HUBUNGAN POLIMORFISME *GLP1-R* DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

REGITA CHRISTINE SABINA RIYADI
NIM: 030002100149

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, DESEMBER 2024

Bidang Ilmu: Pendidikan Kedokteran

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN POLIMORFISME *GLP1-R* DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Regita Christine Sabina Riyadi
030002100149

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, DESEMBER 2024

PERSETUJUAN

Skripsi

Judul:

HUBUNGAN POLIMORFISME GLP1-R DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

Nama Mahasiswa : Regita Christine Sabina Riyadi
NIM : 030002100149

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 8 Januari 2025

Pembimbing

dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D
NIK : 2903/USAKTI

PENGESAHAN SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN POLIMORFISME GLP1-R DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

Regita Christine Sabina Riyadi

030002100149

Telah diuji dan disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, 8 Januari 2025

Pembimbing

Nama : dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D

NIK : 3216/USAKTI (……..……)

Anggota Penguji 1

Nama : Dr. dr. Patricia Budihartanti Liman, M.Gizi, Sp.GK

NIK : 2093/USAKTI (……..……)

Anggota Penguji 2

Nama : dr. Mulia Rahmansyah, Sp.Rad

NIK : 3671/ USAKTI (……..……)

Jakarta, 8 Januari 2025

Dekan

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr.dr.Yenny,Sp.FK.

NIK : 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Regita Christine Sabina Riyadi
NIM	: 030002100149
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Jl. Raya Bogor, Perumahan Jatijajar Blok E11 no.42, Depok, Jawa Barat
Telepon / mobile	: 081212230136
E-mail	: 030002100149@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Polimorfisme GLP1-R dengan Sindrom Metabolik Pada Usia Dewasa

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta,30 Desember 2024

Regita Christine Sabina Riyadi
030002100149

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi ini yang berjudul " Hubungan Polimorfisme GLP1-R dengan Sindrom Metabolik pada usia dewasa". Proposal penelitian ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Universitas Trisakti.

Dalam kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih kepada seluruh pihhak ang telah membantu dalam penyusunan dan penyelesaian proposal skripsi ini. Terutama penulis menampaikan terima kasih yang mendalam kepada dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D selaku pembimbing yang telah memberi arahan dan bimbingan kepada penulis selama penyusunan proposal skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa proposal skripsi yang telah disusun masih jauh dari kata sempurna dan tidak luput dari kesalahan. Untuk itu, penulis menerima kritik dan saran dari semua pihak untuk menjadikan proposal skripsi ini lebih baik. Penulis berharap proposal skripsi ini akan membawa manfaat bagi kita semua.

Jakarta, 30 Desember 2024

Regita Christine Sabina Riyadi

DAFTAR ISI

PROPOSAL SKRIPSI i
PERSETUJUAN ii
PENGESAHAN SKRIPSI iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI iv
KATA PENGANTAR v
DAFTAR ISI vi
DAFTAR TABEL viii
DAFTAR GAMBAR ix
DAFTAR ARTI SINGKATAN x
BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 2
1.5 Manfaat 2
1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu 3
1.5.2 Manfaat Bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Manfaat Bagi masyarakat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 Sindrom Metabolik 4
2.1.2 Polimorfisme GLP1-R 8
2.1.3 Hubungan polimorfisme GLP1-R dengan Sindrom Metabolik 9
2.2 Ringkasan pustaka 11
2.3 Kerangka teori 13

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 14
3.1 Kerangka Konsep 14
3.2 Variabel tergantung 14
3.3 Variabel bebas 14
3.4 Definisi operasional 15
BAB IV METODE 18
4.1 Desain 18
4.2 Lokasi dan waktu 18
4.3 Populasi dan sampel 18
4.3.1 Populasi 18
4.3.2 Sampel 18
4.3.3 Besar Sampel Subjek 19
4.4 Bahan dan instrumen 20
4.4.1 Bahan 20
4.4.2 Instrumen 20
4.5 Cara Penelitian 20
4.6 Analisis Data 21
4.6.1 Analisis univariat 21
4.6.2 Analisis Bivariat 22
4.6.3 Tabel dummy karakteristik univariat 22
4.7 Alur kerja penelitian 23
4.8 Etika penelitian 24
4.9 Penjadwalan penelitian 24
5.0 Pembiayaan 25
DAFTAR PUSTAKA 26

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Ringkasan Pustaka 11
Tabel 2. Definisi Operasional 15
Tabel 3. Karakteristik Bivariat 22

Tabel 4. Jadwal penelitian 24
Tabel 5. Biaya Penelitian 25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi sindrom metabolik. 5
Gambar 2. Kerangka teori 13
Gambar 3. Kerangka konsep 14

Gambar 4. Alur penelitian 23

DAFTAR ARTI SINGKATAN

BMI **:** *Body Mass Index*

CETP **:** *Cholestrol Ester Transfer Protein*

CRP **:** *C-Reactive Protein*

DNA **:** *Deoxyribonuleic acid*

EOD : *Early Onset Diabetes*

FFA : *Free Fatty Acid*

GLP-1 : *Glucagon Like Peptide-1*

GLP1-R : *Glucagon like Peptide 1- Receptor*

GLUT-4 : *Facilitated Glucose Transporter Member 4*

HDL : *High density Lipoprotein*

IDF : *International Diabetes Federation*

IL-6 : *Interleukin 6*

IRS-1 : *Insulin Receptor Substrate*

LDL : *Low Density Lipoprotein*

NADPH : *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*

NCEP : *National Cholestrol Education Program*

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

RAS : *Renin Angiotensin System*

RFLP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

SNP : *Single Nuclear Polymorphism*

TNFa : *Tumor Necrosis Factor Alpha*

VCAM : *Vascular Cell Adhesion Molecules*

VLDL : *Very Low Density Lipoprotein*

VSMC : *Vascular Smooth Muscle Cells*

WHO : *World Health Organization*

T2DM : *Type 2 Diabetes Mellitus*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Sindrom metabolik telah menjadi salah satu masalah kesehatan yang meningkat diseluruh dunia, sehingga dianggap sebagai epidemik global.[1,2] Benua Asia memiliki prevalensi 12-37% persen dari populasinya yang mengalami sindrom metabolik.[2] Beberapa studi mengatakan bahwa prevalensi dari sindrom metabolik akan meningkat seiring bertambahnya usia,[3] dikarenakan risiko terjadinya komponen dari sindrom metabolik meningkat. Menurut survei yang dilaksanakan oleh *International Diabetes Federation* (IDF) di tahun 2018, di Indonesia dikisarkan memiliki prevalensi sindrom metabolik sebanyak 23,34% yang diambil dari populasi wanita yang mengalami sindrom metabolik sebanyak 21,4% dan dari populasi laki-laki sekitar 26,6%.[4,5] Prevalensi dari sindrom metabolik memiliki perbedaan antara beragam etnis, juga lebih tinggi pada negara-negara berkembang dibandingkan pada negara maju.[1,2]

Penyakit sindrom metabolik merupakan kondisi patologis yang dikarakterisasi dengan obesitas abdominal, hipertensi, hiperlipidemia, dan resistensi insulin.[1,4] Penyebab dari sindrom metabolik yaitu seringnya mengkonsumsi makanan tinggi lemak dan rendah serat, juga kurangnya aktivitas fisik karena pola hidup yang santai.[1] Sindrom ini meningkatkan resiko penyakit seperti diabetes mellitus tipe 2, penyakit kardiovaskular, stroke dan berbagai penyakit lainnya.[1,2,4] Kriteria yang paling sering digunakan untuk sindrom metabolik yaitu kriteria menurut *World Health Organization* (WHO) 1999, *National Cholestrol Education Program* (NCEP) ATP3 2005, dan *International Diabetes Federation* (IDF) 2006.

Glucagon-like Peptide 1(GLP-1) merupakan hormon dengan bentuk beragam yang memiliki potensial farmakologi yang luas,[6] GLP-1 adalah hormon yang diproduksi dan disekresikan oleh sel L intestinum yang ada disepanjang epitelium gastrointestinal.[7] Produksi dari GLP-1 dilakukan dengan memproses gen proglukagon pada usus dan otak, bentuk aktif dari peptide adalah GLP-1(7-36) amide,[8] GLP-1 diekspresikan melalui GLP1-*Receptor*.[9] Glucagon-like Peptide 1 Receptor (GLP1-R) adalah bagian dari jenis *2G protein-coupled receptor* yang diekpresikan didalam usus, batang otak, dan didalam endokrin pankreas .[8,9] Reseptor ini diketahui memiliki beberapa fungsi seperti stimulasi pelepasan insulin yang bergantung pada glukosa, pengosongan lambung, dan meregulasi nafsu makan.[7,8]

Gen GLP1-R terletak pada bagian kromosom 6p21 atau kromosom 6 di lengan pendek pada band 21 dengan posisi 2139,016,4 – 39,055,519 pada forward strand dan terdapat 13 exon didalamnya.[10] Polimorfisme merupakan adanya 2 atau lebih variasi dari sekuens DNA yang dapat muncul pada individu atau suatu populasi,

bentuk polimorfisme yang umum ditemukan yaitu variasi pada *single nucleotide* atau *single-nucleotide polymorphism*.[11] Polimorfisme yang terjadi pada GLP1-R dapat menyebabkan berkurangnya stabilitas protein GLP1-R yang berpengaruh pada peningkatan degradasi protein, misfolding, dan aggregasi. Hal- hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya interaksi dan fungsi gen, yang penting untuk menjaga kelancaran dan eksekusi fungsi spesifik.[10]

Beberapa penelitian mengatakan bahwa polimorfisme pada gen GLP1-R dapat digunakan sebagai marker awal pada mendiagnosis onset dan resiko dari beberapa kondisi seperti diabetes mellitus tipe 2 dan obesitas.[12,13] Respon dari variasi genetik yang disebabkan oleh polimorfisme GLP1-R dapat memiliki efek yang berbeda-beda antara individu. Perbedaan dari respon ini didasarkan dari perbedaan genetik tiap individu dan juga kelompok etnik individu tersebut. [12] Pada penelitian yang dilakukan Ping L et al dan Joanna M et al ditemukan variasi genetik pada beberapa titik yang gen GLP1-R.Variasi genetik ini mempengaruhi interaksi dari GLP-1 dan GLP1-R dengan mempengaruhi kualitas dan kuantitas dari GLP1-R, sehingga merubah metabolisme glukosa.[14,15] Namun pada penelitian yang dilakukan oleh Joanna M et al tidak ditemukan hubungan dengan sindrom metabolik.[15]

Berdasarkan penjelasan diatas, maka peneliti ingin lebih mengetahui hubungan antara polimorfisme GLP1-R pada titik rs367543060 dengan sindrom metabolik pada dewasa, karena polimorfisme pada GLP1-R dapat terjadi di berbagai macam titik namun pada rs367543060 masih sedikit dihubungkan dengan sindrom metabolik.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme GLP1-R dengan sindrom metabolik pada dewasa ?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Penilitian ini dilaksanakan dengan tujuan untuk mengurangi tingkat dan mencegah terjadinya sindrom metabolik pada kalangan dewasa dengan polimorfisme GLP1-R

1.3.2 Tujuan khusus

Menilai polimorfisme gen GLP1-R sebagai salah satu faktor resiko sindrom metabolik

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan polimorfisme GLP1-R dengan sindrom metabolik pada usia dewasa

1.5 Manfaat

1.5.1 Manfaat bagi pengembangan ilmu

Manfaat bagi pengembangan ilmu yaitu untuk memperluas wawasan dan membangun dasar untuk penelitian lebih lanjut akan hubungan polimorfisme GLP1-R dengan sindrom metabolik.

1.5.2 Manfaat Bagi profesi/institusi

Memberikan informasi kepada tenaga kesehatan agar dapat mencegah kejadian sindrom metabolik

1.5.3 Manfaat Bagi masyarakat

Diharapkan untuk menambah ilmu dan meningkatkan kesadaran akan pengaruh variasi genetik dari gen GLP1-R yang berpengaruh pada sindrom metabolik di kalangan dewasa.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Sindrom Metabolik

2.1.1.1 definisi

Sindrom metabolik merupakan kondisi patologis yang meliputi 3 sampai 5 kelainan kardio-metabolik seperti obesitas sentral, resistensi insulin, hipertensi, dan hiperlipidemia. Hal ini dapat terjadi secara berdasarkan dengan populasi tertentu dan etnis.[2] Sindrom metabolik dianggap menjadi salah satu penyakit tidak menular atau *non-communicable disease* (NCD) yang telah menjadi masalah kesehatan diseluruh dunia.[1]

2.1.1.2 faktor resiko

a. usia dan jenis kelamin

Usia dan jenis kelamin memiliki peran yang signifikan dalam terjadinya sindrom metabolik. Secara keseluruhan pria memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mengalami sindrom metabolik dibandingkan dengan wanita, namun kedua jenis kelamin memiliki peningkatan resiko yang sama dengan bertambahnya usia.[16]

b. pola hidup

pola hidup memiliki peran yang penting terhadap risiko terjadinya sindrom metabolic. Individu yang mengalami sindrom metabolik cenderung kelebihan berat badan dan menjalankan *sedentary lifestyle* atau pola hidup yang santai dan jarang berolahraga ataupun beraktivitas fisik.[16,17] Menurut penelitian, setiap jam yang dihabiskan untuk bersantai akan meningkatan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular sebanyak 18% dan aktivitas fisik serta kontraksi otot yang inadekuat atau minim mempengaruhi pemecahan trigliserida dan metabolisme glukosa.[17]

c. diet

Prevalensi dari sindrom metabolik didapatkan lebih tinggi pada individu yang menjalani pola makan omnivora dibandingkan dengan individu yang menjalani pola makan vegetarian, hal ini disebabkan karena makanan vegetarian memiliki kadar glukosa dan trigliserida yang lebih rendah. Seringnya mengkonsumsi lemak jenuh yang tinggi menimbulkan penumpukan lemak dan lipotoxin pada hepar, otot skeletal, dan pankreas, hal ini berpengaruh pada perkembangan resistensi insulin.[17]

d. kebiasaan merokok

Merokok dianggap sebagai salah satu faktor resiko inti dari terjadi sindrom metabolik. Merokok diteliti menurunkan sensitivitas insulin, meningkatkan resiko masalah kardiovaskular, dan meningkatkan kadar trigliserida. Pada populasi individu remaja merokok menyebabkan obesitas sentral atau abdominal di kedua jenis kelamin. Penggunaan rokok dan terpaparnya zat nikotin meningkatkan kadar hormon leptin yang memicu penurunan sensitivitas dari hormon tersebut dan mengakibatkan terjadinya kelebihan berat badan [17]

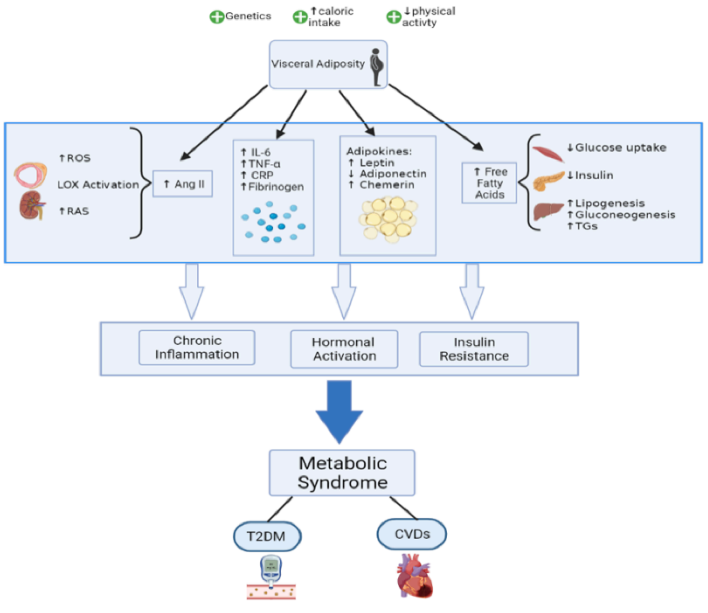
e. stress

individu yang mengalami stress yang berlebihan dari status finasial, pekerjaan, kesehatan, dan aspek hidup yang lainnya selama 12 bulan atau lebih memperlihatkan peningkatan tinggi kadar trigliserida, lingkar pinggang, dan indeks massa tubuh.[17]

f. riwayat penyakit keluarga

keluarga yang memiliki riwayat mengalami sindrom metabolik memiliki resiko yang relative lebih tinggi dibandingkan dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat sindrom metabolik.[17]

2.1.1.3 patofisiologi



Patofisiologi dari sindrom metabolik meliputi beberapa mekanisme yang kompleks, masih diperdebatkan apakah semua mekanisme yang menyebabkan sindrom metabolik memiliki penyebab yang berbeda-beda atau memiliki satu penyebab yang meliputi semua mekanisme. Penyebab utama dari sindrom metabolik adalah pola hidup dengan kelebihan mengkonsumsi makanan dan

kurangnya aktivitas fisik. Mengkonsumsi kalori yang tinggi dapat menjadi peran kausatif karena adipositas visceral telah dibuktikan menjadi salah satu unsur utama yang mengaktivasikan *pathway* patofisiologi dari sindrom metabolik. Mekanisme yang utama dalam perkembangan sindrom metabolik yaitu inflamasi kronik, resistensi insulin, dan aktivasi neurohormonal.[17,18]

a. Resistensi insulin

Sel beta pankreas menyekresikan hormon yang memiliki pengaruh anabolik dengan glukogenesis pada organ hepar dan meningkatkan penyerapan glukosa yaitu hormon insulin . Ketika resistensi insulin berkembang pada jaringan adiposa, lipolisis yang dimediasi insulin akan terhambat, hal ini menyebabkan peningkatan sirkulasi dari asam lemak bebas atau FFA *(Free Fatty Acid)* yang sebaliknya memperburuk resistensi insulin dengan merubah sinyal dari insulin diberbagai organ. Pada jaringan otot, FFA mempengaruhi *insulin receptor substrate* (IRS-1), yang menyebabkan turunnya tranlokasi GLUT-4 ke permukaan sehingga berkurangnya penyerapan glukosa. Hal ini menyebabkan kondisi dimana terjadinya hiperinsulinemia untuk mempertahankan kadar glukosa yang normal, namun kompensasi ini lama kelamaan akan gagal yang mengakibatkan penurunan kadar insulin. Penurunan kadar insulin ini juga terjadi karena adanya efek lipotoksik dari FFA pada sel beta pankreas.

Tingginya konsentrasi FFA mengakibatkan peningkatan ester kolestrol, sintesis trigliserida, dan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dengan kadar trigliserida yang tinggi, yang sebaliknya akan mengaktivasi *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Aktivasi CETP akan meningkatkan transfer trigliserida dari VLDL ke *high density lipoprotein* (HDL), menimbulkan naiknya pemecahan dan berkurangnya konsentrasi HDL. Perubahan yang terjadi pada lipoprotein ini menjadi penyebab dari dislipidemia aterogenik pada sindrom metabolik.

Kontribusi lainnya dari resistensi insulin pada sindrom metabolik adalah perkembbangan dari hipertensi yang disebabkan oleh berkurangnya efek vasodilatasi yang diberikan insulin dan peningkatan vasokontriksi yang disebabkan oleh FFA. [17,18]

b. Jaringan adiposa

Jaringan adiposa memiliki fungsi seperti termoregulator dan tempat penyimpanan lipid, selain itu jaringan adiposa juga memiliki fungsi endokrin yang memberikan kejelasan pada mekanisme terjadinya sindrom metabolik. Beragam adipokin yang dikeluarkan yaitu hormon, peptida, dan sintokin inflamasi, semua ini memiliki peran yang penting dalam patofisiologi sindrom metabolik dan resistensi insulin. Berdasarkan hormon yang dikeluarkan, kadar leptin berbanding lurus dengan terjadinya obesitas dan kadar lemak dalam tubuh. Dalam keadaan normal, leptin menekan masuknya makanan dan

menstimulasi energi untuk homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin, namun ketika kadar leptin menjadi tinggi dan gagal untuk menstabilisasi keadaan metabolis tubuh pada obesitas maka akan terjadi keadaan resistensi leptin dimana jaringan mengalami penurunan sensitivitas terhadap leptin. Tingginya kadar leptin berhubungan dengan meningkatkan resiko penyakit kardiovaskular dan inflamasi, sedangkan jika kadar adinopektin yang tinggi memiliki efek yang berbanding terbalik dengan leptin. Pada individu yang mengalami penyakit jantung koroner, diabetes, dan hipertensi didapatkan kadar adinopektin yang rendah.

RAS atau *renin angiotensin system* merupakan salah satu faktor neurohormonal yang memiliki peran dalam perkembangan sindrom metabolik. Kadar angiotensin II yang diproduksi jaringan adiposa telah dibuktikan meningkat pada keadaan obesitas dan resistensi insulin. Aktivasi *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) yang akan meningkatkan produksi dari *reactive oxygen species* (ROS) adalah salah satu efek dari peptida ini. RAS dan ROS akan mengakibatkan disfungsi endotel, inflamasi, dan proliferasi fibroblast yang akan berkembang menjadi dislipidemia, diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular.[17,18]

c. Inflamasi kronik

Salah satu sitokin yang meningkat dengan terjadinya obesitas dan resistensi insulin adalah IL-6. IL-6 diketahui untuk mengatur metabolisme lemak dan glukosa, memediasi resistensi insulin dengan mekanisme yang kompleks. Sitokin ini bekerja pada berbagai jaringan, yang mengarah pada efek metabolik obesitas. Pada organ hepar, IL-6 meningkatkan produksi reaktan fase akut termasuk CRP. Pada beberapa penelitian peningkatan dari kadar CRP berhubungan dengan terjadinya diabetes mellitus tipe 2, penyakit jantung, dan sindrom metabolik. IL-6 juga menunjang keadaan protrombotik dengan meningkatkan kadar fibrinogen. Selain itu, IL-6 meningkatkan ekspresi vaskular cell adhesion molecules (VCAM) dan aktivasi jalur RAS dengan menargetkan jaringan seperti VSMC dan sel endotel, yang akan berakibat menjadi aterosklerosis, peradangan, dan disfungsi.

TNFα adalah sitokin lain yang diproduksi di dalam jaringan adiposa, terutama dari makrofag, dan produksinya juga bervariasi secara proporsional dengan massa jaringan adiposa dan berhubungan dengan resistensi insulin, keduanya merupakan ciri utama sindrom metabolik. Melalui fosforilasi serin dan inaktivasi reseptor insulin dalam jaringan adiposa dan hepatosit, sitokin ini menghambat pemberian sinyal insulin sehingga efek metabolisme pada insulin berkurang. TNFα juga menyebabkan lipolisis hepar yang meningkatkan kadar FFA sehingga berkontribusi dengan terjadinya resistensi insulin.[17,18]

2.1.1.4 kriteria diagnosis

a. WHO 1999[1] :

Terdapat resistensi insulin atau glukosa >6.1 mmol/L (110mg/dl), kadar glukosa 2 jam >7.8 mmol (140 mg/dl) dan disertai 2 atau lebih dari kriteria berikut:

- Kolestrol HDL <0.9 mmol/L (35 mg/dl) pada pria, <1.0 mmol/L (40 mg/dl) pada wanita
- Trigliserida >1.7 mmol/L (150 mg/dl)
- *Waist/hip ratio* >0.9 (pria) atau >0.85(wanita) atau BMI >30 kg/m^2
- Tekanan Darah >140/90 mmHg

b. NCEP (National Cholestrol Education Program) ATP3 2005 [1]:

Terdapat 3 atau lebih dari kriteria berikut :

- Glukosa darah >5.6 mmol/L (100 mg/dl) atau dalam pengobatan untuk glukosa darah yang meningkat
- Kolestrol HDL <1.0 mmol/L (40 mg/dl) pada pria, <1.3 mmol/L (50 mg/dl) pada wanita atau dalam pengobatan untuk HDL rendah
- Kadar trigliserida darah >1.7 mmol/L (10 mg/dl) atau dalam pengobatan untuk tirgliserida tinggi
- Lingkar pinggang >102 cm (pria) atau >88 (wanita)
- Tekanan Darah >130/85 mmHg atau dalam pengobatan untuk hipertensi

d. IDF (International Diabetes Federation) 2006[1] :

Lingkar Pinggang ≥90 cm (pria) atau ≥80 cm (wanita) serta 2 atau lebih dari kriteria berikut :

- Kadar glukosa darah >5.6 mmol/L (100 mg/dl) atau tela didiagnosis diabetes
- Kolestrol HDL <1.0mmol/L (40 mg/dl) pada pria, <1.3mmol/L (50 mg/dl) pada wanita atau dalam pengobatan untuk kadar HDL rendah
- Kadar trigliserida darah >1.7 mmol/L (150 mg/dl) atau dalam pengobatan untuk kadar trigliserida tinggi
- Tekanan darah >130/8 mmHg atau dalam pengobatan hipertensi

2.1.2 Polimorfisme GLP1-R

Glucagon-like Peptide 1(GLP-1) merupakan hormon dengan bentuk beragam[6], yang diproduksi dan disekresikan oleh sel L intestinum yang berlokasi disepanjang epitelium gastrointestinal dimulai dari jejunum sampai dengan kolon.[7] Produksi dari GLP-1 dilakukan dengan memproses gen proglukagon pada usus dan otak, bentuk aktif dari peptide adalah GLP-1(7-36) amide,[8] GLP-1 diekspresikan melalui GLP1-*Receptor*.[9] Glucagon-like Peptide 1 Receptor (GLP1-R) adalah bagian dari jenis *2G protein-coupled receptor* yang diekpresikan

didalam usus, batang otak, dan didalam endokrin pankreas .[8,9] Hormon ini diketahui memiliki beberapa fungsi seperti stimulasi pelepasan insulin yang bergantung pada glukosa, inhibisi sekresi glucagon, pengosongan lambung, dan meregulasi nafsu makan.[7,8]

Polimorfisme merupakan adanya 2 atau lebih variasi dari sekuens DNA yang dapat muncul pada individu atau suatu populasi, bentuk polimorfisme yang umum ditemukan yaitu variasi pada *single nucleotide* atau *single-nucleotide polymorphism*.[11] Polimorfisme yang terjadi pada GLP1-R dapat menyebabkan berkurangnya stabilitas protein GLP1-R yang berpengaruh pada peningkatan degradasi protein, misfolding, dan aggregasi. Hal- hal tersebut akan mengakibatkan terganggunya interaksi dan fungsi gen, unsur molekular dari residu varian gen dan strukturnya penting untuk menjaga kelancaran dan eksekusi fungsi spesifik.[10]

2.1.3 Hubungan polimorfisme GLP1-R dengan Sindrom Metabolik

Pada penelitian Ping L,*et al* didapatkan SNP pada 2 bagian GLP1-R yaitu rs645093 dan rs37645467 yang dihubungkan dengan terjadinya gestational diabetes mellitus, pada rs6458093 juga mempengaruhi fungsi dari sel beta dan metabolisme glukosa postprandial atau 2 jam setelah makan. Pada rs6458093 ditemukan pada lokasi intron yang dapat mempengaruhi fungsi gen dengan mengubah lokasi, stailitas, dan waktu kapan gen diekspresikan, secara langsung mempengaruhi kualitas dan kuantitas dari produk gen GLP1-R. Pada rs37645467 ditemukan mutasi missense yang mengakibatkan terjadinya subtitusi dari glutamine menjadi arginine pada posisi 131, yang mempengaruhi fungsi dari GLP1-R. polimorfisme pada rs6458093 dan rs3765467 mempengaruhi interaksi dari GLP-1 dan GLP1-R dengan mempengaruhi kualitas dan kuantitas dari GLP1-R, mempengaruhi fungsi sekresi insulin dari sel beta pankreas, sehingga merubah metabolisme glukosa dan resiko terjadinya gestational diabetes mellitus.[14]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Fang Y*, et al* ditemukan sebanyak 16 SNP pada bagian *exonic* dari gen GLP1-R subjek penelitian. Dari semua varian yang ditemukan pada studi ini,mutasi pada varian rs3765467 (G menjadi A) secara statistik berhubungan dengan terjadinya *early onset diabetes* (EOD) atau kondisi diabetes yang terjadi pada usia yang relatif muda (<40 tahun). Dibandingkan dengan partisipan yang merupakan karier GG, partisipan karier AA pada varian rs3765467 memiliki resiko EOD yang lebih rendah.[12]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Joanna M, *et al* Ditemukan perbedaan yang signifikan dalam distribusi genotipe rs2268641, di mana genotipe TT homozigot secara signifikan lebih jarang ditemukan pada kelompok penelitian dengan massa tubuh berlebih. Untuk rs6923761, alel A dan genotipe AA homozigot secara

signifikan lebih sering terjadi pada kelompok penelitian dengan berat badan berlebih dibandingkan kelompok kontrol. Untuk varian ini, pembawa AA memiliki massa tubuh yang lebih tinggi dibandingkan dengan pembawa GG dan pembawa AA memiliki konsentrasi glukosa yang lebih tinggi dibandingkan dengan pembawa AG. Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan antara rs2268641 dan rs6923761 dengan sindrom metabolik.[15]

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shalaby S, *et al* ditemukan adanya pertukaran alel C dan T pada rs367543060 yang menyebabkan adanya pertukaran asam amino dari Threonine ke Methionine pada posisi 149, hal ini dapat menyebabkan perubahan struktur yang berujung pada penurunan interaksi antara GLP-1 dan reseptornya. Varian ini ditemukan pada subjek dengan diabetes mellitus tipe 2 , namun pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan subjek kontrol. [19]

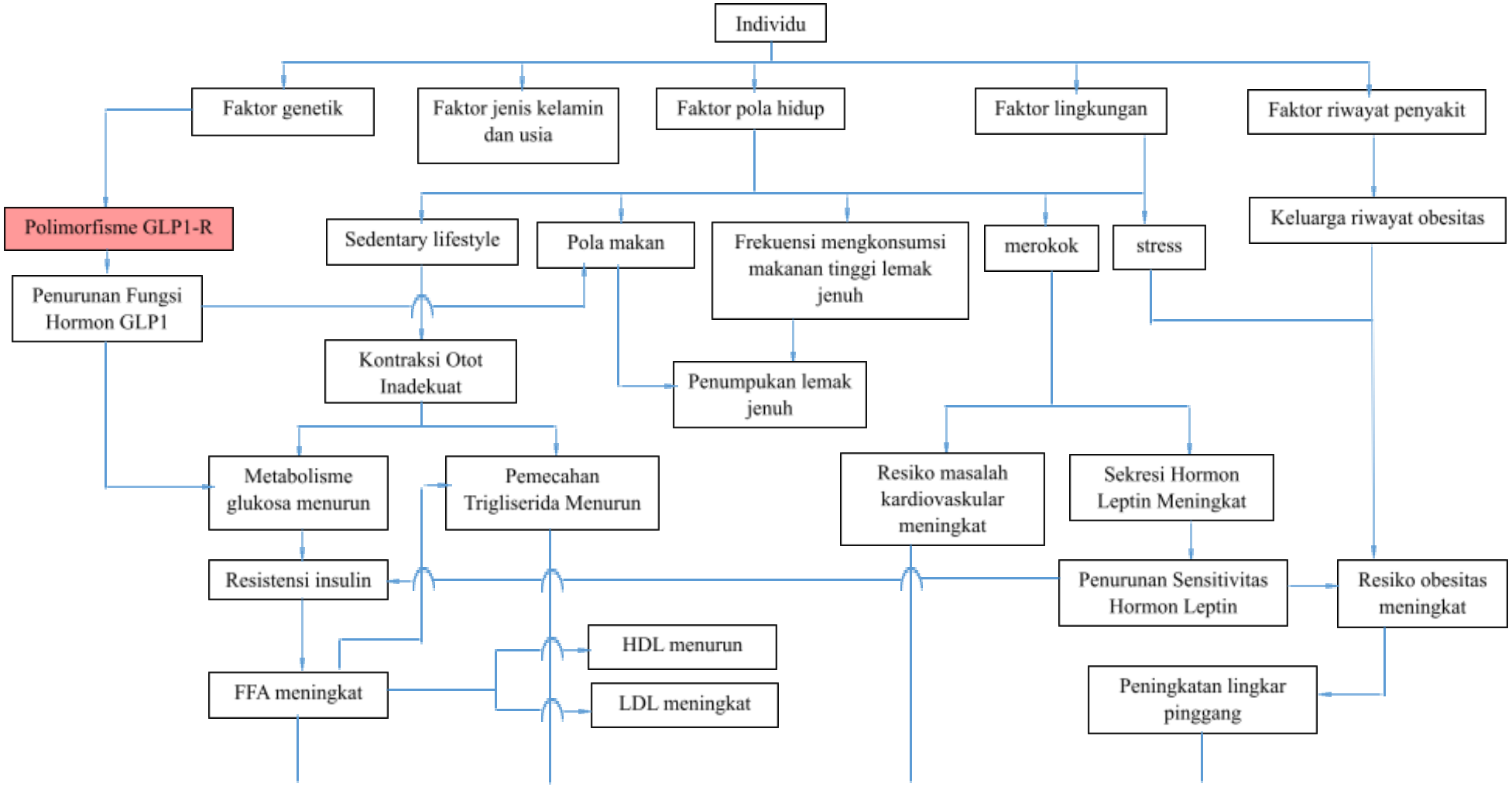
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Ping L,*et al*[14]	Republik Tiongkok 2021	Cohort	1018 wanita hamil	Polimorfisme GLP1-R Gestational diabetes mellitus	April 2021-december 2021	Polimorfisme pada rs6458093 dan rs3765467 mempengaruhi interaksi dari GLP-1 dan GLP1-R dengan mempengaruhi kualitas dan kuantitas dari GLP1-R, mempengaruhi fungsi sekresi insulin dari sel beta pankreas, sehingga merubah metabolisme glukosa dan resiko terjadinya gestational diabetes mellitus
Fang Y, *et al*[12]	Republik Tiongkok 2021	*Cross-sectional*	*early onset type*2 diabetes (n= 137) *late onset type 2 diabetes* (n=179)	GLP1R rs3765467 Polymorphism *Early onset type 2 diabetes*	Tidak ada informasi	Mutasi pada varian rs3765467 (G menjadi A) secara statistik berhubungan dengan terjadinya *early onset diabetes* (EOD)
Joanna M, *et al*[15]	Polandia 2022	*Cross-sectional*	Subjek dengan bb normal (n= 340) Subjek dengan bb lebih (n=600)	*GLP1R variants rs2268641 and rs6923761* Obesitas	Tidak ada informasi	Pada penelitian ini tidak ditemukan hubungan antara rs2268641 dan rs6923761 dengan sindrom metabolik

Shalaby S, *et al*[19]	Mesir 2017	*Cross-sectinal*	150 subjek terdiagnosa T2DM 150 subjek tidak T2DM	GIPR rs2302382 GLP1-R rs367543060	Tidak ada Informasi	Ditemukan adanya pertukaran alel C dan T pada rs367543060.Namun pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dengan subjek kontrol

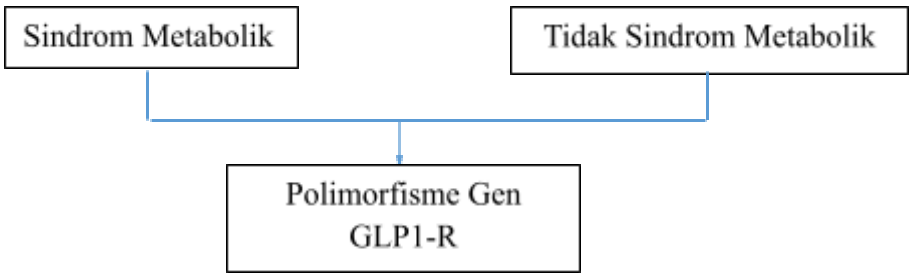
2.3 Kerangka teori




Sindrom Metabolik

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah Sindrom Metabolik

3.3 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah Polimorfisme GLP1-R

3.4 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi Operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala
Polimorfisme GLP1-R rs367543060[19]	Polimorfisme adalah GLP1-R adalah reseptor dari hormon yang diproduksi dan disekresikan oleh sel l usus halus yang berfungsi untuk stimulasi pelepasan insulin, pengosongan lambung, dan meregulasi nafsu makan	PCR (*Polymerase Chain Reaction)* RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)	Ektrasi DNA, Amplifikasi DNA, Elektroforesis	1. CC 2. CT 3. TT	Kategorikal
Sindrom Metabolik[20]	Sindrom yang merupakan kompleks atau kondisi patologis yang dikarakterisasi dengan obesitas, hipertensi hiperlipidemia, dan resistensi insulin	Kriteria International Diabetes Federation (IDF) 2006	•Kriteria Utama : Obesitas Sentral a.Pria : ≥90 cm b.Wanita : ≥80cm •Minimal 2 dari kriteria berikut : a.Kadar Trigliserida ≥ 150 mg/dL	1. (+) sindrom metabolik 2. (-) sindrom metabolik	Nominal

			b.Kadar Kolestrol HDL : - <40 mg/dL pada pria -<50 mg/dL pada wanita c.Tekanan Darah : ❖ Sistolik ≥ 130 mmHg ❖ Diastolik ≥ 85 mmHg d.Glukosa darah puasa : 100 mg/dL		
Obesitas Sentral[21]	Obesitas sentral adalah keadaan dimana lemak abdominal mengumpul di daerah abdomen ataupun perut	Pita Ukur	Melingkari pita ukur pada bagian abdomen atau perut subjek	1. Pria : ≥90 cm 2. Wanita:≥80cm	Nominal
Hipertensi[22]	Kondisi dimana tekanan darah meningkat melebihi 120/80 mmHg,	Tensimeter digital	Memasangkan manset pada pada lengan atas subjek, menyalakan alat tensi dan menunggu sampai	1. Sistolik ≥ 130 mmHg 2. Diastolik ≥ 85 mmHg 3. Sebelumnya terdiagnosa hipertensi	Nominal

	mencapai 140/90 mmHg atau lebih		hasil keluar, lakukan 3x lalu dirata-ratakan		
Glukosa Darah [20]	Jumlah glukosa atau zat gula yang terdapat dalam darah	Glukometer	Subjek puasa selama 8-12 jam selanjutnya, Mengambil darah dari pembuluh darah perifer pada jari, kemudian menetaskan darah pada strip tes, dan melihat asil yang keluar pada glukometer	1. Glukosa darah puasa : ≥100 mg/dL 2. Sebelumnya terdiagnosa DM tipe 2	Nominal

BAB IV

METODE

4.1 Desain

Jenis penelitian yang dilaksanakan merupakan penelitian Analitik observasional dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini bertujuan untuk menilai apakah adanya hubungan polimorfisme GLP1-R dengan sindrom metabolik dengan menggunakan data bahan baku yang tersimpan dalam Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

4.2 Lokasi dan waktu

Analisis sampel akan dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, penelitian akan dilakukan pada bulan Maret sampai dengan Mei 2025

4.3 Populasi dan sampel

4.3.1 Populasi

Populasi target dari penelitian ini adalah seluruh sampel yang berasal dari penelitian sindrom metabolik

4.3.2 Sampel

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah sampel DNA yang berasal dari bahan baku penelitian terdahulu yang tersimpan dalam Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang telah memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari penelitian ini. Kriteria Inklusi dan Eksklusi sebagai berikut :

Kriteria Inklusi :

1. Memiliki konsentrasi > 20 ng/uL
2. Memiliki ratio A260/A280 > 1,8

Kriteria Eksklusi :

1. sampel yang lisis
2. sampel yang terkontaminasi

Sampel yang digunakan berasal dari subjek dalam penelitian terdahulu yaitu individu yang termasuk pada kategori dewasa 19-60 tahun dengan kondisi sindrom metabolik yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dari penelitian ini. Kriteria Inklusi dan Eksklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

1. Usia subjek sesuai dengan kategori dewasa
2. Memenuhi kriteria sindrom metabolik berdasarkan IDF 2006

- Kriteria Utama : Obesitas Sentral
    a. Pria : >94 cm
    b. Wanita : >80cm
- Minimal 2 dari kriteria berikut :
    a. Kadar Trigliserida >= 150 mg/dL
    b. Kadar Kolestrol HDL :
        ❖ <40 mg/dL pada pria
        ❖ <50 mg/dL pada wanita
    c. Tekanan Darah :
        ❖ Sistolik >= 130 mmHg
        ❖ Diastolik >= 85 mmHg
    d. Glukosa darah puasa : 100 mg/dL

Kriteria eksklusi :

1. Subjek yang mengalami komorbiditas lain selain sindrom metabolik

4.3.3 Besar Sampel Subjek

Rumus yang digunakan untuk menghitung besar sampel adalah :
Rumus populasi infinit :

$$n_0 = \frac{Z\alpha^2 \, x \, p \, x \, q}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{1{,}96^2 \, x \, 0{,}233 x \, 0{,}766}{0{,}05^2}$$

$$n_0 = 274$$

Keterangan :

n_0 : Besar sampel

Z : Tingkat kemaknaan, ditetapkan sebesar 5%. Nilai Zα (derajat kesalahan) adalah 1,96.

p : Prevalensi pasien sindrom metabolik di Indonesia 23,34%

q : Prevalensi pasien sindrom metabolik , didapatkan dari 1-0,233 = 0,766

d : Tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki, untuk p > 10% adalah 5% (0,05)

Rumus populasi finit :

$$n = \frac{n_0}{1+(\frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{274}{1+(\frac{274}{60})}$$

$$n = 50$$

Keterangan :

n : besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n_0 : besar sampel dari populasi infinit = 274

N : perkiraan sampel populasi yang finit = 60

Untuk menjaga kemungkinan sampel yang *drop out*, jumlah sampel dengan perkiraan *drop out* 15% :

$n=50\times15\%+50$

$n=57$

Jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 57 sampel

4.4 Bahan dan instrumen

4.4.1 Bahan

1. DNA
2. Primer F : 5'-CTGCTTCATTCCTCTATCTGGG-3'
3. Primer R : 5'-TGTATTCACCTCTCTGGCCTTG-3'
4. Mastermix
5. Buffer TAE

4.4.2 Instrumen

1. tabung mikro
2. pipet eppendorf
3. alat sentrifugasi
4. rak tabung mikro
5. mesin PCR

4.5 Cara Penelitian

1. Mengumpulkan subjek yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi
2. Persiapan Sampel : mengambil sampel dalam bentuk DNA
3. Memeriksa konsentrasi dan kemungkinan kontaminasi sampel DNA

4. Melakukan pemeriksaan pada gen GLP1-R dengan metode PCR (*Polymerase Chain Reaction*) menggunakan plasma sampel :
    - Persiapan reaksi PCR dalam tabung reaksi :
    a. DNA *template*
    b. Primer *forwar*d dan *reverse*
    c. dNTPs
    d. Taq Polimerase
    e. Buffer
    - Proses *Thermocycling* :
    a. Proses denaturasi :
        - ❖ Campuran dipanaskan pada 94 derajat celcius, selama 5 menit. Hal ini menyebabkan ikatan polymerase antara basa pada 2 *strand* dari template DNA untuk memecah dan kedua strand tersebut berpisah.
        - ❖ Kemudian diputar sebanyak 35 kali selama 30 detik dalam suhu 96 derajat celcius.
    b. Proses *Annealing* :
        - ❖ Dilakukan dalam suhu 60 derajat celcius selama 15 detik
        - ❖ Setelah denaturasi, suhu diturunkan untuk memungkinkan primer *forward* dan *reverse* (urutan pendek DNA yang sudah diketahui) mengikat atau berikatan dengan untai DNA target yang bersesuaian.
    c. Proses *Extending* :
        - ❖ Pada suhu 72°C (suatu suhu optimal untuk enzim Taq polymerase) selama 3 menit, kemudian pada suhu yang sama selama 5 menit
        - ❖ Enzim polymerase, seperti *Taq polymerase*, mulai menambahkan nukleotida (dNTPs) ke ujung primer dan memperpanjang rantai DNA untuk menghasilkan salinan DNA yang lengkap. Proses ini berlangsung sepanjang segmen target DNA
5. Pengecekan hasil PCR, menggunakan elektroforesis
6. Melakukan RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan hasil PCR:
    - Pemotongan DNA dengan enzim restriksi
        a. memilih enzim restriksi yang sesuai berdasarkan lokasi spesifik yang dipengaruhi oleh polimorfisme
        b. menambahkan enzim restriksi pada produk PCR kemudian menginkubasi produk dalam suhu yang sesuai
    - Pemisahan Fragmen DNA dengan elektroforesis Gel Agarose
    a. menyiapkan gel agarose dan memasukannya kedalam wadah elektroforesis
    b. memasukan sampel ke dalam sumur gel menggunakan pipet, dan mengaktifkan elektroforesis
    - Pewarnaan dan visualisasi fragmen DNA

7. Analisis Hasil

4.6 Analisis Data

4.6.1 Analisis univariat

Analisis univariat memiliki tujuan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel. Variabel bebas terdiri dari Polimorfisme GLP1-R dan variabel tergantung adalah sindrom metabolik.

4.6.2 Analisis Bivariat

Uji chi-square digunakan untuk menentukan ada atau tidaknya hubungan antara variabel bebas dan tergantung. Batas kemaknaan yang digunakan (p-value) untuk menilai adanya perbedaan yang bermakna antara variabel bebas dan tergantung adalah $p \leq 0,05$.

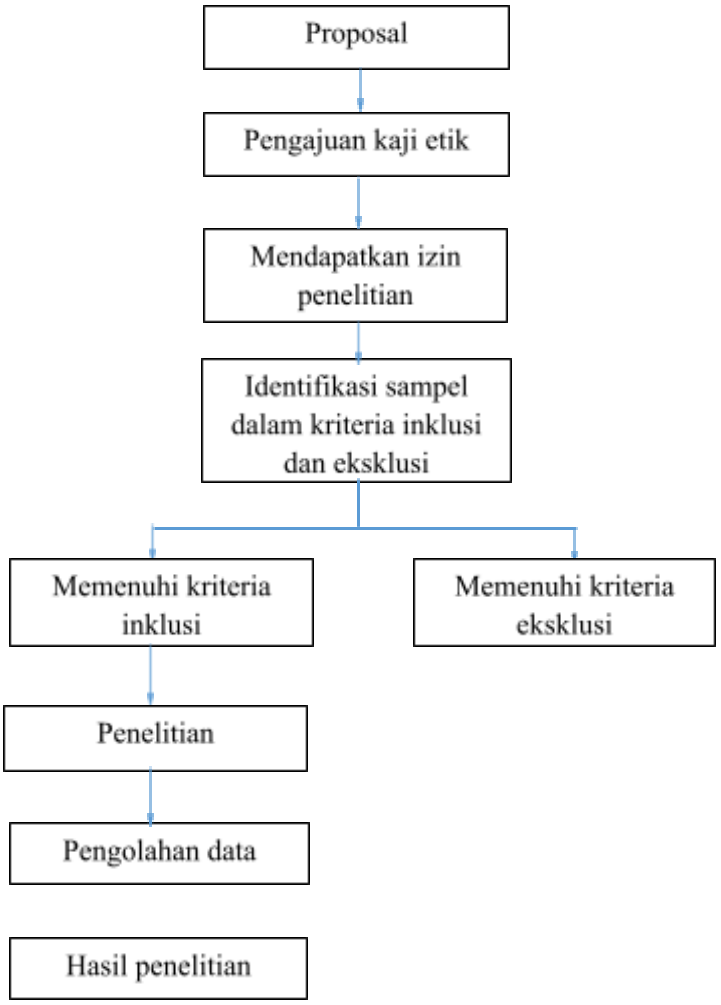
4.6.3 Tabel dummy karakteristik univariat

Tabel 3. Karakteristik Bivariat

Karakteristik	Sindrom metabolik	Tidak sindrom metabolik
Usia		
19-60 tahun		
Jenis Kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Pekerjaan		
Bekerja		
Tidak bekerja		
Obesitas sentral		
Pria : ≥90 cm		
Wanita : ≥80cm		
Kadar Glukosa Darah		
GDS : ≥100 mg/dL		
Tekanan Darah		
Sistolik ≥130 mmHg		

Diastolik ≥ 85 mmHg

4.7 Alur kerja penelitian



4.8 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Hal pertama yang dilakukan adalah mengajukan surat permohonan surat izin penelitian kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 4. Jadwal penelitian

Kegiatan	**Bulan**										
	Sept 2024	Okt 2024	Nov 2024	Des 2024	Jan 2025	Feb 2025	Mar 2025	Apr 2025	Mei 2025	Juni 2025	Juli 2025
Pemlihan Topik											
Penyusunan Proposal Bab 1											
Penyusunan Proposal Bab 2											
Penyusunan Proposal Bab 3											
Penyusunan Proposal Bab 4											
Konsultasi Bimbingan											
Presentasi Proposal											
Pengambilan Data											
Penulisan Bab 5,6,7											
Persiapan Presentasi Skripsi											
Presentasi Skripsi											

5.0 Pembiayaan

Tabel 5. Biaya Penelitian

No.	Keterangan	Jumlah	Biaya	Total
1.	Kit PCR	100rx	Rp 30.000	Rp. 3.000.000
2.	Enzim Restriksi	100rx	Rp.40.000	Rp. 4.000.000
3.	Biaya sewa laboratorium biomolekuler	1 (semester)	Rp. 500.000	Rp. 500.000
4.	Biaya percetakan makalah proposal	3 makalah	Rp 20.000	Rp. 60.000
Total pengeluaran :				Rp.7.560.000
Total pengeluaran yang ditanggung mahasiswa (*)				Rp. 7.560.000

DAFTAR PUSTAKA

1. Elabbassi WN, Haddad HA. The epidemic of the metabolic syndrome. Saudi Med J 2005;26(3):373–5.
2. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, Sartono E, Willems Van Dijk K, Rosendaal FR, et al. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle-aged individuals from Indonesia and the Netherlands: A cross-sectional analysis of two population-based studies. Diabetol Metab Syndr [Internet] 2020;12(1):1–11. Available from: https://doi.org/10.1186/s13098-019-0503-1
3. Devers MC, Campbell S, Simmons D. Influence of age on the prevalence and components of the metabolic syndrome and the association with cardiovascular disease. BMJ Open Diabetes Res Care 2016;4(1):1–7.
4. Rustika R, Driyah S, Oemiati R, Hartati NS. Prediktor sindrom metabolik : Studi kohor prospektif selama enam tahun di Bogor, Indonesia. Media Penelit dan Pengemb Kesehat 2019;29(3):215–24.
5. Orno TG, Madiuw D, Siauta VA. Edukasi dan deteksi dini sindrom metabolik pada masyarakat desa Waai Kecamatan Salahutu. Karya Kesehat Siwalima 2022;1(1):1–6.
6. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Mol Metab [Internet] 2019;30(September):72–130. Available from: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010
7. Watkins JD, Koumanov F, Gonzalez JT. Protein and calcium-mediated GLP-1 secretion : A Narrative Review. 2021;2540–52.
8. Hariyanto TI, Kurniawan A. Appetite problem in cancer patients: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. Cancer Treat Res Commun [Internet] 2021;27:100336. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2021.100336
9. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab [Internet] 2022;57(October 2021):101351. Available from: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351
10. Maliza R, Santoso P, Arya B, Tofrizal A, Pratiwi R. In silico analysis of gene expression location and single nucleotide polymorphisms (SNPs) of

the glucagon like peptide 1 receptor (GLP-1R). Hayati J Biosci 2023;30(2):281–91.

11. Ghunter chris P. Polymorphism. Natl Hum Genome Res Inst [Internet] 2024;Available from: https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism

12. Fang Y, Zhang J, Ji L, Zhu C, Xiao Y, Gao Q, et al. GLP1R rs3765467 Polymorphism is associated with the risk of early onset type 2 Diabetes. Int J Endocrinol 2023;2023.

13. Maralani M, Cankaya T, Ataman E, Tokgoz Y, Kaytankas E, Arslan N, et al. Effects of GLP-1 Receptor polymorphisms on adolescent obesity. Acta Med Iran 2023;61(4):238–46.

14. Luo P, Fan Y, Xiong Y, Feng H, Yang Z, Zhang C, et al. Genetic variants of the GLP-1R gene affect the susceptibility and glucose metabolism of gestational diabetes mellitus: a two-center nested case–control study. Diabetol Metab Syndr [Internet] 2022;14(1):1–15. Available from: https://doi.org/10.1186/s13098-022-00963-1

15. Michałowska J, Miller-Kasprzak E, Seraszek-Jaros A, Mostowska A, Bogdański P. Association of GLP1R variants rs2268641 and rs6923761 with obesity and other metabolic parameters in a Polish cohort. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13(October):1–10.

16. Rus M, Crisan S, Andronie-Cioara FL, Indries M, Marian P, Pobirci OL, et al. Prevalence and risk factors of metabolic syndrome: A prospective study on cardiovascular health. Med 2023;59(10):1–13.

17. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: Risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. Food Chem Adv 2023;3(June).

18. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, Zerdan MB, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. Int J Mol Sci 2022;23(2).

19. Shalaby SM, Zidan HE, Shokry A, Saeed J, El-Sokkary RH. Association of incretin receptors genetic polymorphisms with type 2 diabetes mellitus in Egyptian patients. J Gene Med 2017;19(9–10).

20. Gargari P, Chatterjee S. Metabolic syndrome—definition. Metab Syndr From Mech to Interv 2023;493–8.

21. Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan. Survei Kesehatan Indonesia. Kota Kediri dalam angka [Internet] 2023;1–68. Available from: https://www.badankebijakan.kemkes.go.id/ski-2023-dalam-angka/

22. Gabb G. What is hypertension? Aust Prescr 2020;43(4):108–9.