk intervensi dan mengurangi dampak negatif lanskap epigenetika yang tidak menguntungkan. Walaupun masa paling peka terhadap perubahan terjadi pada awal kehidupan, tubuh masih memiliki kemampuan untuk memperbaiki sebagian perubahan epigenetika. Intervensi yang tepat, terutama pada masa penting di dalam kandungan, setelah lahir seperti bayi atau remaja, masih bisa membantu mengurangi risiko penyakit di kemudian hari. Gambar 3.4 memberikan ilustrasi saat-saat yang tepat untuk melakukan intervensi atas dasar data epigenetika.

IV. Aplikasi Translasional Metilasi DNA Sebagai Biomarker Prediktif

4.1. Keterbatasan Biomarker Konvensional

Potensi reversibilitas modifikasi epigenetika memunculkan ide untuk dapat mendeteksi risiko penyakit sebelum manifestasi klinis suatu penyakit muncul. Mengingat plastisitas epigenom memungkinkan modulasi parsial terhadap perubahan epigenetika, intervensi preventif harus dimulai ketika kerentanan patologis masih dalam tahap awal. Pendekatan biomarker konvensional memiliki

keterbatasan karena umumnya biomarker ini hanya mendeteksi disfungsi ketika penyakit telah muncul. Diperlukan biomarker prediktif yang mampu mengidentifikasi profil risiko pada fase preklinik, bukan sekadar mengonfirmasi penyakit yang telah berkembang.

Paradigma biomarker konvensional berorientasi pada protein dan metabolit yang bersifat sebagai molekul hasil ekspresi gen. Biomarker seperti ini bersifat dinamis namun tidak membawa informasi memori jangka panjang (Al-hadlaq et al., 2022; Das et al., 2024). Diabetes melitus tipe 2, misalnya, didiagnosis berdasarkan glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL atau HbA1c $\geq 6.5\%$. Parameter ini mencerminkan disfungsi metabolik yang sudah terjadi, bukan kerentanan yang sedang berkembang. Pada saat diagnosis T2DM ditegakkan, fungsi β -sel pankreas telah menurun secara bermakna. Diperkirakan fungsi β -sel pankreas tersisa sekitar 50% dibanding individu normal dan penurunan ini bersifat progresif (Blüher et al., 2023). Biomarker konvensional adalah indikator yang terlambat. Biomarker ini mengkonfirmasi penyakit yang sudah terjadi, bukan memprediksi penyakit yang akan terjadi. Kita memerlukan biomarker yang mendahului, bukan mengikuti, penyakit (Al-hadlaq et al., 2022).

4.2. Metilasi DNA Sebagai Biomarker Baru

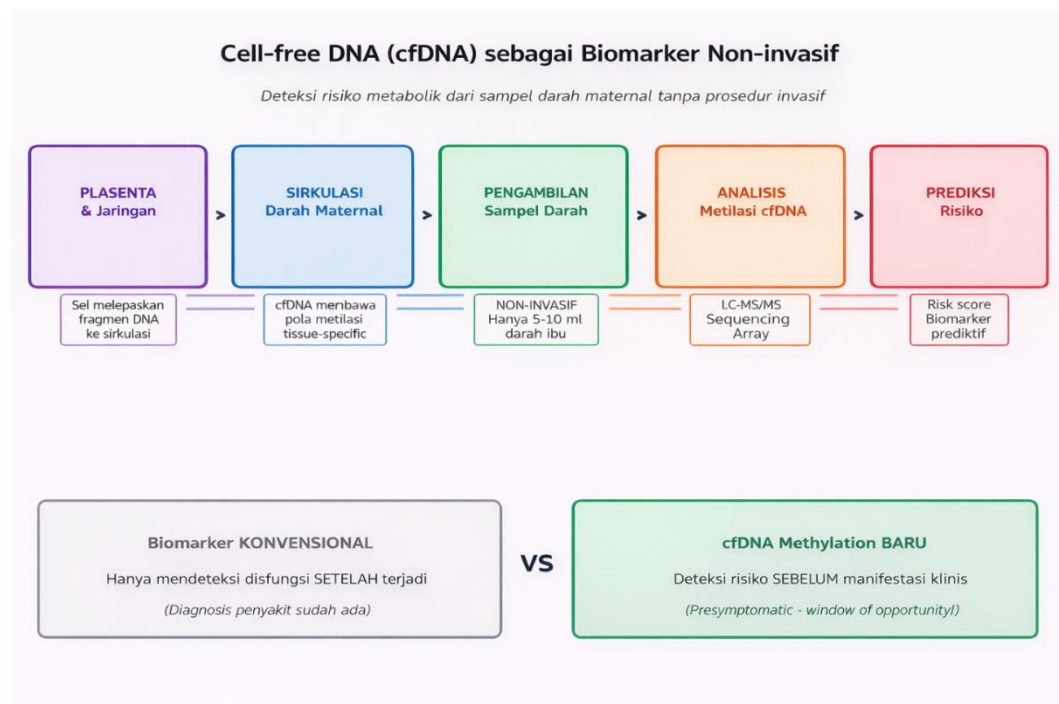
Perubahan epigenetika, khususnya metilasi DNA, terjadi sebelum manifestasi klinis penyakit. Metilasi *PDK4* mendahului hiperglikemia 3 minggu, memberikan deteksi 23% lebih awal (Putra et al., 2020). Jaringan *FTO-PPAR γ -SLC2A4* mengalami gangguan pada tahap pra-diabetes ketika parameter klinis masih tampak normal (Listiyani et al., 2025; Salameh et al., 2020). Hipermetilasi plasenta pada diabetes gestasional mencerminkan stres metabolik yang sedang berlangsung (S et al., 2025), sementara metilasi *TERT* dan *COL1A1* menghubungkan diabetes dengan percepatan penuaan biologis (Liamri et al., 2024). Lebih jauh, percepatan penuaan juga telah dilaporkan terjadi sebelum kemunculan diabetes. (Fraszczyk et al., 2022).

Mengingat berbagai hasil penelitian di atas, maka metilasi DNA berpotensi dimanfaatkan sebagai biomarker penyakit sebelum gejala klinis penyakit itu muncul. Tantangan utama untuk pemanfaatannya sebagai biomarker adalah aksesibilitas jaringan. Biopsi plasenta, pankreas, atau adiposa tidak praktis untuk skrining populasi. Di sinilah *circulating cell-free DNA* (cfDNA) muncul sebagai solusi yang menawarkan akses non-invasif. Fragmen DNA pendek ini menyediakan informasi epigenetika jaringan target melalui sampel darah sederhana (Swarup et al., 2025).

4.3. Penggunaan cfDNA Sebagai Sampel Analisa Metilasi DNA pada Analisa Minimal Invasif

Cell-free DNA dalam sirkulasi darah membuka peluang baru untuk skrining biomarker epigenetika secara non-invasif. cfDNA merupakan fragmen DNA yang dilepaskan ke dalam aliran darah oleh berbagai jaringan tubuh. Fragmen ini membawa pola metilasi spesifik dari jaringan asalnya. Teknologi ini memungkinkan kita untuk mengetahui pola metilasi DNA berbagai organ tanpa perlu melakukan biopsi invasif (gambar 4.1.).

cfDNA merupakan fragmen DNA *double-stranded* dengan panjang dominan 160-170 *base pairs* (Han et al., 2020). cfDNA bukan DNA utuh dari sel yang masih hidup, melainkan fragmen yang dilepaskan ke sirkulasi darah. Fragmen DNA ini dilepaskan melalui tiga mekanisme biologis yang berbeda yaitu apoptosis, nekrosis dan sekresi DNA aktif (Hu et al., 2021). Apoptosis adalah sumber dominan dalam kondisi fisiologis. Mesin apoptotik mencakup *caspase-activated DNase* (CAD) yang memotong DNA kromosom pada daerah penghubung internukleosomal, menghasilkan fragmen khas sekitar 160-180 bp (Aydın et al., 2025). Nekrosis terjadi dalam kondisi patologis seperti inflamasi, iskemia, dan trauma, menghasilkan fragmen DNA yang lebih besar dan tidak teratur. cfDNA yang berasal dari nekrosis sering membawa pola molekuler terkait kerusakan yang memicu respons inflamasi (Rostami et al., 2020). Sekresi aktif DNA dilakukan untuk mengeluarkan DNA yang utamanya berasal dari sel tumor dan sel yang mengalami stres metabolik. Sekresi ini dilakukan melalui vesikel ekstraseluler seperti eksosom dan mikrovesikel (Meng et al., 2025).



Gambar 4.1. *Cell-free DNA (cfDNA) sebagai Biomarker Non-invasif. cfDNA dilepaskan plasenta ke sirkulasi darah maternal, membawa pola metilasi tissue-specific yang dapat dianalisis tanpa prosedur invasif. Berbeda dengan biomarker konvensional, cfDNA mendeteksi risiko sebelum manifestasi klinis. Sumber: Dibuat oleh penulis.*

Pada kondisi fisiologis, konsentrasi cfDNA dalam plasma berkisar 1-50 ng/mL (Han and Lo, 2021). cfDNA ini terutama berasal dari pergantian sel hematopoietik dengan half-life sekitar 6 jam dalam sirkulasi (Yamamoto et al., 2025). Kondisi stres patologis menyebabkan terjadinya peningkatan dramatis pelepasan cfDNA. Beberapa kondisi yang menyebabkan stres sel antara lain hiperglikemia, inflamasi kronis, hipoksia, dan cedera jaringan. Data konsentrasi cfDNA saja akan kurang spesifik karena peningkatan kadar dapat terjadi pada berbagai kondisi patologis. cfDNA berguna sebagai biomarker jika pola metilasi spesifik jaringan yang dibawanya bisa diidentifikasi (Spector et al., 2023).

Konsep yang mendasari penggunaan cfDNA sebagai biomarker adalah bahwa setiap jaringan memiliki pola epigenetika unik yang terbentuk selama perkembangan embrio dan dipertahankan melalui pembelahan sel. Pola metilasi spesifik ini berbeda untuk setiap jenis sel yang berbeda (Moss et al., 2018). Ketika jaringan mengalami stres atau kerusakan dan melepaskan cfDNA, pola metilasi spesifik jaringan ini tetap terjaga dalam fragmen DNA yang bersirkulasi. Melalui

analisa metilasi, dapat ditentukan darimana sel/jaringan/organ cfDNA tersebut berasal (Gai and Sun, 2019; Zhang and Li, 2023). Prinsip ini telah merevolusi tes prenatal melalui deteksi cfDNA janin dan diagnostik kanker melalui identifikasi cfDNA yang berasal dari tumor (Liu et al., 2019). Kami mengusulkan perluasan kerangka ini ke pemantauan jaringan metabolik, khususnya adiposa, hati, dan sel β pankreas.

Dalam kondisi obesitas dan resistensi insulin, cfDNA yang dilepaskan dari jaringan adiposa dapat dianalisa untuk mengetahui abnormalitas lanskap metilasinya (Humardani et al., 2023a; Pollastri et al., 2025). Tinjauan komprehensif kami mensintesis bukti bahwa gen spesifik menunjukkan pola metilasi yang konsisten pada jaringan adiposa. Gen ADIPOQ yang mengkode adiponektin cenderung mengalami hipermetilasi pada obesitas dan resistensi insulin. Hipermetilasi ini berkorelasi dengan berkurangnya ekspresi adiponektin, yang mengakibatkan hilangnya efek perlindungan metabolik. Fragmen promotor ADIPOQ yang termetilasi berlebih dapat dideteksi dalam cfDNA, memberikan indikator status metabolik jaringan adiposa. Sebaliknya, gen LEP yang mengkode leptin menunjukkan hipometilasi pada obesitas. Meskipun ini berkorelasi dengan peningkatan ekspresi leptin, efek metaboliknya menjadi maladaptif karena resistensi leptin berkembang secara paralel.

Perubahan pola merupakan perubahan biologis sebagai respons adaptif terhadap surplus energi kronis. Obesitas memicu upaya tubuh untuk mengurangi adiponektin dalam usaha membatasi sensitivitas penyimpanan lemak dan peningkatan leptin untuk memberi sinyal surplus energi (Barilla et al., 2021). Kontribusi kuantitatif cfDNA yang berasal dari adiposa terhadap total cfDNA yang bersirkulasi belum sepenuhnya dikarakterisasi. Hal ini memerlukan studi lebih lanjut untuk mengetahui apakah fraksi adiposa, berkorelasi dengan parameter klinis seperti BMI dan ukuran adiposit. Lebih jauh juga diperlukan validasi metode deteksi, dan menetapkan rentang referensi klinis. Meskipun demikian, proof-of-concept telah ditetapkan yaitu bahwa sidik jari metilasi adiposa dapat dideteksi secara non-invasif melalui cfDNA.

Selama kehamilan, cfDNA plasenta dilepaskan ke dalam sirkulasi maternal dan menyumbang sebagian fraksi cfDNA maternal. Hal ini dapat dimanfaatkan dalam biopsi cair. (Vliet et al., 2025). *Insulin-like growth factor binding proteins* (IGFBP), berperan penting dalam regulasi sumbu IGF-1 dan homeostasis glukosa, ternyata mengalami hipermetilasi pada jaringan plasenta penderita GDM (Belinda et al., 2025). Daerah IGFBP yang mengalami hipermetilasi menghasilkan fragmen cfDNA yang lebih panjang dan lebih stabil yang secara teoritis. Hal ini lebih memudahkannya untuk dideteksi melalui berbagai metode molekuler seperti cell-

free methylated DNA immunoprecipitation (cfMeDIP), bisulfit sequencing, atau enzim restriksi sensitif metilasi dengan qPCR (Shen et al., 2019). Kami mengusulkan bahwa IGFBP termetilasi dalam cfDNA dapat berfungsi sebagai biomarker non-invasif (Belinda et al., 2025). Hal ini utamanya untuk penilaian risiko diabetes gestasional selama kehamilan, evaluasi pemrograman metabolik janin, dan prediksi risiko T2DM keturunan.

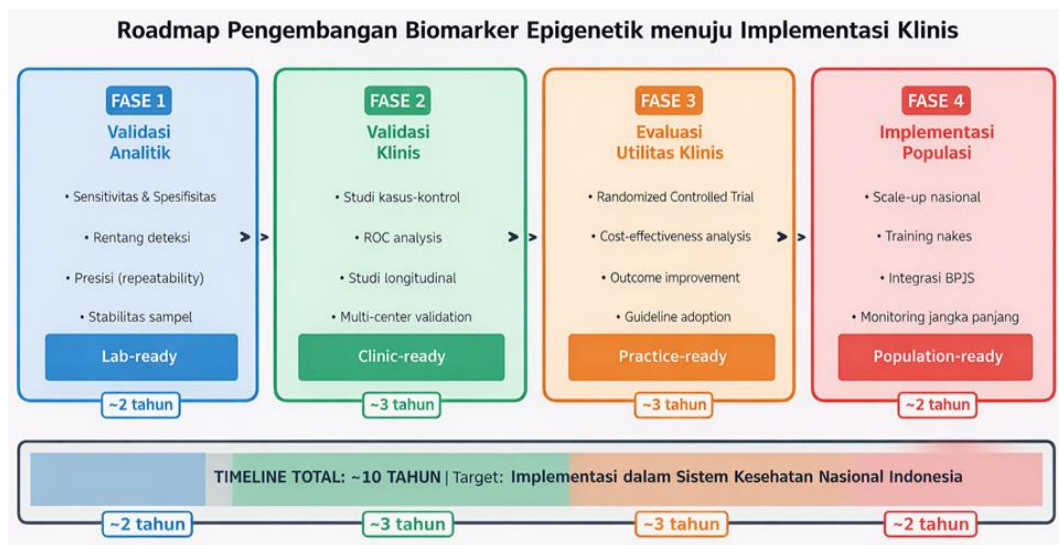
Biomarker tunggal seringkali belum cukup untuk menangkap heterogenitas biologis penyakit. Diabetes bukan penyakit dengan mekanisme patofisiologis tunggal. Penyakit ini melibatkan konstelasi disfungsi metabolik dengan berbagai jalur molekuler yang berbeda dan saling terkait (W. Li et al., 2025). Gangguan pengambilan glukosa melalui *SLC2A4*, infleksibilitas metabolik yang dimediasi oleh *PDK4*, disfungsi adiposa yang melibatkan *PPAR γ* dan adipokin, disregulasi faktor pertumbuhan melalui IGFBP saling terkait sehingga menampilkan gejala penyakit ini. Lebih jauh, percepatan penuaan yang tercermin dalam *TERT* dan *COL1A1* juga berperan pada penyakit ini. Tidak ada gen tunggal yang dapat menangkap semua aspek ini. Pendekatan marker molekuler berupa panel multi-gen lebih mencerminkan realitas biologis penyakit (W. Li et al., 2025).

Dalam onkologi, panel cfDNA multi-gen dapat bekerja lebih baik dalam mendeteksi dan monitoring kanker dibandingkan biomarker tunggal (Gudur, 2023). Menggabungkan status metilasi pada beberapa lokus dalam konteks diabetes diharapkan dapat meningkatkan sensitivitas untuk mendeteksi penyakit dalam populasi yang heterogen. Lebih jauh panel multi gen juga diharapkan dapat membedakan diabetes dari kondisi inflamasi atau metabolik lainnya (Kraja et al., 2014; Munns et al., 2025; Nadiger et al., 2024). Stratifikasi risiko untuk mengidentifikasi subkelompok yang memerlukan intervensi intensif juga diharapkan dapat dilakukan oleh panel multi gen.

Profil epigenetika multi-gen juga diharapkan dapat mengungkapkan sub tipe molekuler dengan riwayat alamiah dan respons pengobatan yang berbeda (Kielbowski et al., 2025). Sub tipe dengan metilasi *PDK4* tinggi mungkin menunjukkan infleksibilitas metabolik yang dominan (Jeon et al., 2021). Sub tipe seperti ini akan mendapat manfaat dari intervensi yang berfokus pada olahraga dan fungsi mitokondria (Jeon et al., 2021). Sub tipe dengan *PPAR γ* rendah menunjukkan disfungsi adiposa dan mungkin merespons lebih baik terhadap thiazolidinedione. Sub tipe dengan perubahan IGFBP menunjukkan disregulasi sinyal pertumbuhan pada pemrograman awal kehidupan (Nadiger et al., 2024). Sub tipe seperti ini akan memerlukan fokus pada intervensi prenatal dan neonatal. Sub tipe dengan akselerasi *TERT* yang cepat menunjukkan lintasan penuaan memerlukan kontrol faktor risiko yang lebih agresif untuk mencegah komplikasi dini.

Bab V. Validasi Biomarker Epigenetik Berbasis cfDNA

Mengkonversi temuan mekanistik menjadi biomarker tingkat klinis memerlukan proses validasi sistematis, seperti terlihat pada gambar 4.2. Proses ini terdiri dari tiga fase yaitu validasi analitis, klinis dan utilitas klinis (Davis, 2025). Pada fase validasi analitis fokus utama adalah pada karakteristik teknis uji yang akan dikembangkan. Fase ini melibatkan penilaian presisi atau reproduktibilitas pengukuran metilasi dengan target koefisien variasi (CV)<10%. Fase ini juga melibatkan perbandingan dengan gold standard seperti *bisulfite sequencing*. Batas deteksi untuk menentukan konsentrasi cfDNA minimum yang diperlukan untuk uji juga harus diperoleh pada fase ini (Pham, 2025). Penyimpanan cfDNA pada berbagai jenis sampel dan kondisi penyimpanan juga diperlukan.



Gambar 4.2. Roadmap Pengembangan Biomarker Epigenetika menuju Implementasi Klinis. Fase 1: Validasi Analitik (~2 tahun). Fase 2: Validasi Klinis (~3 tahun). Fase 3: Evaluasi Utilitas Klinis (~3 tahun). Fase 4: Implementasi Populasi (~2 tahun). Total: ~10 tahun. Sumber: Diadaptasi dari framework biomarker; dibuat oleh penulis.

Fase kedua adalah validasi klinis yang mengevaluasi apakah biomarker benar-benar dapat membedakan responden sakit dan sehat. Fase ini melibatkan studi kasus-kontrol untuk menentukan sensitivitas dan spesifisitas uji. Target perhitungan Area Under Curve (AUC)>0,80 (Suri et al., 2025). Lebih jauh pada fase ini harus dapat dibuktikan bahwa uji yang dikembangkan memiliki keunggulan kompetitif misalnya pada perbandingan pada hasil prediksi dan kejadian diabetes yang dialami. Saat ini kami memiliki data awal dari model hewan untuk *PDK4* dan *PPAR γ* . Studi dengan jumlah responden>500 dan follow-up longitudinal masih diperlukan untuk validasi klinis definitif (Guo and Zhang, 2025).

Fase ketiga, utilitas klinis, dilakukan untuk menjawab pertanyaan apakah penggunaan biomarker benar-benar meningkatkan hasil kesehatan pasien. Tahap ini memberikan waktu untuk melakukan pengujian apakah perawatan yang dipandu biomarker epigenetika memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan perawatan yang ada selama ini. Peningkatan kualitas hidup per biaya yang dikeluarkan setelah penggunaan biomarker epigenetika juga harus dilakukan. Kemudahan penggunaan biomarker epigenetika dalam praktik klinis juga harus dipertimbangkan. Lebih jauh pertimbangan etis mengenai risiko dan manfaat biomarker epigenetika juga harus diperhitungkan. Fasa ini merupakan fasa yang memerlukan investasi sumber daya yang besar (Wagner, 2022) .

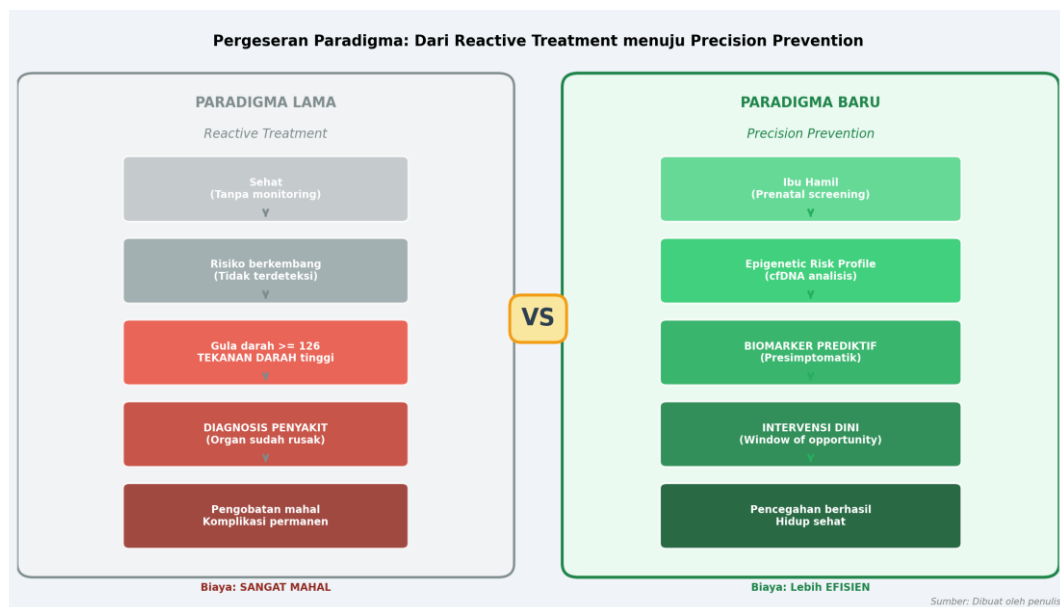
5.1. Urgensi Pergeseran Paradigma dari Kuratif ke Preventif dan Tantangannya

Penentuan status diabetes saat ini mengikuti alur linear yang diawali dari skrining glukosa, diagnosis berdasarkan *threshold biner*, dan manajemen farmakologis. *Threshold biner* mengklasifikasikan individu secara kategorikal sebagai diabetes atau tidak diabetes. Hal ini mengabaikan fakta bahwa risiko metabolik berkembang secara bertahap dan memiliki spektrum berbeda (Corrao and Federici, 2025). Bukti epigenetika menunjukkan bahwa perubahan biologis fundamental terjadi jauh sebelum deteksi biomarker konvensional (Nurkolis et al., 2025). Fokus intervensi pada individu dewasa dan usia lanjut melewati jendela biologis optimal untuk pencegahan primer.

Perspektif epigenetika dan kerangka DOHaD menunjukkan bahwa risiko penyakit metabolik dapat terprogram sejak periode awal kehidupan, bahkan dalam kandungan. Pendekatan *one-size-fits-all* memberikan rekomendasi pengobatan identik tanpa mempertimbangkan heterogenitas mekanisme biologis. Bukti epigenetika menunjukkan adanya subfenotipe molekuler berbeda yang kemungkinan memiliki respons terapi berbeda pula (Leslie et al., 2023).

Perkembangan biomarker epigenetika membawa kita ke tahap baru dalam kesehatan prediktif yang menjanjikan, tetapi juga penuh tantangan (gambar 5.1.). Kemajuan ini memunculkan tantangan konseptual, etik, sosial, dan kebijakan yang harus diantisipasi secara proaktif. Tantangan pertama berkaitan dengan dilema etis antara mengetahui risiko dan menentukan tindakan yang perlu dilakukan. Kemampuan memprediksi risiko penyakit jauh sebelum manifestasi klinis menimbulkan dilema etis. Hal ini terkait vonis risiko penyakit tersebut, namun intervensi yang efektif belum sepenuhnya tersedia (Bunnik and Bolt, 2021). Tantangan lain adalah adanya risiko vonis biologis yang menimbulkan stigma yang berhubungan dengan gen. Padahal kita mengetahui bahwa epigenetika bersifat

dinamis, tidak seperti gen yang bersifat menetap (Santaló and Berdasco, 2022). Tantangan ketiga terkait dengan akses untuk mendapatkan data. Teknologi berbasis cfDNA dan analisis metilasi saat ini masih tergolong mahal. Hal ini akan menciptakan kesenjangan kesehatan antara kelompok yang memiliki sumber daya dan kelompok yang kekurangan sumber daya (García-Giménez et al., 2017). Tantangan lain adalah biaya besar untuk melakukan studi longitudinal terkait biomarker epigenetika. Langkah ini diperlukan untuk membedakan biomarker yang dapat melakukan prediksi dengan tepat, berpotensi menyebabkan penyakit atau hanya memiliki korelasi dengan penyakit (Justice and Kritchevsky, 2020).



Gambar 5.1. Pergeseran Paradigma: Dari Reactive Treatment menuju Precision Prevention. (Kiri) Paradigma lama: menunggu threshold diagnostik tercapai, pengobatan mahal, komplikasi permanen. (Kanan) Paradigma baru: deteksi risiko presimptomatik, intervensi dini, pencegahan berhasil. Sumber: Dibuat oleh penulis.

Penutup

Satu dekade perjalanan riset telah membawa kami dari pertanyaan fundamental 'bagaimana lingkungan meninggalkan jejak biologis yang menetap. Jejak ini memberikan pemahaman bahwa perubahan epigenetika dapat menjadi dasar strategi pencegahan penyakit metabolik. Namun, ilmu pengetahuan hanya bisa bermakna ketika memiliki manfaat nyata di masyarakat.

Sebagai Guru Besar di Universitas Surabaya, saya berkomitmen membangun ekosistem riset dan pendidikan yang memungkinkan generasi berikutnya untuk

melanjutkan dan memperluas pekerjaan yang kami mulai. Hal ini mencakup pengembangan biomarker epigenetik yang aman, valid, dan terjangkau. Selanjutnya mendorong integrasi bukti ilmiah ke dalam kebijakan publik secara bertahap dan bertanggung jawab.

Indonesia dengan jumlah penduduk besar dan beban penyakit metabolik yang terus bertambah, memiliki tantangan dan juga peluang pada bidang biomarker epigenetika. Indonesia memiliki kesempatan dengan tidak hanya mengikuti perkembangan global dalam tindakan presisi di bidang kesehatan, namun juga berpeluang memimpin sesuai dengan kebutuhan dan konteks lokal.

Epigenetika mengajarkan bahwa pengalaman masa lalu memang meninggalkan jejak biologis yang bertahan lama. Pada sisi lain, jejak tersebut bukanlah nasib yang tidak bisa diubah. Setiap perubahan metilasi masih memberi ruang untuk intervensi, pembelajaran, dan perbaikan. Tugas kita sebagai ilmuwan dan pendidik adalah memastikan bahwa pemahaman ini menjadi dasar untuk meningkatkan kesehatan generasi sekarang dan mendatang. Kita harus menghilangkan anggapan bahwa penyakit sudah ditentukan dan tidak dapat dicegah.

Saya persembahkan semua yang telah, sedang, dan akan saya kerjakan untuk Indonesia yang lebih sehat, untuk generasi mendatang yang lebih terlindungi dari beban penyakit metabolik, untuk masyarakat yang tidak hanya hidup lebih lama tetapi juga hidup lebih sehat. Sehat dan produktif selalu Indonesiaku.

Terima kasih atas perhatian, dukungan, dan kepercayaan yang telah diberikan.

Billahi taufiq wal hidayah,

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Ucapan Terimakasih

Hadirin yang saya muliakan,

Pada akhir orasi ilmiah ini, ijin saya menyampaikan rasa terima kasih yang mendalam dan tulus kepada semua pihak yang telah berkontribusi terhadap perjalanan intelektual dan personal yang membentuk saya hingga hari ini. Pencapaian ini bukanlah hasil kerja individual, melainkan buah dari dukungan, bimbingan, kolaborasi, dan doa dari banyak pihak.

Pertama-tama, saya menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Kementerian Pendidikan Tinggi, Sains, dan Teknologi Republik Indonesia serta Lembaga Layanan Pendidikan Tinggi (LLDIKTI) Wilayah VII Jawa Timur atas dukungan regulasi dan peran dalam penetapan saya sebagai Guru Besar.

Yayasan Universitas Surabaya, beserta Ketua, Pembina, Pengurus, dan Pengawas Yayasan, atas kepercayaan dan dukungan yang diberikan kepada saya untuk terus berkembang dan berkarya di Universitas Surabaya.

Rektor Universitas Surabaya, Bapak Dr. Benny Lianto, beserta para Wakil Rektor, atas leadership yang visioner dan dukungan terhadap pengembangan riset dan pengajaran di universitas.

Ketua dan seluruh anggota Senat Universitas Surabaya, atas peran dalam proses pengukuhan ini dan komitmen untuk selalu mempertahankan *academic excellence*.

Semua kolega dan rekan di Fakultas Teknobiologi, beserta para Wakil Dekan, atas dukungan yang konsisten terhadap aktivitas penelitian dan pengajaran saya.

Kepada Keluarga Tercinta

Secara khusus, saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sangat mendalam dan penuh cinta kepada keluarga saya.

Kepada almarhum orangtua saya, beliaulah yang menanamkan nilai kerja keras, integritas, dan pentingnya pendidikan sejak saya kecil. Setiap pencapaian saya adalah realisasi dari doa dan harapan beliau.

Kepada istri saya tercinta, Ni Malit Tirta Sari, yang dengan penuh kesabaran, pengertian, dan cinta mendampingi saya dalam perjalanan karir yang sering menuntut waktu dan energi ekstra. Tanpa dukunganmu, tidak mungkin saya mencapai titik ini. Terima kasih telah menjadi partner terbaik dalam hidup dan karir saya.

Kepada anak-anak saya, Vanya, Bimo dan Angga, yang menjadi sumber kebahagiaan dan motivasi terbesar dalam hidup saya.

Kepada almarhumah mertua saya, Bapak Wayan dan Ibu Sri Djawati, terima kasih atas dukungan dan doa yang tiada henti.

Kepada Guru dan Pembimbing

Saya sangat berhutang budi kepada para guru dan pembimbing yang telah membentuk perjalanan akademik saya:

Kepada para guru saya dari SD hingga SMA, terima kasih telah menanamkan fondasi pengetahuan dan *curiosity* yang menjadi bekal saya hingga sekarang.

Kepada para dosen pembimbing S1 saya di Universitas Airlangga, khususnya Prof. Dr. Ni Nyoman Tripuspaningsih, terima kasih telah memperkenalkan saya pada dunia penelitian bioteknologi.

Kepada promotor S2 saya, Almarhum Dr. Achmad Syaifudin Noer, terima kasih atas bimbingan yang *patient* dan *insightful* selama program magister.

Kepada promotor S3 saya, Prof. Berthold Hoher, yang telah membimbing saya dengan dedikasi yang luar biasa selama program doktor.

Kepada Kolega dan Kolaborator

Penelitian yang saya presentasikan hari ini adalah hasil dari banyak kolaborasi. Rekan-rekan peneliti di BRIN, Fakultas Kedokteran UBAYA, Fakultas Kedokteran UB, PT. Science Werke, dan PT. Proline, , terima kasih untuk berbagai waktu bertukar pikiran, dan *technical assistance*.

Para kolaborator internasional yang telah memperluas horizon penelitian saya dan memfasilitasi akses teknologi yang sebelumnya sulit saya jangkau.

Para kolaborator di rumah sakit dan klinik yang memfasilitasi pengumpulan sampel. Tanpa bantuan mereka saya tidak akan bisa mengunpulkan sampel klinis.

Para teknisi laboratorium dan *research assistant*, yang dengan teliti melakukan pemrosesan sampel dan manajemen data.

Kepada Mahasiswa

Semua mahasiswa yang pernah saya ajar, pertanyaan-pertanyaan kalian membuat saya menjadi pendidik yang lebih baik. *Teaching is not one-way knowledge transfer*—saya belajar banyak dari kalian.

Para mahasiswa bimbingan skripsi, tesis, dan disertasi, melihat kalian berkembang adalah salah satu penghargaan tertinggi dalam karir akademik saya.

Kepada Komunitas dan Partisipan Penelitian

Yang paling penting, saya menyampaikan terima kasih kepada semua ibu hamil dan keluarga yang berpartisipasi dalam penelitian kami. Kerelaan Anda adalah kontribusi yang sangat berharga. Penelitian kami pada dasarnya adalah untuk peningkatan kesehatan ibu dan anak saat ini maupun untuk generasi mendatang.

Kepada panitia pengukuhan Guru Besar yang telah bekerja keras mengorganisir acara ini, terima kasih untuk dedikasi dan perhatian terhadap detail.

Penutup Ucapan Terima Kasih

Kepada semua pihak yang namanya tidak sempat saya sebutkan satu per satu, saya mohon maaf dan menyampaikan terima kasih yang sama besarnya.

Pencapaian Guru Besar ini saya terima dengan penuh kerendahan hati, menyadari bahwa ini bukan garis akhir melainkan awal baru untuk tanggung jawab yang lebih besar.

Semua manfaat dan dampak baik dari pencapaian ini saya persembahkan untuk keluarga, institusi, dan Indonesia yang saya cintai. Mohon doa dari semua, agar saya dapat terus belajar menjadi pribadi yang lebih baik.

Sekali lagi, terima kasih atas semua dukungan, doa, dan kepercayaan yang telah diberikan.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Daftar Pustaka

- Adam-Raileanu, A., Miron, I., Lupu, A., Bozomitu, L., Sasaran, M.O., Russu, R., Rosu, S.T., Nedelcu, A.H., Salaru, D.L., Baci, G., Mihai, C.M., Chisnoiu, T., Beser, O.F., Lupu, V.V., 2025. Fetal Growth Restriction and Its Metabolism-Related Long-Term Outcomes—Underlying Mechanisms and Clinical Implications. *Nutrients* 17, 555. <https://doi.org/10.3390/nu17030555>
- Al Bekai, E., Beaini, C.E., Kalout, K., Safieddine, O., Semaan, S., Sahyoun, F., Ghadieh, H.E., Azar, S., Kanaan, A., Harb, F., 2025. The Hidden Impact of Gestational Diabetes: Unveiling Offspring Complications and Long-Term Effects. *Life* 15, 440. <https://doi.org/10.3390/life15030440>
- Alam, S., Hasan, M.K., Neaz, S., Hussain, N., Hossain, M.F., Rahman, T., 2021. Diabetes Mellitus: Insights from Epidemiology, Biochemistry, Risk Factors, Diagnosis, Complications and Comprehensive Management. *Diabetology* 2, 36–50. <https://doi.org/10.3390/diabetology2020004>
- Al-hadlaq, S.M., Balto, H.A., Hassan, W.M., Marraiki, N.A., El-Ansary, A.K., 2022. Biomarkers of non-communicable chronic disease: an update on

- contemporary methods. *PeerJ* 10, e12977.
<https://doi.org/10.7717/peerj.12977>
- Analisis Lanskap Kelebihan Berat Badan dan Obesitas di Indonesia | UNICEF Indonesia [WWW Document], 2022. URL
<https://www.unicef.org/indonesia/id/gizi/laporan/analisis-lanskap-kelebihan-berat-badan-dan-obesitas-di-indonesia> (accessed 2.17.26).
- Antoun, E., Kitaba, N.T., Titcombe, P., Dalrymple, K.V., Garratt, E.S., Barton, S.J., Murray, R., Seed, P.T., Holbrook, J.D., Kobor, M.S., Lin, D.T., MacIsaac, J.L., Burdge, G.C., White, S.L., Poston, L., Godfrey, K.M., Lillycrop, K.A., UPBEAT Consortium, 2020. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med* 17, e1003229.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003229>
- Aydın, Ş., Özdemir, S., Adıgüzel, A., 2025. The Potential of cfDNA as Biomarker: Opportunities and Challenges for Neurodegenerative Diseases. *J Mol Neurosci* 75, 34. <https://doi.org/10.1007/s12031-025-02317-8>
- Barilla, S., Treuter, E., Venticlef, N., 2021. Transcriptional and epigenetic control of adipocyte remodeling during obesity. *Obesity* 29, 2013–2025.
<https://doi.org/10.1002/oby.23248>
- Belinda, A., Humardani, F.M., **Dwi Putra, S.E.**, Widyadhana, B., 2025. The potential of circulating free DNA of methylated IGFBP as a biomarker for type 2 diabetes Mellitus: A Comprehensive review. *Clinica Chimica Acta* 567, 120104. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.120104>
- Besin, V., Humardani, F.M., Yulianti, T., **Putra, S.E.D.**, Triana, R., Justyn, M., 2024. The Apo gene's genetic variants: hidden role in Asian vascular risk. *Neurogenetics* 25, 157–164. <https://doi.org/10.1007/s10048-024-00757-9>
- Blüher, M., Malhotra, A., Bader, G., 2023. Beta-cell function in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: Analyses of baseline data from 15 clinical trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 25, 1403–1407.
<https://doi.org/10.1111/dom.14969>
- Brassington, L., Arner, A.M., Watowich, M.M., Damstedt, J., Ng, K.S., Lim, Y.A.L., Venkataraman, V.V., Wallace, I.J., Kraft, T.S., Lea, A.J., 2024. Integrating the Thrifty Genotype and Evolutionary Mismatch Hypotheses to understand variation in cardiometabolic disease risk. *Evol Med Public Health* 12, 214–226. <https://doi.org/10.1093/emph/eoae014>
- Bunnik, E.M., Bolt, I.L., 2021. Exploring the Ethics of Implementation of Epigenomics Technologies in Cancer Screening: A Focus Group Study. *Genet Epigenet* 14, 25168657211063618.
<https://doi.org/10.1177/25168657211063618>
- Chaithanya, V., Kumar, J., Leela, K.V., Murugesan, R., Angelin, M., Satheesan, A., 2023. Impact of telomere attrition on diabetes mellitus and its complications. *Diabetes Epidemiology and Management* 12, 100174.
<https://doi.org/10.1016/j.deman.2023.100174>
- Chen, M., Cao, X., Huang, S., Yang, J., Bao, J., Su, M., 2025. Evaluation of biomarkers and immune microenvironment of gestational diabetes mellitus

- evidence from omics data and machine learning. *Sci Rep* 15, 35531. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19645-9>
- Cheng, Z., Zheng, L., Almeida, F.A., 2018. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 54, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.10.004>
- Corrao, S., Federici, M., 2025. Unmasking heterogeneity in type 2 diabetes: the clinical relevance of phenotyping in the era of precision medicine. *Acta Diabetol* 62, 1167–1172. <https://doi.org/10.1007/s00592-025-02556-6>
- Cox, L.A., Puppala, S., Chan, J., Riojas, A.M., Lange, K.J., Birnbaum, S., Dick, E.J., Comuzzie, A.G., Nijland, M.J., Li, C., Nathanielsz, P.W., Olivier, M., 2024. Maternal under-nutrition during pregnancy alters the molecular response to over-nutrition in multiple organs and tissues in nonhuman primate juvenile offspring. *J Dev Orig Health Dis* 15, e27. <https://doi.org/10.1017/S2040174424000163>
- Das, S., Dey, M.K., Devireddy, R., Gartia, M.R., 2024. Biomarkers in Cancer Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Sensors* 24, 37. <https://doi.org/10.3390/s24010037>
- Davis, G.J., 2025. Practical Guidance and Key Requirements for Invitro Diagnostic Test Development Phases. *Dig Dis Sci* 70, 1723–1727. <https://doi.org/10.1007/s10620-024-08837-4>
- Dec, E., Clement, J., Cheng, K., Church, G.M., Fossel, M.B., Rehkopf, D.H., Rosero-Bixby, L., Kobor, M.S., Lin, D.T.S., Lu, A.T., Fei, Z., Guo, W., Chew, Y.C., Yang, X., **Putra, S.E.D.**, Reiner, A.P., Correa, A., Vilalta, A., Pirazzini, C., Passarino, G., Monti, D., Arosio, B., Garagnani, P., Franceschi, C., Horvath, S., 2023. Centenarian clocks: epigenetic clocks for validating claims of exceptional longevity. *GeroScience* 45, 1817–1835. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00731-7>
- Dhar, G.A., Saha, S., Mitra, P., Nag Chaudhuri, R., 2021. DNA methylation and regulation of gene expression: Guardian of our health. *Nucleus* 64, 259–270. <https://doi.org/10.1007/s13237-021-00367-y>
- Dwi Putra, S.E.**, Humardani, F.M., Sulistomo, H.W., Antonius, Y., Jonathan, J., Milyantono, R.C., Uthary, A., Ikawaty, R., 2025. Genetic variations and clinical significance in young-onset nasopharyngeal cancer: Analysis of EBV interaction with cellular receptor variants and viral glycoproteins. *Heliyon* 11, e41198. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e41198>
- Dwi Putra, S.E.**, Reichetzeder, C., Hasan, A.A., Slowinski, T., Chu, C., Krämer, B.K., Kleuser, B., Hoher, B., 2020. Being Born Large for Gestational Age is Associated with Increased Global Placental DNA Methylation. *Sci Rep* 10, 927. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57725-0>
- Dwi Putra, S.E.**, Reichetzeder, C., Meixner, M., Liere, K., Slowinski, T., Hoher, B., 2017. DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in the placenta is associated with blood pressure regulation in human pregnancy. *J Hypertens* 35, 2276–2286. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001450>

- Faa, G., Fanos, V., Manchia, M., Van Eyken, P., Suri, J.S., Saba, L., 2024. The fascinating theory of fetal programming of adult diseases: A review of the fundamentals of the Barker hypothesis. *J Public Health Res* 13, 22799036241226817. <https://doi.org/10.1177/22799036241226817>
- Faenza, M., Benincasa, G., Docimo, L., Nicoletti, G.F., Napoli, C., 2022. Clinical epigenetics and restoring of metabolic health in severely obese patients undergoing bariatric and metabolic surgery. *Updates Surg* 74, 431–438. <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01162-9>
- Feng, T., Zheng, J., Wang, X., Wang, Y., Shen, P., Zhu, B., Zhao, H., Zhao, L., Xu, Y., 2024. Decadal Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in Economically Developed Regions in China. *J Endocr Soc* 8, bvae128. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvae128>
- Fitz-James, M.H., Cavalli, G., 2022. Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nat Rev Genet* 23, 325–341. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-5>
- Fraszczyk, E., Thio, C.H.L., Wackers, P., Dollé, M.E.T., Bloks, V.W., Hodemaekers, H., Picavet, H.S., Stynenbosch, M., Verschuren, W.M.M., Snieder, H., Spijkerman, A.M.W., Luijten, M., 2022. DNA methylation trajectories and accelerated epigenetic aging in incident type 2 diabetes. *Geroscience* 44, 2671–2684. <https://doi.org/10.1007/s11357-022-00626-z>
- Gai, W., Sun, K., 2019. Epigenetic Biomarkers in Cell-Free DNA and Applications in Liquid Biopsy. *Genes* 10, 32. <https://doi.org/10.3390/genes10010032>
- García-Giménez, J.L., Seco-Cervera, M., Tollefsbol, T.O., Romá-Mateo, C., Peiró-Chova, L., Lapunzina, P., Pallardó, F.V., 2017. Epigenetic biomarkers: Current strategies and future challenges for their use in the clinical laboratory. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 54, 529–550. <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1410520>
- Gudur, et al A., 2023. Liquid Biopsies in Oncology: Revolutionizing Cancer Diagnosis and Monitoring. *International Journal on Recent and Innovation Trends in Computing and Communication* 11, 445–451. <https://doi.org/10.17762/ijritcc.v11i8.9433>
- Guo, F., Xu, S., Zhu, Y., Zheng, X., Lu, Y., Tu, J., He, Y., Jin, L., Li, Y., 2020. *PPAR γ* Transcription Deficiency Exacerbates High-Fat Diet-Induced Adipocyte Hypertrophy and Insulin Resistance in Mice. *Front Pharmacol* 11, 1285. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01285>
- Guo, J., Zhang, Z., 2025. Novel biomarker panel combined with imaging parameters for predicting cardiovascular complications in diabetic patients: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord* 25, 458. <https://doi.org/10.1186/s12872-025-04916-0>
- Han, D.S.C., Lo, Y.M.D., 2021. The Nexus of cfDNA and Nuclease Biology. *Trends in Genetics* 37, 758–770. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.04.005>
- Han, D.S.C., Ni, M., Chan, R.W.Y., Chan, V.W.H., Lui, K.O., Chiu, R.W.K., Lo, Y.M.D., 2020. The Biology of Cell-free DNA Fragmentation and the Roles of DNASE1, DNASE1L3, and DFFB. *Am J Hum Genet* 106, 202–214. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2020.01.008>

- Hatton, I. a., Galbraith, E. d., Merleau, N. s. c., Miettinen, T. p., Smith, B. mcdonald, Shander, J. a., 2023. The human cell count and size distribution. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2303077120>
- Hayes, M.G., Urbanek, M., Hivert, M.-F., Armstrong, L.L., Morrison, J., Guo, C., Lowe, L.P., Scheftner, D.A., Pluzhnikov, A., Levine, D.M., McHugh, C.P., Ackerman, C.M., Bouchard, L., Brisson, D., Layden, B.T., Mirel, D., Doheny, K.F., Leya, M.V., Lown-Hecht, R.N., Dyer, A.R., Metzger, B.E., Reddy, T.E., Cox, N.J., Lowe, W.L., Jr., for the HAPO Study Cooperative Research Group, 2013. Identification of HKDC1 and BACE2 as Genes Influencing Glycemic Traits During Pregnancy Through Genome-Wide Association Studies. *Diabetes* 62, 3282–3291. <https://doi.org/10.2337/db12-1692>
- Henikoff, S., 2023. The epigenetic landscape: An evolving concept. *Front. Epigenet. Epigenom.* 1. <https://doi.org/10.3389/freae.2023.1176449>
- Home [WWW Document], n.d. . *Diabetes Atlas*. URL <https://diabetesatlas.org/> (accessed 2.17.26).
- Hu, Z., Chen, H., Long, Y., Li, P., Gu, Y., 2021. The main sources of circulating cell-free DNA: Apoptosis, necrosis and active secretion. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 157, 103166. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103166>
- Humardani, F.M., Mulyanata, L.T., **Dwi Putra, S.E.**, 2023a. Adipose cell-free DNA in diabetes. *Clinica Chimica Acta* 539, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.12.008>
- Humardani, F.M., Tanaya, L.T.A., Mulyanata, L.T., Kesuma, D., Wijono, H., Ikawaty, R., **Putra, S.E.D.**, 2023b. The effect of high carbohydrate and high MSG intake on body weight and white adipose tissue. *AIP Conf. Proc.* 2606, 030010. <https://doi.org/10.1063/5.0118548>
- Indonesia, n.d. . *Diabetes Atlas*. URL <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/indonesia/> (accessed 2.17.26).
- Jeon, J.-H., Thoudam, T., Choi, E.J., Kim, M.-J., Harris, R.A., Lee, I.-K., 2021. Loss of metabolic flexibility as a result of overexpression of pyruvate dehydrogenase kinases in muscle, liver and the immune system: Therapeutic targets in metabolic diseases. *Journal of Diabetes Investigation* 12, 21–31. <https://doi.org/10.1111/jdi.13345>
- Ji, Y., Wu, Z., Dai, Z., Sun, K., Wang, J., Wu, G., 2016. Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 27, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.003>
- Jones, K., Acevedo, B.P., Avalos, L.A., Baker, B.H., Bush, N.R., Buss, C., Grosvenor, L.P., Hipwell, A.E., Marceau, K., McEvoy, C.T., Perng, W., Sullivan, A.D.W., Tung, I., Zhu, Y., Ladd-Acosta, C., 2025. Association between maternal perceived stress during pregnancy and offspring DNA methylation changes in HPA axis genes at birth in the ECHO Consortium. *Environ Epigenet* 11, dvaf024. <https://doi.org/10.1093/eep/dvaf024>

- Jönsson, J., Renault, K.M., García-Calzón, S., Perfiliev, A., Estampador, A.C., Nørgaard, K., Lind, M.V., Vaag, A., Hjort, L., Michaelsen, K.F., Carlsen, E.M., Franks, P.W., Ling, C., 2021. Lifestyle Intervention in Pregnant Women With Obesity Impacts Cord Blood DNA Methylation, Which Associates With Body Composition in the Offspring. *Diabetes* 70, 854–866. <https://doi.org/10.2337/db20-0487>
- Justice, J.N., Kritchevsky, S.B., 2020. Putting epigenetic biomarkers to the test for clinical trials. *eLife* 9, e58592. <https://doi.org/10.7554/eLife.58592>
- Kaati, G., Bygren, L.O., Edvinsson, S., 2002. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *Eur J Hum Genet* 10, 682–688. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200859>
- Khodasevich, D., Holland, N., Harley, K.G., Eskenazi, B., Barcellos, L.F., Cardenas, A., 2024. Prenatal exposure to environmental phenols and phthalates and altered patterns of DNA methylation in childhood. *Environ Int* 190, 108862. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108862>
- Kielbowski, K., Bakinowska, E., Pawlik, A., 2025. Epigenetics Plays a Role in the Pathogenesis and Treatment of Diabetes. *Genes* 16, 769. <https://doi.org/10.3390/genes16070769>
- Kim, H.-Y., Jang, H.-J., Muthamil, S., Shin, U.C., Lyu, J.-H., Kim, S.-W., Go, Y., Park, S.-H., Lee, H.G., Park, J.H., 2024. Novel insights into regulators and functional modulators of adipogenesis. *Biomed Pharmacother* 177, 117073. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117073>
- Kiselev, I.S., Baulina, N.M., Favorova, O.O., 2025. Epigenetic Clock: DNA Methylation as a Marker of Biological Age and Age-Associated Diseases. *Biochemistry (Mosc)* 90, S356–S372. <https://doi.org/10.1134/S0006297924602843>
- Klibaner-Schiff, E., Simonin, E.M., Akdis, C.A., Cheong, A., Johnson, M.M., Karagas, M.R., Kirsh, S., Kline, O., Mazumdar, M., Oken, E., Sampath, V., Vogler, N., Wang, X., Nadeau, K.C., 2024. Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. *Clin Epigenet* 16, 145. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01762-3>
- Kong, D., Kowalik, O., Garratt, E., Godfrey, K.M., Chan, S.-Y., Teo, A.K.K., 2025. Genetics and epigenetics in gestational diabetes contributing to type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 36, 929–942. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2025.03.014>
- Kraja, A.T., Chasman, D.I., North, K.E., Reiner, A.P., Yanek, L.R., Kilpeläinen, T.O., Smith, J.A., Dehghan, A., Dupuis, J., Johnson, A.D., Feitosa, M.F., Tekola-Ayele, F., Chu, A.Y., Nolte, I.M., Dastani, Z., Morris, A., Pendergrass, S.A., Sun, Y.V., Ritchie, M.D., Vaez, A., Lin, H., Ligthart, S., Marullo, L., Rohde, R., Shao, Y., Ziegler, M.A., Im, H.K., Schnabel, R.B., Jørgensen, T., Jørgensen, M.E., Hansen, T., Pedersen, O., Stolk, R.P., Snieder, H., Hofman, A., Uitterlinden, A.G., Franco, O.H., Ikram, M.A., Richards, J.B., Rotimi, C., Wilson, J.G., Lange, L., Ganesh, S.K., Nalls, M., Rasmussen-Torvik, L.J., Pankow, J.S., Coresh, J., Tang, W., Linda Kao, W.H., Boerwinkle, E., Morrison, A.C., Ridker, P.M., Becker, D.M.,

- Rotter, J.I., Kardia, S.L.R., Loos, R.J.F., Larson, M.G., Hsu, Y.-H., Province, M.A., Tracy, R., Voight, B.F., Vaidya, D., O'Donnell, C.J., Benjamin, E.J., Alizadeh, B.Z., Prokopenko, I., Meigs, J.B., Borecki, I.B., 2014. Pleiotropic genes for metabolic syndrome and inflammation. *Molecular Genetics and Metabolism* 112, 317–338. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.04.007>
- Lesch, B.J., 2021. Epigenetic states in the human placenta: A singular epigenome for an exceptional tissue. *Dev Cell* 56, 1211–1212. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2021.04.011>
- Leslie, R.D., Ma, R.C.W., Franks, P.W., Nadeau, K.J., Pearson, E.R., Redondo, M.J., 2023. Understanding diabetes heterogeneity: key steps towards precision medicine in diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 11, 848–860. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00159-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00159-6)
- Li, J., Pandian, V., Davidson, P.M., Song, Y., Chen, N., Fong, D.Y.T., 2025. Burden and attributable risk factors of non-communicable diseases and subtypes in 204 countries and territories, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021. *International Journal of Surgery* 111, 2385. <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002260>
- Li, W., Cheng, Y., Cui, A., Huang, M., Huang, Q., Wang, Q., Xia, M., Qiu, J., Peng, Q., Li, J., Li, H., Wang, Y., Zong, G., Zheng, Y., Wang, J., Gao, X., Ding, C., Tang, H., Jiang, B.-H., Jin, L., Li, Y., Wang, S., 2025. Multiomics Integration of Epigenetics, Proteomics, and Metabolomics Identifies Putative Drug Targets and Improves Early Prediction for Diabetes. *Diabetes* 74, 2418–2431. <https://doi.org/10.2337/db25-0354>
- Liamri, J.N., Humardani, F.M., Chandra, G., Mulyanata, L.T., Kok, T., Irawati, F., Sulistomo, H.W., Reichetzedder, C., **Dwi Putra, S.E.**, 2024. Exploring the impact of diabetes on aging: insights from *TERT* and *COL1A1* methylation. *Turk J Biol* 48, 257–266. <https://doi.org/10.55730/1300-0152.2701>
- Linares-Pineda, T.M., Lendínez-Jurado, A., Piserra-López, A., Suárez-Arana, M., Pozo, M., Molina-Vega, M., Picón-César, M.J., Morcillo, S., 2025. Longitudinal DNA methylation profiles in saliva of offspring from mothers with gestational diabetes: associations with early childhood growth patterns. *Cardiovasc Diabetol* 24, 15. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02568-6>
- Listiyani, P., Sanjaya, R., Nathanael, J., Chandra, P.S., Artadana, I.B.M., **Dwi Putra, S.E.**, 2025. Alteration of methylation pattern and gene expression of *FTO*, *PPAR γ* and *SLC2A4* on pre-diabetes-induced BALB/c mice. *Mol Cell Biochem* 480, 2893–2901. <https://doi.org/10.1007/s11010-024-05141-7>
- Liu, X., Ren, J., Luo, N., Guo, H., Zheng, Y., Li, J., Tang, F., Wen, L., Peng, J., 2019. Comprehensive DNA methylation analysis of tissue of origin of plasma cell-free DNA by methylated CpG tandem amplification and sequencing (MCTA-Seq). *Clin Epigenet* 11, 93. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0689-y>

- Lozano, M., Yousefi, P., Broberg, K., Soler-Blasco, R., Miyashita, C., Pesce, G., Kim, W.J., Rahman, M., Bakulski, K.M., Haug, L.S., Ikeda-Araki, A., Huel, G., Park, J., Relton, C., Vrijheid, M., Rifas-Shiman, S., Oken, E., Dou, J.F., Kishi, R., Gutzkow, K.B., Annesi-Maesano, I., Won, S., Hivert, M.-F., Fallin, M.D., Vafeiadi, M., Ballester, F., Bustamante, M., Llop, S., 2022. DNA methylation changes associated with prenatal mercury exposure: A meta-analysis of prospective cohort studies from PACE consortium. *Environ Res* 204, 112093. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112093>
- Ma, Z., Mao, C., Jia, Y., Fu, Y., Kong, W., 2020. Extracellular matrix dynamics in vascular remodeling. *Am J Physiol Cell Physiol* 319, C481–C499. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00147.2020>
- Meng, Y., Yan, Y., Yue, X., Li, Y., Mo, Y., 2025. Advances in cfDNA research for pregnancy-related diseases. *Front. Cell Dev. Biol.* 13. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1600532>
- Michalani, M.L.E., Passarelli, M., Machado, U.F., 2024. Nuclear Factor-Kappa-B Mediates the Advanced Glycation End Product-Induced Repression of *SLC24A4* Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Int J Mol Sci* 25, 8242. <https://doi.org/10.3390/ijms25158242>
- Morgan, I.G., 2024. Is there an impending epidemic of myopia in Southeast Asia? An appraisal of the evidence. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 13, 100113. <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2024.100113>
- Moss, J., Magenheimer, J., Neiman, D., Zemmour, H., Loyfer, N., Korach, A., Samet, Y., Maoz, M., Druid, H., Arner, P., Fu, K.-Y., Kiss, E., Spalding, K.L., Landesberg, G., Zick, A., Grinshpun, A., Shapiro, A.M.J., Grompe, M., Wittenberg, A.D., Glaser, B., Shemer, R., Kaplan, T., Dor, Y., 2018. Comprehensive human cell-type methylation atlas reveals origins of circulating cell-free DNA in health and disease. *Nat Commun* 9, 5068. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07466-6>
- Muharram, F.R., Swannjo, J.B., Melbiarta, R.R., Martini, S., 2025. Trends of diabetes and pre-diabetes in Indonesia 2013-2023: a serial analysis of national health surveys. *BMJ Open* 15, e098575. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-098575>
- Munns, S., Brown, A., Buckberry, S., 2025. Type-2 diabetes epigenetic biomarkers: present status and future directions for global and Indigenous health. *Front. Mol. Biosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1502640>
- Nadiger, N., Veed, J.K., Chinya Nataraj, P., Mukhopadhyay, A., 2024. DNA methylation and type 2 diabetes: a systematic review. *Clin Epigenetics* 16, 67. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01670-6>
- Nathanael, J., Suardana, P., Vianney, Y.M., **Dwi Putra, S.E.**, 2022. The role of FoxO1 and its modulation with small molecules in the development of diabetes mellitus: A review. *Chem Biol Drug Des* 99, 344–361. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13989>
- Ngamphiw, C., Assawamakin, A., Xu, S., Shaw, P.J., Yang, J.O., Ghang, H., Bhak, J., Liu, E., Tongsima, S., HUGO Pan-Asian SNP Consortium, 2011.

- PanSNPdb: the Pan-Asian SNP genotyping database. PLoS One 6, e21451. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021451>
- Nilsson, E., Vavakova, M., Perfilyev, A., Säll, J., Jansson, P.-A., Poulsen, P., Esguerra, J.L.S., Eliasson, L., Vaag, A., Göransson, O., Ling, C., 2021. Differential DNA Methylation and Expression of miRNAs in Adipose Tissue From Twin Pairs Discordant for Type 2 Diabetes. Diabetes 70, 2402–2418. <https://doi.org/10.2337/db20-0324>
- Nobile, S., Di Sipio Morgia, C., Vento, G., 2022. Perinatal Origins of Adult Disease and Opportunities for Health Promotion: A Narrative Review. Journal of Personalized Medicine 12, 157. <https://doi.org/10.3390/jpm12020157>
- Nurkolis, F., Syahputra, R.A., Nugrahanto, A.P., Taslim, N.A., Mustika, A., Tjandrawinata, R.R., Harbuwono, D.S., Soegondo, S., 2025. Emerging phenotype: Maturity-onset diabetes of the young type 5 (MODY-5) – mechanisms, clinical spectrum, and unmet needs. Diabetol Metab Syndr 17, 252. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01762-0>
- Panagiotidou, A., Chatzakis, C., Ververi, A., Eleftheriades, M., Sotiriadis, A., 2024. The Effect of Maternal Diet and Physical Activity on the Epigenome of the Offspring. Genes (Basel) 15, 76. <https://doi.org/10.3390/genes15010076>
- Pham, T.H., 2025. Analytical validation of EPISSEEK, an epigenomic blood-based assay for multicancer detection. J Clin Oncol 43, 3144–3144. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.3144
- Pollastri, A., Kovacs, P., Keller, M., 2025. Circulating Cell-Free DNA in Metabolic Diseases. J. Endocr. Soc. 9, bvaf006. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvaf006>
- Putra, S.E.D.**, Singajaya, S., Thesman, F., Pranoto, D.A., Sanjaya, R., Vianney, Y.M., Artadana, I.B.M., 2020. Aberrant *PDK4* Promoter Methylation Preceding Hyperglycemia in a Mouse Model. Appl Biochem Biotechnol 190, 1023–1034. <https://doi.org/10.1007/s12010-019-03143-6>
- Randunu, R.S., Bertolo, R.F., 2020. The Effects of Maternal and Postnatal Dietary Methyl Nutrients on Epigenetic Changes that Lead to Non-Communicable Diseases in Adulthood. International Journal of Molecular Sciences 21, 3290. <https://doi.org/10.3390/ijms21093290>
- Reichetzeder, Christoph, **Dwi Putra, S.E.**, Li, J., Hoher, B., 2016. Developmental Origins of Disease - Crisis Precipitates Change. Cell Physiol Biochem 39, 919–938. <https://doi.org/10.1159/000447801>
- Reichetzeder, C., **Dwi Putra, S.E.**, Pfab, T., Slowinski, T., Neuber, C., Kleuser, B., Hoher, B., 2016. Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes. Clin Epigenetics 8, 82. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0247-9>
- Rostami, A., Lambie, M., Yu, C.W., Stambolic, V., Waldron, J.N., Bratman, S.V., 2020. Senescence, Necrosis, and Apoptosis Govern Circulating Cell-free DNA Release Kinetics. Cell Reports 31, 107830. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107830>

- S, A., JALEEL, A., RAMACHANDRAN, S., 2025. 1251-P: Placental DNA Methylation Patterns Associated with Type 2 Diabetes Mellitus in Pregnancy. *Diabetes* 74, 1251-P. <https://doi.org/10.2337/db25-1251-P>
- Safi-Stibler, S., Gabory, A., 2020. Epigenetics and the Developmental Origins of Health and Disease: Parental environment signalling to the epigenome, critical time windows and sculpting the adult phenotype. *Semin Cell Dev Biol* 97, 172–180. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2019.09.008>
- Salama, O.E., Rawal, Y., Irabor, P., Kassim, H., Pylypjuk, Christy, Sellers, E.A.C., Wicklow, B.A., Jones, M.J., 2025. In-utero exposure to maternal diabetes and DNA methylation alterations in the Next Generation birth cohort. *Clin Epigenet* 17, 165. <https://doi.org/10.1186/s13148-025-01972-3>
- Salameh, Y., Bejaoui, Y., El Hajj, N., 2020. DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Front. Genet.* 11. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00171>
- Santaló, J., Berdasco, M., 2022. Ethical implications of epigenetics in the era of personalized medicine. *Clin Epigenet* 14, 44. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01263-1>
- Shen, S.Y., Burgener, J.M., Bratman, S.V., De Carvalho, D.D., 2019. Preparation of cfMeDIP-seq libraries for methylome profiling of plasma cell-free DNA. *Nat Protoc* 14, 2749–2780. <https://doi.org/10.1038/s41596-019-0202-2>
- Skinner, M.K., 2024. Epigenetic biomarkers for disease susceptibility and preventative medicine. *Cell Metab* 36, 263–277. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.11.015>
- Somala, C.S., Sathyapriya, S., Bharathkumar, N., Anand, T., Mathangi, D.C., Saravanan, K.M., 2025. Therapeutic Potential of *FTO* Demethylase in Metabolism and Disease Pathways. *Protein J* 44, 21–34. <https://doi.org/10.1007/s10930-025-10250-3>
- Spector, B.L., Harrell, L., Sante, D., Wyckoff, G.J., Willig, L., 2023. The methylome and cell-free DNA: current applications in medicine and pediatric disease. *Pediatr Res* 94, 89–95. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02448-3>
- Sukweenadhi, J., Ikawaty, R., Marie, Y.B.A., Humardani, F.M., Mulyanata, L.T., Tanaya, L.T.A., **Putra, S.E.D.**, 2024. Changes of histopathology and PPAR- γ gene expression in hyperglycaemia-mice. *AIP Conf. Proc.* 3155, 030002. <https://doi.org/10.1063/5.0218053>
- Suri, A., Mukherjee, P., Rabbee, N., Pickhardt, P.J., Summers, R.M., 2025. Assessing the Reliability of Pancreatic CT Imaging Biomarkers for Diabetes Prediction: A Dual Center Retrospective Study. *Academic Radiology* 32, 4013–4021. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2025.02.047>
- Swarup, N., Leung, H.Y., Choi, I., Aziz, M.A., Cheng, J.C., Wong, D.T.W., 2025. Cell-Free DNA: Features and Attributes Shaping the Next Frontier in Liquid Biopsy. *Mol Diagn Ther* 29, 277–290. <https://doi.org/10.1007/s40291-025-00773-x>

- Tjoa, S.E.E., Putra, S.E.D., 2019. Review article: Myopia - Genetically inherited or environmental influences. *IOP Conf. Ser.: Earth Environ. Sci.* 293, 012037. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/293/1/012037>
- Toobian, D., Ghosh, P., Katkar, G.D., 2021. Parsing the Role of PPARs in Macrophage Processes. *Front Immunol* 12, 783780. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.783780>
- van Dijk, S.J., Peters, T.J., Buckley, M., Zhou, J., Jones, P.A., Gibson, R.A., Makrides, M., Muhlhausler, B.S., Molloy, P.L., 2018. DNA methylation in blood from neonatal screening cards and the association with BMI and insulin sensitivity in early childhood. *Int J Obes* 42, 28–35. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.228>
- Verhoeven, V.J.M., Morgan, I.G., Guggenheim, J.A., 2025. Myopia is predominantly genetic or predominantly environmental? *Ophthalmic Physiol Opt* 45, 911–917. <https://doi.org/10.1111/opo.13464>
- Vliet, M.M. van, Schoenmakers, S., Boers, R.G., Meeren, L.E. van der, Gribnau, J., Steegers-Theunissen, R.P.M., 2025. Methylome profiling of cell-free DNA during the early life course in (un)complicated pregnancies using MeD-seq: Protocol for a cohort study embedded in the prospective Rotterdam periconception cohort. *PLOS ONE* 20, e0310019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0310019>
- Wagner, R., Selvin, E., Sehgal, R., Prystupa, K., Misra, S., Fritsche, A., Heni, M., 2026. Beyond Glucose-Rethinking Prediabetes for Precision Prevention. *Diabetes Care* 49, 226–235. <https://doi.org/10.2337/dci25-0054>
- Wagner, W., 2022. How to Translate DNA Methylation Biomarkers Into Clinical Practice. *Front. Cell Dev. Biol.* 10. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.854797>
- Wang, W.-J., Huang, R., Zheng, T., Du, Q., Yang, M.-N., Xu, Y.-J., Liu, X., Tao, M.-Y., He, H., Fang, F., Li, F., Fan, J.-G., Zhang, J., Briollais, L., Ouyang, F., Luo, Z.-C., 2022. Genome-Wide Placental Gene Methylations in Gestational Diabetes Mellitus, Fetal Growth and Metabolic Health Biomarkers in Cord Blood. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13, 875180. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.875180>
- Watanabe, M., 2025. Twin study method: Unlocking genetic and environmental interactions. *Endocr J* 72, 1061–1068. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ25-0188>
- Wijesekara, N., Zhang, L., Kang, M.H., Abraham, T., Bhattacharjee, A., Warnock, G.L., Verchere, C.B., Hayden, M.R., 2012. miR-33a Modulates ABCA1 Expression, Cholesterol Accumulation, and Insulin Secretion in Pancreatic Islets. *Diabetes* 61, 653–658. <https://doi.org/10.2337/db11-0944>
- Wikström Shemer, D., Mostafaei, S., Tang, B., Pedersen, N.L., Karlsson, I.K., Fall, T., Hägg, S., 2024. Associations between epigenetic aging and diabetes mellitus in a Swedish longitudinal study. *Geroscience* 46, 5003–5014. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01252-7>
- Willemsen, G., Ward, K.J., Bell, C.G., Christensen, K., Bowden, J., Dalgård, C., Harris, J.R., Kaprio, J., Lyle, R., Magnusson, P.K.E., Mather, K.A., Ordoñana, J.R., Perez-Riquelme, F., Pedersen, N.L., Pietiläinen, K.H.,

- Sachdev, P.S., Boomsma, D.I., Spector, T., 2015. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet* 18, 762–771. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.83>
- Yamada, H., 2025. Epigenetic Clocks and EpiScore for Preventive Medicine: Risk Stratification and Intervention Models for Age-Related Diseases. *J Clin Med* 14, 3604. <https://doi.org/10.3390/jcm14103604>
- Yamamoto, R., Asano, H., Tamaki, R., Saito, Y., Hosokawa, A., Watari, H., Umazume, T., 2025. Dynamics and Half-Life of Cell-Free DNA After Exercise: Insights from a Fragment Size-Specific Measurement Approach. *Diagnostics* 15, 109. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010109>
- Ye, J., Yang, X., Hu, G., Liu, Q., Li, W., Zhang, L., Song, X., 2020. Genome-Wide Investigation of Heat Shock Transcription Factor Family in Wheat (*Triticum aestivum* L.) and Possible Roles in Anther Development. *International Journal of Molecular Sciences* 21, 608. <https://doi.org/10.3390/ijms21020608>
- Yin, D., Li, Y., Liao, X., Tian, D., Xu, Y., Zhou, C., Liu, J., Li, S., Zhou, J., Nie, Y., Liao, H., Peng, C., 2023. *FTO*: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *Br J Nutr* 130, 1657–1664. <https://doi.org/10.1017/S0007114523000764>
- Zhang, L., Li, J., 2023. Unlocking the secrets: the power of methylation-based cfDNA detection of tissue damage in organ systems. *Clin Epigenet* 15, 168. <https://doi.org/10.1186/s13148-023-01585-8>
- Zhao, X., Lu, C., Song, B., Chen, D., Teng, D., Shan, Z., Teng, W., 2023. The prevalence and clustering of metabolic syndrome risk components in Chinese population: a cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne)* 14, 1290855. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1290855>

DAFTAR RIWAYAT HIDUP



A. Data Pribadi

Nama	: Prof. Dr.rer.nat Sulistyo Emantoko Dwi Putra, S.Si., M.Si.
Tempat/Tgl Lahir	: 1 Desember 1973
Jabatan Fungsional	: Guru Besar 850
Bidang Keahlian	: Bioteknologi
NIP/NIDN/NUPTK	: 201022/ 0701127303/ 5533751652130133
Institusi	: Universitas Surabaya
Alamat Institusi/Telp	: Jl Raya Kalirungkut, Surabaya, 031-2981399
Program Studi (Prodi)	: Bioteknologi (S2)
Akreditasi Prodi	: Unggul
SK Akreditasi	: 086/SK?LAMSAMA/Akred/M/VIII/2023
Mata Kuliah yang diampu	: - Ekspresi Gen pada Penyakit - Human Nutrition dan Nutrigenomik - Kimia Dasar - Kimia Analitik - Purifikasi Bioproduk - Teknologi Enzim
Research Interest	: - Pengembangan metode diagnostik berbasis DNA - Epigenetik - Bioteknologi
ID. SINTA	: 5981120
ID. Scopus	: 56091849600
ID. Web of Science (WoS)	: B-3358-2019
Alamat e-mail	: emantoko@staff.ubaya.ac.id

A. Pendidikan Formal

Jenjang Pendidikan Formal	Tahun Lulus
Pendidikan Sarjana Kimia (S.Si.) Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga, Surabaya	1997
Pendidikan Magister Kimia (M.Si.) Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Institut Teknologi Bandung	2000
Pendidikan Doktor rerum naturalium (Dr, rer. nat.) University of Postdam, Jerman	2016

B. Jumlah Publikasi dan H-indeks

Jumlah artikel terindeks Scopus	:	33
H-indeks Scopus	:	10
Jumlah artikel terindeks WoS	:	29
H-indeks WoS	:	9
H-indeks Google Scholar	:	12
SINTA Score Overall	:	1.982

C. Publikasi Artikel di Jurnal Internasional

Besin, Valentinus and Humardani, Farizky Martriano; (...); Putra, Sulistyo Emantoko Dwi (2025) <i>Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA) Beyond the APOE-ε4 Allele</i> . Chronic Diseases and Translational Medicine. ISSN 2589-0514; E-ISSN:2095-882X (Scopus Q1)
Belinda, Audrey and Humardani, Farizky Martriano; (...); and Putra, Sulistyo Emantoko Dwi (2025) <i>The potential of circulating free DNA of methylated IGFBP as a biomarker for type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive review</i> . Clinica Chimica Acta, 567. 120104/1-8. ISSN 0009-8981 (Scopus Q2)
Humardani, Farizky Martriano and Endharti, Agustina Tri; (...); Putra, Sulistyo Emantoko Dwi (2025) <i>Unique motif Sequences for early diagnosis of preeclampsia</i> . Clinica Chimica Acta, 574. 120339/1-8. ISSN 0009-8981; E-ISSN 1873-3492(Scopus Q2)
Listiyani, Priscilla and Sanjaya, Ricky and Nathanael, Joshua; (...); Putra, Sulistyo Emantoko Dwi (2025) <i>Alteration of methylation pattern and gene expression of FTO, PPARγ and Slc2a4 on pre-diabetes-induced BALB/c mice</i> . Molecular and Cellular Biochemistry, 479 (12). pp. 1-8. ISSN 0300-8177; E-ISSN 1573-4919 (Scopus Q1) & (WoS Indexed)

Humardani, Farizky Martriano and Endharti, Agustina Tri ; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2025) *Unique motif Sequences for early diagnosis of preeclampsia*. Clinica Chimica Acta, 574. 120339/1-8. ISSN 0009-8981; E-ISSN 1873-3492 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Humardani, Farizky; (...); Ikawaty, Risma (2025). *Genetic variations and clinical significance in young-onset nasopharyngeal cancer: Analysis of EBV interaction with cellular receptor variants and viral glycoproteins*. Heliyon, 11 (1). e41198/1-8. ISSN 2405-8440 (**Scopus Q1**)

Belinda, Audrey and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Widyadhana, Bhanu (2025) *The potential of circulating free DNA of methylated IGFBP as a biomarker for type 2 Diabetes Mellitus: A Comprehensive review*. Clinica Chimica Acta, 567. 120104/1-8. ISSN 0009-8981 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Saputra, Dany Eka; **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Kusuma, Purba Daru (2025) *Comparative Analysis of Machine Learning Models for Predicting Water Salinity Levels*. IAENG International Journal of Computer Science. 32(12), 4659 - 4668, ISSN 1819-656X; (**Scopus Q3**)

Besin, Valentinus and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Ningrum, Ratih Asmana (2025) *Amyloid-Related Imaging Abnormality (ARIA) Beyond the APOE- ϵ 4 Allele*. Chronic Diseases and Translational Medicine. ISSN 2589-0514; E-ISSN:2095-882X (**Scopus Q1**)

Humardani, Farizky Martiano; **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Endharti, Agustina Tri (2025) *Polymorphisms In Insulin Regulation And Type 2 Diabetes: A Narrative Review Of Risk And Management In Asian Populations*. Eurasian Journal of Medicine and Oncology. 9(1), 76 - 91, ISSN 2587-2400; (**Scopus Q3**) & (**WoS Indexed**)

Saputra, Dany Eka; Rangkuti, Abdul Haris; **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Gabriela, Melani (2025) *Automated Detection of Molting Crabs Using YOLO: Enhancing Efficiency in Soft-Shell Crab Aquaculture*. International Journal on Informatics Visualization. 9(5), 2001 - 2010, ISSN 2549-9904; (**Scopus Q3**)

Akbar, Moulidatama; Kusuma, Purba Daru; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2025) *Forward-Escape Algorithm: A New Metaheuristic and Its Utilization to Handle Optimization Problem in Crab Precision Farming*. International Journal of Intelligent Engineering and Systems. 18(1), 583 - 595, ISSN 2185-310X; (**Scopus Q2**)

Liamri, Jessica Nathania and Humardani, Farizky; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2024) *Exploring The Impact Of Diabetes On Aging: Insights From TERT and COL1A1 methylation*. Turkish Journal of Biology, 48 (4). pp. 257-266. ISSN 1300-0152; E-ISSN 1303-6092 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Besin, Valentinus and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** ; (...); Justyn, Matthew (2024) *The Apo Gene's Genetic Variants: Hidden Role In Asian Vascular Risk. Neurogenetics*, 25 (3). pp. 157-164. ISSN 1364-6745; E-ISSN 1364-6753 (**Scopus Q3**) & (**WoS Indexed**)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi ; (...); Mulyanata, Lisa Thalia (2024) *Epigenetics Of Diabetes: A Bioinformatic Approach*. Clinica Chimica Acta, 557 (117856). pp. 1-8. ISSN 1873-3492 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and ; (...); Ikawaty, Risma (2023) *Exploring diet-induced promoter hypomethylation and PDK4 overexpression: implications for type 2 diabetes mellitus*. Molecular Biology Reports, 7 (23). pp. 8949-8958. ISSN 1573-4978 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Dec, Eric and **Putra, Sulistyo E. Dwi** ; (...); Horvath, Steve. (2023) *Centenarian clocks: epigenetic clocks for validating claims of exceptional longevity*. GeroScience, 45(3), 1817 - 1835, ISSN 2509-2715; (**Scopus Q1**) & (**WoS Indexed**)

Humardani, Farizky Martriano and Mulyanata, Lisa Thalia and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2023) *Adipose cell-free DNA in diabetes*. Clinica Chimica Acta, 539. pp. 191-197. ISSN 1873-3492 (**Scopus Q1**) & (**WoS Indexed**)

Wonggo, Dhammiko and Agustin, Yudith Christina ; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2023) *Effects of the candlenut seed oil supplementation on the fatty acids profile of Swiss Webster mice*. Asian Journal of Natural Product Biochemistry, 21 (1). pp. 26-33. ISSN 2775-4197 (**Scopus Q4**)

Nathanael, Joshua and Suardana, Putu ; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2022) *The Role Of Foxo1 And Its Modulation With Small Molecules In The Development Of Diabetes Mellitus: A Review*. Chemical Biology & Drug Design, 39 (1). pp. 1-18. ISSN 1747-0285 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Reichetzeder, Christoph ; (...); Hoher, Berthold (2022) *Association between placental global DNA methylation and blood pressure during human pregnancy*. Journal of Hypertension, 40 (5). pp. 1002-1009. ISSN 1473-5598 (**Scopus Q1**) & (**WoS Indexed**)

Hardjo, Popy Hartatie and Savitri, Wina Dian; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2021) *Callus-mediated Somatic Embryogenesis and Plant Regeneration in Vanda tricolor Lindl. var. Pallida*. Jordan Journal of Biological Sciences, 14 (5). pp. 933-937. ISSN 1995-6673 (**Scopus Q2**)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Singajaya, Stephanie ; (...); Artadana, Ida Bagus Made (2020) *Aberrant PDK4 Promoter Methylation Preceding Hyperglycemia in a Mouse Model*. Applied Biochemistry and Biotechnology, 190 (3). pp. 1023-1034. ISSN 1559-0291 (**Scopus Q2**) & (**WoS Indexed**)

Nathanael, Joshua and Harsono, Hans Cristian Adhinatya; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2020) *The Genetic Basis Of High-Carbohydrate And High-Monosodium Glutamate Diet Related To The Increase Of Likelihood Of Type 2 Diabetes Mellitus: A Review*. International Journal of Basic and Clinical Endocrinology, 69 (1). pp. 18-29. ISSN 1559-0100
(Scopus Q2) & (WoS Indexed)

Vianney, Yoanes Maria and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** and Purwanto, Maria Goretti Marianti (2020) *Antioxidant And Toxicity Activity Of Aqueous Extracts From Various Parts Of Breadfruit And Breadnut*. International Journal Of Fruit Science, 20 (Sup3). S1639-S1651. (Scopus Q3) & (WoS Indexed)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Reichetzeder, Christoph ; (...); and Hocher, Berthold (2020) *Being Born Large for Gestational Age is Associated with Increased Global Placental DNA Methylation*. SCIENTIFIC REPORTS, 10 (1). pp. 1-10. ISSN 2045-2322 (Scopus Q1) & (WoS Indexed)

Vianney, Yoanes Maria and Tjoa, Stanley Evander Emeltan; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2019) *Designing A Less Immunogenic Nattokinase From Bacillus Subtilis Subsp. Natto: A Computational Mutagenesis*. Journal of Molecular Modeling, 25 (11). pp. 337-349. ISSN 1610-2940 (Print) 0948-5023 (Online) (Scopus Q2) & (WoS Indexed)

Tjoa, Stanley Evander Emeltan and Vianney, Yoanes Maria and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2019) *In Silico Mutagenesis: Decreasing The Immunogenicity Of Botulinum Toxin Type A*. J of Biomolecular Structure & Dynamics., 37 (18). pp. 4767-4778. ISSN 16102940 (Scopus Q3) & (WoS Indexed)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Reichetzeder, Christoph; (...); and Hocher, Berthold (2017). *DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene promoter in the placenta is associated with blood pressure regulation in human pregnancy*. Journal of Hypertension, 35 (11). pp. 2276-2286. ISSN 1473-5598 (Scopus Q1) & (WoS Indexed)

Reichetzeder, Christoph and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Hocher, Berthold (2017) *Head-to-head comparison of structurally unrelated dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the setting of renal ischemia reperfusion injury*. British Journal of Pharmacology, 174. pp. 2273-2286. (Scopus Q1) & (WoS Indexed)

Reichetzeder, Christoph and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Hocher, Berthold (2016) *Developmental Origins of Disease - Crisis Precipitates Change*. Cellular Physiology and Biochemistry, 39 (3). pp. 919-938. ISSN 1015-8987 (Print) e-ISSN: 1421-9778 (Online)
(Scopus Q2) & (WoS Indexed)

Reichetzeder, Christoph and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Hocher, Berthold (2016) *Increased global placental DNA methylation levels are associated with gestational diabetes*. Clinical Epigenetics, 8 (82). pp. 1-10. ISSN 1868-7083 (Scopus Q2) & (WoS Indexed)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Neuber, Corinna; (...); Kleuser, Burkhard (2014) *Analysis of Genomic DNA Methylation Levels in Human Placenta using Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry*. Cellular Physiology and Biochemistry, 33 (4). pp. 945-952. (Scopus Q2) & (WoS Indexed)

Putra, Sulistyo Emantoko Dwi and Tsuprykov, Oleg; (...); Hocher, Berthold (2014) Dealing with Large Sample Sizes: Comparison of a New One Spot Dot Blot Method to Western Blot. Clinical laboratory, 60 (11). pp. 1-7. ISSN 14336510 (Scopus Q3) & (WoS Indexed)

D. Publikasi Artikel Jurnal Nasional

Anjelina, Novia and Humardani, Farizky Martriano and Putra, Sulistyo Emantoko Dwi (2025) *The Potential of Circulating Free DNA of Methylated Leptin Gene as a Biomarker for Type 2 Diabetes Mellitus*. Eduvest - Journal of Universal Studies, 5 (11). pp. 13745-13757. ISSN E-ISSN: 2775-3727 ; P-ISSN: 2775-3735 (SINTA 3)

Anggraini, Novia and Erawati, Christina Mumpuni and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2024) *Peningkatan Mutu Kakao Melalui Percepatan Lama Fermentasi dengan Penggunaan Pektinase Aspergillus niger dan Ion Kalsium*. Jurnal Agroteknologi, 18 (1). pp. 14-26. ISSN 1978-1555; e-ISSN 2502-4906 (SINTA 2)

Antonius, Yulanda and Ongko, Jeremi; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2021) *Identification of Potential Ebola Virus Nucleoprotein (EBOV NP) Inhibitor Derivate from Various Traditional Medicinal Plants in Indonesia: in silico study*. Media Pharmaceutica Indonesiana, 3 (4). pp. 217-226. ISSN 2527-9017 (SINTA 4)

Dewi, Retna Eka and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** and Aditama, Lisa and Wijono, Heru (2020) *Pengaruh Edukasi Perubahan Gaya Hidup Sehat Terhadap Clinical Outcome Pada Pasien Di Rumah Diabetes Universitas Surabaya*. MPI : Media Pharmaceutica Indonesiana, 3 (2). pp. 105-114. ISSN 2527-6298; e-ISSN 2527-9017 (SINTA 4)

E. Artikel Seminar Inaternasional dan Nasional

Ikawaty, R; Sardiyanti, NMEP; (...); **Putra, SED.**(2025) *Research Overview on FOXO1 and its Role in Gestational Diabetes Mellitus Through Epigenetic Lens: Bibliometric Analysis*. Diabetes Reseach and Clinical Practice, (WoS Indexed)

Tirtawijaya, Gabriel and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Askitosari, Theresia Desy (2025) *Valorization of Keting fish (Mystus nigriceps) viscera using papain for antioxidant protein hydrolysate production*. In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Volume 1478, IBC-9, ISIBio-11 and NRLS-5, 11/09/2024 - 14/09/2024, Malang. (Scopus Q3)

Sukweenadhi, Johan and Ikawaty, Risma; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2024) *Changes of histopathology and PPAR-Y gene expression in hyperglycaemia-mice*. AIP Conference Proceedings, 3155 (1). . ISSN 0094-243X; (**Scopus Q4**)

Ikawaty, R; Wonda, NVHD; (...); **Putra, SED** (2024) *Damaging effects of high intake of carbohydrate and monosodium glutamate on histological changes of brain in mice*. Diabetes Research And Clinical Practice (**WoS Indexed**)

Wijaya, Agnes Natalia; **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Hardjo, Popy Hartatie (2023) *Effect of organic additives on regeneration of orchid hybrid (Dendrobium 'Bertachong' X Dendrobium 'Blackspider X Sutiknoi')*. In: AIP Conference Proceedings 2606 Proceedings of the 8th International Symposium of Innovative Bioproduction Indonesia on Biotechnology and Bioengineering 2021, 15-16 November 2021, Bogor. (**Scopus Q4**)

Hardjo, Popy Hartatie and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi**; (...); Jan, Asad (2023) *Keiki induction by cytokinin on Phalaenopsis spp.* In: E3S Web of Conf. Volume 374, 2023 The 3rd International Conference on Natural Resources and Life Sciences (NRLS) 2020, 374 (00026), 23-26 September 2020, Surabaya. (**Scopus Q3**)

Florencia, Agatha and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** and Mukti, Yayon Pamula (2022) *Chitosan From Snapper Fish Scale Waste (Lutjanus Spp.) For Edible Coating*. In: IOP Conference Series: Earth and Environmental Science, Volume 1036, The 4th International Conference on Fisheries and Marine Sciences (INCOFIMS 2021), 29/09/2021 - 29/09/2021, Online. (**Scopus Q4**)

Tedjokusumo, V.L.I. and Chandra, S.P.; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2021) *Methylation analysis of Igf2 / H19 Imprinting Control Region (ICR) in Type II Diabetes Mellitus induced mice using Methylation-Specific PCR*. In: The 1st South East Asia Science, Technology, Engineering and Mathematics International Conference(SEA-STEM IC) 2020, 20-22 October 2020, Indonesia. (**Scopus Q4**)

Widiayunita, M and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2020) *Description of Eat Pattern and Relationship Between Nutrition Status With Basic Consumption levels in Children of School (Study Case Settlement Gundih, District Bubutan, Surabaya City)* International Conference on Biotechnology and Life Sciences (IC-BIOLIS) 2020. International Conference On Biotechnology And Life Sciences (Ic-Biolis), Pp.187-195 (**WoS Indexed**)

Wijaya, B.K. and Hardjo, Popy Hartatie and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2019) *Menthol from the stem and leaf in-vitro Mentha piperita Linn.* In: The 2nd International Conference on Natural Resources and Life Sciences (NRLS-2018), 23-24 August 2018, Ibis Styles Hotel, Surabaya. (**Scopus Q4**)

Tjoa, Stanley Evander Emeltan and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2019) *Review article: Myopia - Genetically inherited or environmental influences*. In: The 2nd International Conference on Natural Resources and Life Sciences (NRLS-2018), 23-24 August 2018, Ibis Style Surabaya. (**Scopus Q4**)

Dwiyati, ST; Kholil, A; (...); **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** (2019) *Influence of layer thickness and 3D printing direction on tensile properties of ABS material*. 4th Annual Applied Science and Engineering Conference (AASEC) (**WoS Indexed**)

Prilianti, Kestrilia Rega and **Putra, Sulistyo Emantoko Dwi** and Eryanto, Eryanto (2013) *Microplate Luminescence Automated Digital Analyzer for Medicinal Plants Evaluation on Quorum Sensing Inhibition*. In: 2013 International Conference on QiR (Quality in Reserach 2013), 25-28 June 2013, Yogyakarta. (**Scopus nonQ**)

F. Penulisan Buku

Judul Buku	Tahun
Iswadi, Hazrul and Rani, Putra, Sulistyo Emantoko Dwi ; (...); Utomo, Utomo (2021) <i>Tetap Optimis dan Berkarya di Masa Pandemi</i> . Direktorat Penerbitan & Publikasi Ilmiah Universitas Surabaya, Surabaya. ISBN 978-623-6373-55-2	2021

G. Hak Cipta dan Paten

Hak Cipta
Universitas Surabaya (2025) <i>KIT Untuk Deteksi Cepat Acute Hepatopancreatic Necrosis Disease (AHPND) Pada Udang Secara Isothermal Dengan Gen Target PirA Dan PirB</i> . IDS000011103.
Universitas Surabaya (2025) <i>KIT Untuk Deteksi Cepat Infectious Myonecrosis Disease (IMNV) Pada Udang Secara Isothermal Dengan Gen Target IMNV Major Capsid Protein</i> . IDS000011000.
Universitas Surabaya (2024) <i>KIT Untuk Deteksi Cepat White Spot Syndrome Virus (WSSV) Pada Udang Secara Isothermal Dengan Gen Target VP28</i> . IDS000009369.

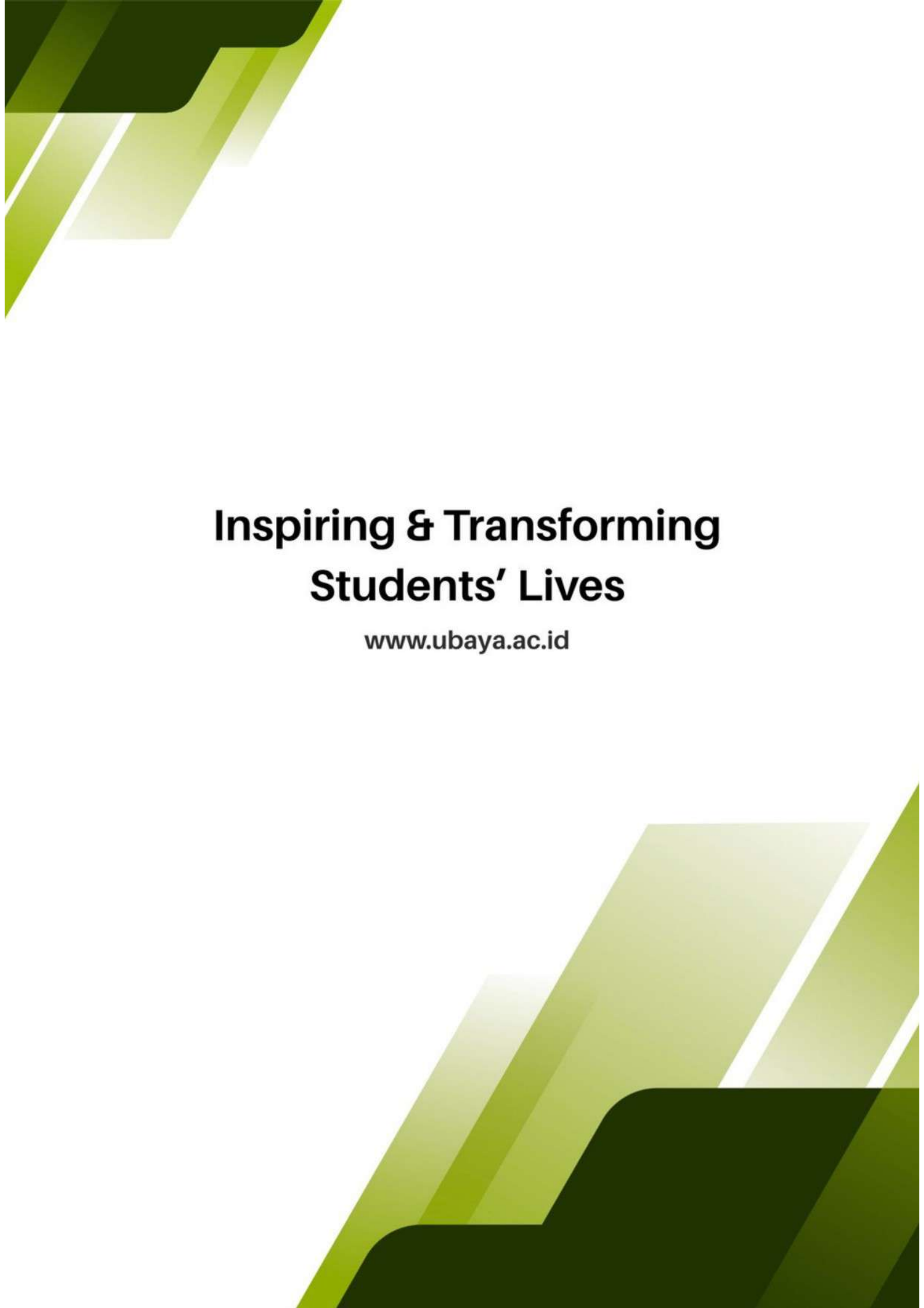
H. Pengalaman Kerja

Nama Lembaga	Tahun
Dosen Tetap Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2001-Sekarang
Dekan Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2019-Sekarang
Kaprodi. Biologi Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2019-Sekarang

Kaprodi. Magister Biotenologi Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2016-2019
Wakil Dekan Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2007-2011
Kaprodi. Biologi Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2005-2011
Wakil Dekan Fakultas Teknobiologi Universitas Surabaya	2005-2007

I. Prestasi/Penghargaan yang pernah diperoleh

Prestasi/Penghargaan	Pemberi	Tahun
Penghargaan Kesetiaan 20 Tahun	UBAYA	2021
Penghargaan Kesetiaan 15 Tahun	UBAYA	2016
Penghargaan Kesetiaan 10 Tahun	UBAYA	2011



Inspiring & Transforming Students' Lives

www.ubaya.ac.id