BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Prevalensi obesitas dan overweight semakin meningkat dan merupakan epidemi kesehatan di seluruh dunia. Obesitas merupakan gangguan kompleks, yang diakibatkan oleh ketidakseimbangan antara asupan dan pengeluaran energi, di mana lemak tubuh yang berlebihan terakumulasi hingga dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas. (Perez-Luque et al., 2024). Federasi Obesitas Dunia memperkirakan bahwa 800 juta orang saat ini hidup dengan obesitas, di mana 39 juta di antaranya adalah anak-anak di bawah 5 tahun (2020) dan 340 juta adalah anak-anak dan remaja berusia antara 5 dan 19 tahun. Selain itu, setidaknya ada 1 miliar orang lagi yang berisiko mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Dampak obesitas terhadap individu dan masyarakat terlihat jelas dengan mempertimbangkan terjadinya penyakit metabolik seperti diabetes mellitus, hipertensi, dislipidemia, osteoartritis, apnea tidur, dan berbagai jenis kanker serta kecacatan yang terkait, yang dapat menyebabkan penurunan produktivitas. Meskipun upaya untuk mengobati obesitas sedang berlangsung dengan keberhasilan yang semakin meningkat, masih terdapat kegagalan dalam mengendalikan peningkatan obesitas yang tak kunjung berhenti. Menentukan penyebab pasti dari obesitas dan memahami patofisiologinya merupakan penyebab utama. Penyebab obesitas memiliki banyak faktor dan saling terkait baik itu faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi (Mohammadhasani et al., 2024).

Penelitian pada anak kembar dan keluarga menunjukkan bahwa faktor genetik juga dapat berkontribusi pada tingkat aktivitas fisik dan perilaku makan yang pada akhirnya mempengaruhi obesitas. Perkiraan heritabilitas indeks massa tubuh (BMI) secara signifikan tinggi (30 hingga 70%). Dalam beberapa dekade terakhir, telah terjadi perkembangan yang mengesankan dalam basis pengetahuan kita mengenai obesitas (Bryl et al., 2023). Ditemukan bahwa komponen genetik dari obesitas merupakan kontributor utama terhadap risiko individu. Obesitas merupakan masalah global yang belum memiliki pengobatan yang efektif saat ini. (Zarei et al., 2022).

Ada beberapa penelitian selama 20 tahun terakhir tentang obesitas genetik, yang menemukan bahwa mutasi genetik (perubahan abnormal pada urutan DNA), polimorfisme (variasi normal pada urutan DNA, yang umum terjadi pada populasi), dan perubahan pada ekspresi gen (proses di mana informasi yang dikodekan dalam sebuah gen diubah menjadi sebuah fungsi), semuanya berperan dalam predisposisi seseorang untuk mengalami obesitas.

Sebagian besar penelitian tentang obesitas genetik telah mengungkapkan bahwa sirkuit leptin-melanokortin di hipotalamus memiliki peran penting dalam pengaturan nafsu makan dan bahwa gen yang diekspresikan secara eksklusif di jalur ini memiliki peran penting dalam obesitas. Leptin adalah hormon pengatur nafsu makan yang dikeluarkan oleh sel-sel lemak, yang bersirkulasi pada tingkat yang sebanding dengan massa lemak (Castro et al., 2021).

Pada obesitas, leptin yang berlebihan disekresikan, yang pada akhirnya mengarah pada resistensi leptin (mirip dengan resistensi insulin). Ketika sel-sel di hipotalamus menjadi resisten terhadap leptin, sinyal rasa kenyang tidak diterima dan orang tersebut tetap merasa lapar. Kadar leptin menurun saat kekurangan makanan, yaitu selama puasa dan meningkat setelah makan. Leptin mengaktifkan LEPR yang diekspresikan di berbagai area sistem saraf pusat. Dalam nukleus arkuata hipotalamus, LEPRb (sebuah isoform dari reseptor leptin) ditemukan pada dua jenis neuron, yang memiliki peran penting dalam jalur melanokortin; satu jenis mengekspresikan pro-opiomelanocortin (POMC) dan yang lainnya mengekspresikan protein terkait agouti (AGRP). Neuron POMC di nukleus arkuata terhubung dengan neuron reseptor melanokortin-4 (MC4R) di nukleus paraventrikular melalui melanokortin, yang memberi sinyal untuk mengurangi asupan makanan. Sebaliknya, neuron AGRP bekerja pada neuron MC4R untuk meningkatkan asupan makanan. Keseimbangan antara aksi kedua jenis neuron ini ditemukan untuk mengontrol perilaku makan. Peningkatan intake makan tanpa diiringi dengan aktifitas yang tinggi beresiko meningkatkan penyimpanan cadangan energi di sel lemak dan akhirnya meingkatkana persentase lemak tubuh. (Bayhaghi et al., 2024).

Gen reseptor melanokortin-4 (MC4R) sejauh ini telah dikaitkan dengan peningkatan indeks massa tubuh dan risiko obesitas. Alel C dari polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) rs17782313, varian dari gen ini, dianggap sebagai faktor risiko untuk mengembangkan obesitas. Namun, mekanisme yang mendasari hubungan ini belum dapat dijelaskan (Chermon & Birk, 2023a). Salah satu alasan yang mungkin adalah bahwa mereka yang memiliki genotipe yang terkait dengan obesitas memiliki nafsu makan yang lebih besar dan konsumsi makanan yang lebih tinggi, yang mengarah ke akumulasi energi yang berlebihan, yang dilaporkan sebagai peningkatan berat badan (Adamska-Patruno et al., 2021). Namun, sampai saat ini, pertanyaan ini belum diatasi. Namun, mengetahui apakah risiko obesitas ini disebabkan oleh peningkatan nafsu makan, dan oleh karena itu peningkatan konsumsi energi, karena warisan genetic mungkin memiliki banyak manfaat. Hal ini dapat membantu untuk mengidentifikasi orang-orang yang berisiko lebih besar mengalami obesitas sejak usia dini, dan dengan demikian mempromosikan

intervensi yang ditujukan untuk pencegahan obesitas (Zarei et al., 2022). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk meliha hubungan antara genotipe MC4R dan persentase lemak tubuh sebagai indikator obesitas pada dewasa.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan yang signifikan antara genotipe MC4R dan persentase lemak tubuh pada dewasa?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan Umum

Untuk Menganalisis hubungan antara genotipe MC4R dengan persentase lemak tubuh pada individu dewasa.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik dasar subyek.
2. Mengetahui distribusi genotipe MC4R pada subyek
3. Mengetahui persentase lemak tubuh pada subyek

1.4 Batasan Penelitian

Penelitian ini memiliki sampel terbatas

1.5 Kaitan Penelitian dengan *Road Map* Penelitian Pribadi dan *Road Map* Penelitian Fakultas

Penelitian ini berkaitan dengan road map penelitian Fakultas green healthy life dan road map penelitian pribadi, karena penelitian ini mempunyai tujuan umum dan khusus dengan hasil akhir adalah dapat diketahui bahwa terdapat hubungan antara MC4R genotyping terhadap persentase lemak tubuh .

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lemak tubuh

Massa tubuh manusia secara sederhana dibagi menjadi dua bagian utama, yaitu massa lemak (massa dari jaringan lemak) dan massa bebas lemak (massa dari jaringan selain lemak). Massa bebas lemak terdiri dari tulang, otot, air ekstraseluler, jaringan saraf dan organ-organ lain yang secara konseptual aktif dalam proses metabolisme. Massa lemak dalam tubuh terdistribusi menjadi lemak subkutan dan lemak viseral. Lemak subkutan adalah lemak yang terletak secara superfisial berada di bawah lapisan kulit yang sekitarnya terdapat pembuluh darah dan saraf sehingga karena letaknya, lemak ini dapat dicubit. Lemak subkutan berfungsi untuk melindungi kulit terhadap trauma dan menyimpan energi yang ukurannya berbanding lurus dengan kadar leptin plasma sehingga dapat dikatakan bahwa orang obesitas yang memiliki simpanan lemak besar, juga semakin banyak leptin yang dibebaskan ke dalam darah. (Abildgaard et al., 2021)

Lemak viseral merupakan lemak yang terletak lebih dalam yaitu di area rongga intraperitoneal yang mengelilingi organ abdominal dan membungkus organ tubuh manusia seperti jantung, hati, ginjal, lambung dan usus. Lemak ini menimbun di dalam organ dalam bentuk trigliserida yang jika terjadi kelebihan lemak viseral dapat 8 bermanifestasi terhadap penyakit jantung, diabetes tipe 2, dan penyakit obesitas lainnya akibat terjadi proses peradangan kronik. Persen lemak tubuh merupakan massa lemak relatif terhadap massa tubuh total seseorang. Pengukuran persen lemak tubuh dapat dilakukan dengan berbagai cara yaitu dengan mengukur tebal lipatan kulit atau skinfold thickness, impedansi bioelektrik atau *bioelectrical impedance analysis* (BIA), dan pengukuran berat badan tubuh dalam air.(Bansal et al., 2023)

Skinfold thickness dan BIA merupakan metode yang dapat digunakan untuk mengukur persentase lemak tubuh. Skinfold thickness adalah pengukuran yang baik untuk mengukur lemak tubuh total di bawah kulit atau lemak subkutan dan diukur pada area spesifik sesuai standar yaitu di dada, perut, dan paha. Selain alasan tersebut, skinfold ini cukup akurat, murah dan mudah untuk digunakan karena hanya membutuhkan alat caliper saja. Namun, keakuratan dan ketelitian pada metode ini tergantung pada keterampilan teknik pemeriksa, tipe alat dan sampel pemeriksa yang kooperatif (Moeng-Mahlangu et al., 2022). *Bioelectrical impedance analysis* (BIA) merupakan metode pengukuran komposisi tubuh dengan mengukur hambatan arus listrik lemah (800 ; 50KHz). Massa lemak merupakan konduktor yang buruk, sedangkan massa bebas lemak (air dan elektrolit) merupakan konduktor yang baik sehingga jika semakin besar jaringan lemak

tubuh, maka semakin tinggi pula resistensi terhadap arus listrik yang dihasilkan. Metode ini memiliki kelebihan yaitu aman, mudah, tidak invasif, cepat, akurat, murah, dan tidak mengganggu privasi dibandingkan dengan skinfold thickness. (Li et al., 2022)

Metode BIA memiliki keakuratan yang lebih baik dan nilai presisi yang lebih tinggi dibandingkan metode skinfold untuk mengukur massa lemak tubuh total atau adipositas jaringan tubuh. Dalam pengukuran metode BIA, beberapa faktor baik dari individu maupun lingkungan harus diperhatikan agar mendapatkan hasil pengukuran yang adekuat yaitu faktor pengukuran tinggi badan dan berat badan yang akurat, abduksi anggota badan, aktivitas, dan posisi saat diperiksa. Pengukuran persen lemak dapat menggambarkan kondisi obesitas jika persen lemak tubuh melebihi 25% pada pria dan melebihi 35% pada wanita. (Bennouar et al., 2023)

Tabel 2.1 Interpretasi Persentasi Lemak Tubuh Total BIA

Klasifikasi	Laki-laki	Perempuan
Rendah	5 – 9,9	5 – 19,9
Normal	10 – 19,9	20 – 29,9
Tinggi	20 – 24,9	30 – 34,9
Sangat Tinggi	≥ 25	≥ 35

2.2 Obesitas

Definisi dan Klasifikasi

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan kandungan lemak di jaringan adiposa akibat dalam kurun waktu tertentu terjadi keadaan pemasukan kilokalori makanan lebih banyak daripada penggunaan kilokalori. Ketidakseimbangan tersebut menimbulkan keadaan kelebihan kilokalori yang disimpan sebagai trigliserida di sel adiposa (adiposit) (Lin & Li, 2021). Jika penyimpanan trigliserida sudah melebihi 1,2 mg yaitu seseorang terus mengonsumi lebih banyak kalori daripada penggunaanya, maka akan terbentuk lebih banyak adiposit atau timbunan jaringan lemak. Berdasarkan distribusi jaringan lemak, obesitas dibagi menjadi 2 yaitu obesitas sentral dan obesitas perifer. Obesitas sentral merupakan penumpukan lemak yang banyak di bagian pinggang dan rongga perut sehingga menyerupai bentuk apel. Obesitas perifer merupakan penumpukan lemak dibagian pinggul, paha, dan pantat sehingga menyerupai bentuk pir (Sarma et al., 2021).

Epidemiologi

Menurut data World Health Organization (WHO) tahun 2015, pada tahun 2014 terdapat lebih dari 1,9 milyar orang dewasa di atas 18 tahun mengalami overweight dan lebih dari 600 juta orang mengalami obesitas. Di Indonesia, prevalensi obesitas menunjukkan angka yang cukup mengkhawatirkan. Berdasarkan data Riskesdas 2010, prevalensi obesitas pada anak umur 6-12 tahun berkisar 9,2%, pada 11 anak usia 13-15 berkisar 2,45%, usia 16-18 berkisar 1,4%, dan usia di atas 18 berkisar 21, 6% serta prevalensi obesitas pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria (Koliaki et al., 2023).

Faktor Penyebab

1) Pemasukan dan penyimpanan energi berlebih

   Pemasukan energi dapat melalui makanan yang nanti dipecah dan diubah dalam bentuk Adenosin Tri Phospate (ATP) dan menghasilkan panas melalui proses oksidasi seluler. Energi tersebut digunakan untuk memenuhi kebutuhan pada kondisi basal dan pada saat beraktivitas. Apabila asupan makanan seimbang dengan kebutuhan, maka berat badan akan relatif tetap. Namun apabila asupan makanan lebih besar dibandingkan dengan kebutuhan energinya, maka kelebihan energi akan disimpan dalam tubuh sebagai cadangan salah satunya dalam bentuk lemak (Lustig et al., 2022). Pada saat terjadi defisit kalori, cadangan lemak tersebut akan dipecah dan diubah menjadi energi melalui siklus asam sitrat. Adapun faktor yang mendukung terjadi pemasukan dan penyimpanan energi berlebih antara lain :

   a) Gangguan jalur sinyal

      leptin Sebagian kasus obesitas berkaitan dengan resistensi leptin yaitu terjadinya defek reseptor leptin di otak sehingga tidak merespon terhadap tingginya kadar leptin di darah yang menganggu fungsinya dalam menurunkan nafsu makan. Selain 12 itu, defisiensi salah satu caraka kimiawi di jalur leptin menganggu transport leptin menembus sawar darah otak (Obradovic et al., 2021).

   b) Kecenderungan herediter

      Perbedaan jalur keseimbangan energi sering kali bervariasi antar invidu, ada yang tubuhnya dengan mudah untuk melakukan pengeluaran energi ataupun sebaliknya. Hal tersebut dapat karena memang terdapat satu salinan salah gen FTO yang memiliki kemungkinan 30% lebih besar menjadi obesitas daripada mereka yang memiliki dua salinan normal gen FTO. Jika, kedua salinan gen FTO itu salah, risiko menjadi obesitas meningkat 70 % (Yin et al., 2023).

c) Lingkungan

Perilaku hidup sehari hari dan budaya suatu masyarakat akan mempengaruhi kebiasaan makan dan aktivitas fisik tertentu seperti kurang olahraga. Asupan makanan pada setiap individu, dapat dipengaruhi oleh kondisi mood, mental, kepribadian, citra diri, persepsi bentuk tubuh, dan sikap terhadap makanan dalam konteks sosial. Lingkungan keluarga sangat berperan dalam pola makan dan kegiatan yang dikerjakan dalam sehari-hari. Hal ini juga berkaitan dengan pendidikan di sekitar lingkungannya (Lam et al., 2021).

2) Penggunaan energi yang kurang

Konsumsi makanan yang tidak diimbangi dengan penggunaan energi seperti aktivitas fisik, atau gaya hidup yang kurang aktif merupakan penyebab utama obesitas. Hal tersebut diduga akibat peningkatan adipositas tubuh (Lam et al., 2021).

Metode Pengukuran dan Interpretasi

Penilaian antropometri dapat digunakan untuk memprediksi seseorang apakah termasuk kriteria obesitas secara umum atau tidak salah satunya adalah pengukuran indeks massa tubuh (IMT) dengan ketentuan jika IMT ≥ 23 digolongkan oleh WHO untuk kawasan Asia- 14 Pasifik sebagai overweight dan jika IMT ≥ 25 digolongkan sebagai obesitas I. Berikut adalah klasifikasi indeks massa tubuh untuk wilayah Asia – Pasifik (Tabel 2.2)

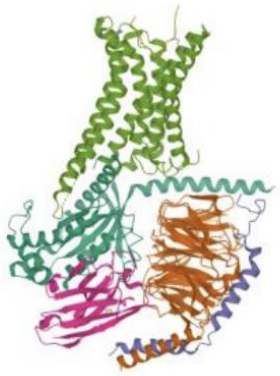
Tabel 2.2 Klasifikasi Indeks Masa Tubuh

Klasifikasi	**IMT (kg/m^2)**
Underweight	<18,5
Normal	18,5 – 22,9
Overweight	23 – 24,9
Obesitas derajat I	25 – 29,9
Obesitas derajat II	≥ 30

Cara yang lebih baik untuk mengkaterogikan obesitas sehingga dapat mengukur secara langsung adipositas dan terhindar dari pengukuran massa otot adalah dengan mengukur persentase lemak tubuh total. Obesitas biasanya dinyatakan dengan persentase lemak tubuh total melebihi 25% pada pria dan melebihi 35% pada wanita. Pengukuran persen lemak tersebut dapat menggunakan skinfold thickness, impedansi biolektrik, atau pengukuran berat badan di dalam air. (Mohajan & Mohajan, 2023)

2.3. Gen reseptor melanokortin-4 (MC4R)

Gen Melanocortin 4 Receptors (MC4R) terletak pada kromosom 18q21.3 (Gambar 1) dengan panjang 999 basepair menyandi sekitar 332 asam amino. Ini ditemukan pada organ nukleus paraventrikular hipotalamus, tulang belakang, saraf simpatetik preganglionik dan batang otak. Pada manusia terdapat 5 subtipe melanocortin receptors salah satunya MC4R. Peran utama dari MC4R mengatur keseimbangan penggunaan energi dan asupan makanan. (Wei et al., 2023)



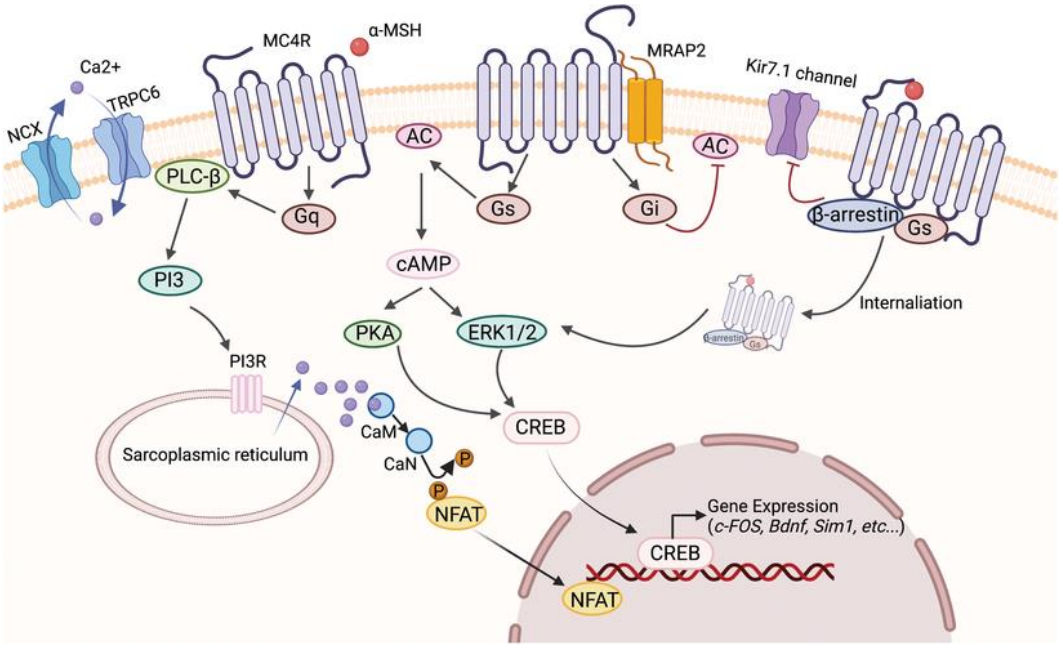
Gambar 1. Struktur gen MC4R

Transduksi Sinyal

Transduksi sinyal untuk mengaktifkan MC4R dapat terjadi secara intraseluler dan ekstraseluler. Pada intraseluler, MC4R berikatan dengan protein G. Protein G atau dikenal dengan G protein-coupled receptors (GPCRs) memliki turunan senyawa salah satunya dikenal dengan MC4R dilengkapi tujuh protein transmembran pada lingkaran intraseluer dan ekstrseluler. Adapun 7 subtipe protein transmembran adalah TM1, TM2, TM3, TM4, TM5, TM6, dan TM7. Di ekstraseluler terdapat N terminus dan di intraseluler C terminus. Protein G melepaskan diri dari protein heterodimer βγ, mentransduksi aktivasi dari adenylate cyclase dilanjutkan dengan aktivasi dari cAMP-dependent pathway dalam sel (Liu & Hruby, 2022). Proses aktivasi transduksi sinyal MC4R terjadi akibat perbedaan voltase kanal kalsium (CaV) melalui Gs dan Gi/o pathway (15). Kalsium (Ca2+) berperan sebagai kofaktor untuk ligan MC4R. Elusidasi berbentuk kristal MC4R dengan SHU9119 merupakan bentuk poten agonis peptida, ini berperan penting untuk regulasi sinyal downstream. Ligan agonis dan Ca2+ mengaktifkan MC4R untuk menutup kanal potasium dalam mempertahankan kadar potasium intrasel. Namun, ternyata MC4R juga mampu berikatan dengan protein G yang lain seperti protein Gai. Ikatan ini menyebabkan aktif phospholipase C (PLC) dan menginhibisi protein kinase. Pada ekstraseluler transduksi sinyal aktif melalui extracellular signal-regulated kinase ½

(EK1/2), c-Jun N-terminal kinase (JNK), 5’ AMP-activated protein kinase (AMPK) dan protein kinase B (PKB or AKT). MC4R memiliki 4 jenis melanokortin endogen, yaitu β-MSH, α-MSH, ACTH, dan γMSH. Pembagian jenis tersebut berdasarkan tingkat afinitasnya (Rodríguez Rondón et al., 2024a).

Keempat produk endogen tersebut merupakan hasil translasi pro-opiomelanocortin (POMC). POMC tersusun dari 267 asam amino. Neuron POMC mensekresikan MSH yang distimulasi oleh ikatan antara hormon leptin dengan reseptor leptin. Hormon leptin disekresikan dari jaringan adiposa. Jalur sinyal ini dikenal dengan leptin-melanocortin pathway yang dibantu oleh Rhodopsin-like Class A GPCR yang merupakan turunan dari reseptor melanocortin 4. Selanjutnya MSH akan berikatan dengan reseptor melanocortin 4 untuk aktivasi atau inaktivasi. Aktivasi dari MC4R dengan produk POMC akan meningkatkan nafsu makan. Namun sebaliknya, inaktivasi MC4R akan menurunkan nafsu makan (Garnsey et al., 2023).



Gambar 2. Transduksi sinyal gen MC4R

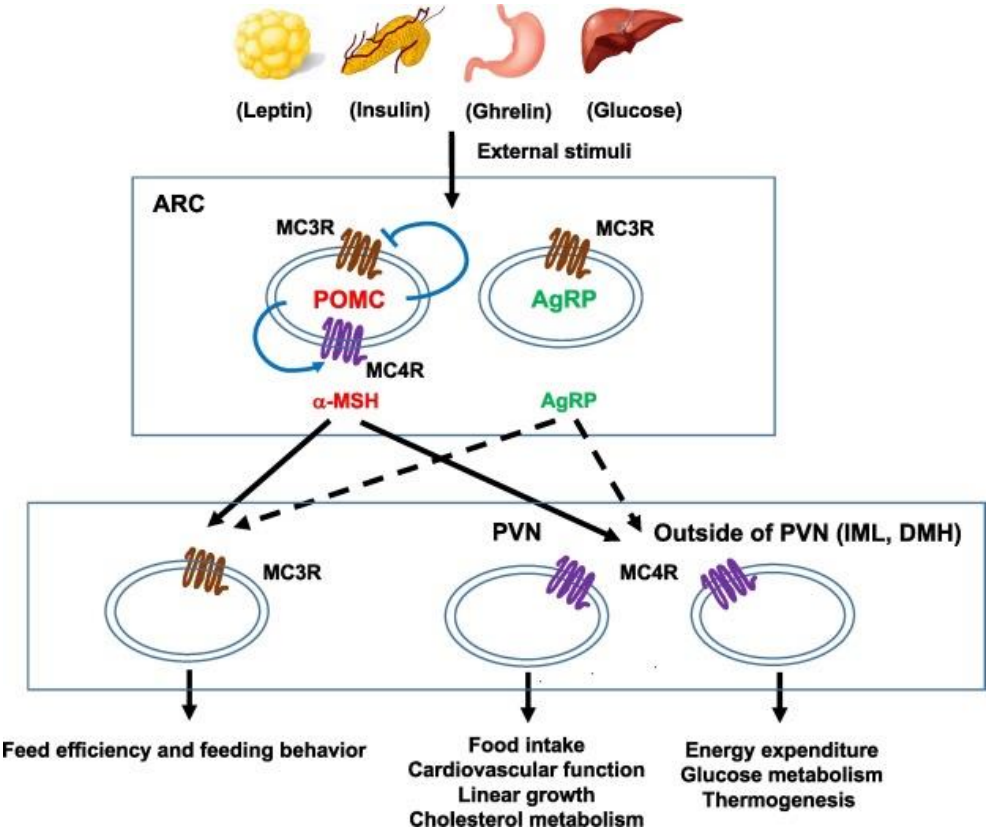
Pengaktifan MC4R bergantung pada agonis α-melanocyte-stimulating hormon (α-MSH) atau β-MSH yang disebut dengan efek anorexigenik dan begitu pula inaktivasi MC4R bergantung pada antagonis agouti-related peptide (AgRP) yang tersusun dari 132 asam amino yang disebut dengan efek orexigenik. Gangguan kesalahan pada proses jalur transduksi dapat disebabkan karena mutase (Garnsey et al., 2023). Penelitian kohort menyatakan sekitar 150 lebih mutasi yang terjadi pada gen MC4R. Diantaranya 122 missense, 2 delesi, 7 nonsense dan sisanya frameshift mutation. Mutasi yang terjadi berakibat peningkatan resiko terjadinya obesitas. Selain

mutasi pada gen MC4R, mutasi juga dapat terjadi pada reseptor protein G yang menyebabkan defek saat berikatan dengan gen MC4R(Chermon & Birk, 2023b). Banyak mutasi yang terjadi pada MC4R berbentuk heterozigot dengan karakteristik BMI yang tinggi, hiperfagia, pertumbuhan linear, peningkatan densitas mineral tulang dan hiperinsulinemia. Para ahli meyakini banyak kemungkinan yang menyebabkan mutasi dari fungsi MC4R. Salah satunya retensi pada intrasel yang mempengaruhi reseptor pada membran plasma sehingga jumlah reseptor berkurang. Ini berakibat gangguan regulasi downstream signalling yang bermanifestasi muncul penyakit. Missfold/protein ubiquitin juga terjadi karena proses retensi intrasel ini (Garnsey et al., 2023).

Fisiologi Melanocortin 4 Receptors dan hubungannnya dengan Persentase Lemak Tubuh

Pada sistem saraf pusat pengaturan melanokortin berkaitan erat dengan ligan atau reseptor. Terdapat dua subset neuron yang bekerja pada ligan endogen POMC dan AgRP. Subset pertama terdiri dari leptin, insulin, ghrelin, serotonin, orexin dan glukosa. Sedangkan subset kedua terdiri dari α-MSH dan AgRP (Rodríguez Rondón et al., 2024b). Pembuktian ini dilakukan pada hewan coba tikus, modifikasi efek inhibisi pada MC4R melalui loxTB di nukleus paraventrikular hipotalamus (PVH) dan amigdala membuktikan terbatasnya pengeluaran energi(Szywacz et al., 2021). Namun, saat efek inhibisi dihilangkan, tikus mengalami hiperfagia tapi tidak terjadi perubahan dalam pengeluaran energi (Bernard et al., 2023a). Penelitian lain menunjukkan bahwa MC4R mengatur keseimbangan energi pada nukleus intermediolateral medula spinalis dan nukleus dorsomedial hipotalamus. Aktivasi MC4R ditandai dengan bekerjanya saraf simpatetik yang berefek penurunan nafsu makan. Penggunaan kapasitas energi disebabkan proses metabolisme yang tinggi dari aktivitas simpatetik, juga melibatkan kerja kardiovaskular dengan meningkatnya tekanan darah dan denyut jantung. Sebaliknya inaktivasi MC4R-agonist AgRP menyebabkan penurunan nafsu makan dan berat badan sehingga metabolisme rendah dan terlihat penurunan tekanan darah dan denyut jantung (Bernard et al., 2023b).

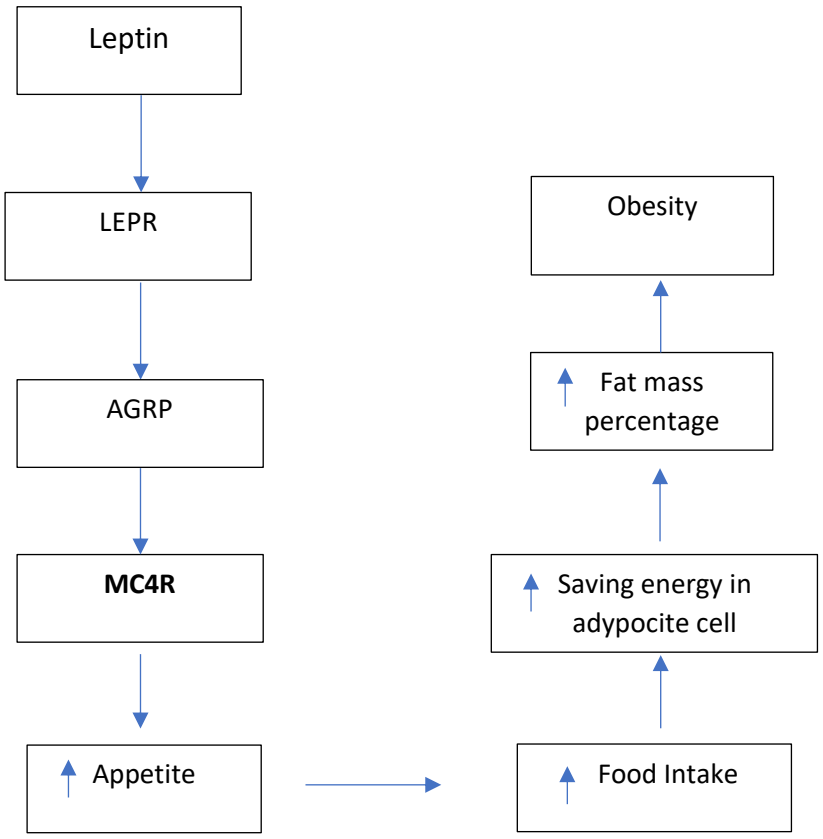
MC4R terekspresi di solitary tract yang berperan penting pada regulasi fungsi kardiovaskular. Aktivasi MC4R meningkatkan tekanan arteri walaupun penurunan asupan makanan. Dampak MC4R pada Mean Arterial Pressure (MAP) dan heart rate juga dimediasi oleh aktivitas adrenergik. Selain itu, MC4R juga secara langsung mengatur kadar glukosa dan sensitivitas insulin. Pembuktian dilakukan pada tikus hiperfagia atau obesitas, kadar insulin plasma meningkat dan gangguan insulin ditemukan (Szywacz et al., 2021).



Gambar 3. Fisiologi gen MC4R

Dalam perkembangan ini, MC4R menjadi target terapetik dalam pengobatan obesitas dan obesitas asosiasi penyakit metabolik. Regulasi leptin juga berperan dalam sistem reproduksi sehingga MC4R menyebabkan dampak leptin terhadap homeostasis energi. MC4R terekspresi di hipotalamus sel GT1-1 dan menstimulasi sekresi GnRH. Neuron AgRP banyak mengandung GnRH. AgRP yang bersifat antagonis mampu menginhibisi LH dan prolaktin. Pembuktian dilakukan pada tikus betina ovariektomi, terjadi peningkatan signifikan kadar LH dan prolaktin. Pemberian intravena AgRP membuktikan kadar hormon menjadi turun dan tikus menjadi lapar. Regulasi MC4R pada keadaan ini mengaktifkan leptin sehingga membuktikan terjadinya homeostasis energi. Sedangkan pada tikus jantan, pemberian ACTH memberikan efek langsung ejakulasi pada penis. MC4R terekspresi pada glan penis, medula spinalis dan ganglion pelvis (Wei et al., 2023).

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



Variabel dependen

Variabel independen

BAB III
METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Lokasi penelitian di Kampus A dan Kampus B Universitas Trisakti. Kegiatan penelitian berupa pengambilan data primer dari karyawan di lingkup Universitas Trisakti. Waktu penelitian direncanakan berlangsung selama 3 bulan yaiti bulan April – Juni 2025.

3.2. Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang. Penelitian ini merupakan penelitian observasional deskriptif (non eksperimental) dengan studi korelasi dimana penelitian digunakan untuk menilai hubungan statistik antara hubungan suatu variabel dengan variabel lain, serta asosiasi dari dua variabel tersebut. Subjek penelitian adalah dewasa berusia 18-50 tahun di Kota Jakarta. Konsep potong lintang adalah untuk mengukur variabel bebas dan variabel tergantung pada waktu bersamaan. Jenis penelitian ini berusaha mempelajari dinamika hubungan antara faktor-faktor risiko dengan dampak atau efeknya. Faktor risiko dan dampak atau efeknya diobservasi pada saat yang sama, artinya setiap subyek penelitian diobservasi hanya satu kali saja dan faktor risiko serta dampak diukur menurut keadaan atau status pada saat observasi.

Sampel penelitian akan diambil secara *consecutive sampling* dari seluruh populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang akan dikumpulkan meliputi data demografi, status gizi, tinggi badan, berat badan, riwayat medis, serta hasil pemeriksaan MC4R genotyping. Analisis data akan dilakukan menggunakan uji statistik bivariat dan multivariat untuk menentukan hubungan antara persentase lemak tubuhdan MC4R genotyping. Dilihat dari hubungan antar variabelnya, penelitian ini merupakan penelitian kausal atau sebab akibat, yaitu penelitian yang diadakan untuk menjelaskan hubungan antar variabel, variabel yang satu menyebabkan atau menentukan nilai variabel yang lain.

3.3 Populasi Penelitian

- Populasi target pada penelitian ini adalah dewasa berusia 18-50 tahun di Kota Jakarta.

3.4 Sampel Penelitian

Pertimbangan dalam pemilihan sampel yang dilakukan peneliti adalah dengan menentukan kriteria yang terdiri dari kriteria inklusi dan eksklusi, dengan menggunakan teknik *consecutive sampling.* Sampel yang diambil adalah seluruh subjek yang diamati dan memenuhi kriteria inklusi secara berurutan yang kemudian dimasukkan dalam sampel sampai besar sampel yang diperlukan terpenuhi. Penelitiannya merupakan analitis kategorik tidak berpasangan. Dengan menggunakan rumus penentuan besar sampel untuk penelitian analitis kategorik tidak berpasangan maka digunakan rumus besar sampel menggunakan rumus sampel untuk uji hipotesis antara dua populasi dari program *sample size 2.0* dari Hosmer dan Lemeshow. Rumus yang digunakan sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \left(\frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan:

Z_α = Deviat baku alfa = 1,96

Z_β = Deviat baku beta =1,64

Q_2 = 1 – P2

P_2 = Proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya.

P_1 = Proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti.

P_1-P_2 = Selisih Proporsi yang dianggap bermakna

Q_1 = 1-P_1

P = Proporsi total. = 55%

Q = 1-P.

Nilai yang akan ditentukan oleh peneiliti adalah P_1 dan P_2 dengan skema sebagai berikut

P_1= proporsi (persentase) populasi (asumsi di populasi 50%)

P_2= proporsi populasi (asumsi di populasi 10%)

$$n = \frac{\left[Z\alpha\sqrt{2P(1-P)} + Z\beta\sqrt{P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)}\right]^2}{[P_1-P_2]^2}$$

$$n = \frac{\left[1{,}96\sqrt{2\times0{,}55(1-0{,}55)} + 1{,}64\sqrt{0{,}54(1-0{,}5)+0{,}1(1-0{,}1)}\right]^2}{[0{,}5-0{,}1]^2}$$

$n = 60$

Dengan demikian jumlah sampel adalah 60 sampel. Dengan mempertimbangkan kemungkinan *drop out,* jumlah sampel ditambahkan 10 %. Maka total sampel sebesar 66 sampel.

3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria Inklusi

- Bersedia mengikuti penelitian ini (menandatangani *informed consent*)
- Berusia 18-60 tahun

Kriteria Eksklusi

- Memiliki penyakit sindroma metabolic dan penyakit kronis lainnya
- Sedang hamil atau menyusui
- Mengkonsumsi obat-obatan yang menurunkan atau meningkatkan berat badan
- Memiliki kondisi psikologis yang mengganggu seperti depresi atau kecemasan.

3.6. Bahan dan Cara Kerja Penelitian

3.6.1 Pemeriksaan data dasar dan Persentase Lemak Tubuh

- Kuesioner untuk mengetahui data dasar dengan isian berupa: jenis kelamin, usia, status pernikahan, pendidikan
- Pemeriksaan berat badan, tingi badan, persentase lemak tubuh menggunakan timbangan BIA.

3.6.2 Pemeriksaan MC4R Genotyping

Tahapan Pengumpulan Data

3 ml darah di ambil dan dikumpulkan untuk pemeriksaan isolasi DNA genomic menggunakan gSYNCTMDNA Extraction Kit (Geneaid).

Amplifikasi DNA dengan Polymerase Chain Reaction (PCR)

Polymerase Chain Reaction (PCR) dilakukan dalam volume 20 µl, masing-masing reaksi mengandung 2 µl produk DNA, 2 µl 10xbuffer, 1,6 µl dNTP, 0,2 µl Taq DNA polymerase, 0,8 µ forward primer, 0,8 µ reverse primer, dan 12,6 µl Double Distilled Water (DDW). Kondisi PCR adalah 5 menit pada suhu 94˚C untuk pra-denaturasi dan 35 siklus yaitu 30 detik pada suhu 94˚C untuk denaturasi, 30 detik pada suhu 58˚C untuk annealing, 30 detik pada suhu 72˚C untuk ekstensi, dan 10 menit pada suhu 72˚C untuk ekstensi akhir dengan menggunakan sistem PCR

Parkin Elmer Thermal Cycler PCR. Produk PCR divisualisasikan dengan gel agarosa standar 1,5% yang diwarnai dengan etidium bromida.

Genotyping dengan PCR-RFLP

SNP g.1133 C>G yang diidentifikasi oleh Seong etal (2012) dikonfirmasi berdasarkan elektroforegram hasil sekuensing oleh PT Genetics Science Indonesia dengan primer yang sama untuk PCR pada sapi Peranakan Ongole (PO) Kebumen. Hasil sekuen dianalisis dengan program BioEdit ver. 7.00 (Tom Hall, Ibis Therapeutics, California, USA). SNP g.1133 C>G digunakan untuk genotyping dengan metode PCR restriction fragment length polymorphism (PCRRFLP) dengan enzim restriksi HpyCH4IV. PCR-RFLP dilakukan dalam volume reaksi 20 μL dengan sekitar 15 μL produk PCR, 2 μL 10xbuffer, 0,5 μL enzim restriksi dan 2,8 μL DDW. Produk yang dicerna dijalankan pada gel agarosa 4%.

Metode Analisis hasil PCR

Analisis data akan menggunakan uji t test apabila persebaran data normal, apabila tidak normal maka akan menggunakan uji Mann Withney. MC4R genotyping akan dibandingkan hasilnya antara IMT normal dan IMT overweight/ obese. Analisis hasil yang diperoleh menggunakan *GraphPad* yang didapat dari Supplier perangkat lunak. Standar signifikan untuk perhitungan statistik adalah nilai $p < 0.05$.

3.7 Metode Analisis

1. *Editing,* yaitu memeriksa kebenaran data yang diperlukan
2. *Coding,* yaitu mengubah data berbentuk kalimat atau huruf menjadi data angka atau bilangan.
3. *Data entry,* yaitu memasukkan data, yakni hasil pemeriksaan dan pengukuran subjek penelitian yang telah di-*coding,* dimasukan ke dalam program komputer.
4. *Cleaning,* yaitu apabila semua data dari responden telah selesai dimasukkan, maka perlu dicek kembali untuk melihat kemungkinan-kemungkinan adanya kesalahan-kesalahan kode, ketidaklengkapan, dan sebagainya, kemudian dilakukan koreksi.

Analisis yang dilakukan selanjutnya bertujuan untuk mendiskripsikan variable-variabel dependen dan independen sehingga dapat membantu analisis selanjutnya secara lebih mendalam. Selain itu, analisis secara deskriptif ini juga digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian. Analisis data untuk melihat

gambaran proporsi masing- masing variabel yang akan disajikan secara deskriptif dapat diuraikan menjadi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data yang berskala numerik seperti umur pasien dipresentasikan dengan rerata, standard deviasi, median dan *range*. Kemudian untuk data karakteristik sampel berupa data kategorik seperti jenis kelamin pasien maka diberikan koding dan dipresentasikan sebagai distribusi frekuensi dan persentase. (Madiyono et al, 2013).

Analisis yang dilakukan harus sesuai dengan jenis masalah penelitian dan data yang digunakan. Sebelum dilakukan uji statistika data numerik tersebut, pertama dinilai dengan uji normalitas dengan menggunakan *Shapiro-Wilk test* apabila data kurang dari 50. Bila data lebih dari 50, akan menggunakan *Kolmogorov Smirnov* untuk menguji apakah data berdistribusi normal atau tidak normal. Selanjutnya analisis statistik sesuai tujuan penelitian dan hipotesis.

Uji kemaknaan untuk membandingkan karakteristik dua kelompok penelitian digunakan uji t tidak berpasangan jika data berdistribusi normal dan uji *Mann Whitney* jika data tidak berdistribusi normal. Analisis statistik untuk data kategorik diuji dengan uji *chi-square* apabila syarat *Chi-Square* terpenuhi apabila tidak terpenuhi maka digunakan uji *Exact Fisher* untuk tabel 2 x 2 dan *Kolmogorov Smirnov* untuk tabel selain 2 x 2. Syarat *Chi Square* adalah tidak ada nilai *expected value* yang kurang dari 5 sebanyak 20% dari tabel. Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p,* apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program SPSS versi 24.0 *for Windows*. Setelah analisis bivariat, maka dilanjutkan dengan analisis untuk mengetahui pengaruh atau hubungan antara beberapa variabel bebas terhadap variabel terikat maka analisis dilakukan untuk mencari faktor risiko (analisis multivariate) yang paling berpengaruh.

Analisis data multivariat untuk menentukan hubungan antara variabel independen yaitu analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan variabel dependent dengan menggunakan analisis regresi logistik Biner karena variabel terikatnya nominal biner. Variabel bebas yang dimasukkan dalam model regresi logistik adalah variabel bebas yang pada analisis bivariate memiliki nilai p *value* kurang dari 0,25. Adapun kriteria kemaknaan yang digunakan adalah nilai *p,* apabila $p \leq 0,05$ signifikan atau bermakna secara statistika, dan $p > 0,05$ tidak signifikan atau tidak bermakna secara statistik. Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus kemudian diolah melalui program SPSS versi 24.0 *for Windows.*

3.8 Indikator Capaian Penelitian

ASPEK		CHECKLIST
SKALA UNGGULAN	Skala Internasioal	
	Skala Nasional	v
	Skala Lokal	
TOPIK/TEMA RISET	Top Down	
	Semi Top Down	
	Bottom Up	v
SKEMA PENDANAAN	Block Grant	
	Kompetitif	
PELAKSANA RISET	Pusat Penelitian	
	Individu	
	Riset Group	v
SUMBER DANA	Dana Desentralisasi	v
	DP2M (30%)	
	Mandiri PT	
	Kerjasama Luar negeri	

BAB 4. JADWAL PENELITIAN

Tahapan Kegiatan			Waktu Dalam Bulan										
			2024										
			Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Agus	Sep	Okt	Nov	Des	Jan
A	**Perencanaan**												
	1	Pembuatan Proposal											
	2	Pengajuan Proposal											
B	**Pelaksanaan**												
	1	Pengumpulan Data											
	2	Pengolahan Data											
	3	Pembuatan Laporan											
C	**Pelaporan Hasil**												
	1	Penulisan Manuscript											
	2	Pembuatan Laporan Akhir											

BAB 5. RENCANA ANGGARAN BIAYA (RAB)

No	Komponen	Total
I.	**Biaya Langsung**	
A	Tenaga Ahli dan Tenaga Penunjang	0
B.1	Biaya bahan habis, peralatan, sewa peralatan	0
B.2	Perjalanan dan transport lokal	0
	Sub Total	0
II.	**Biaya Tidak Langsung**	
A	Laporan, Seminar, dan Publikasi	0
B	Forum Group Disscusion	0
	Sub Total	0
	TOTAL	**0**

DAFTAR PUSTAKA

Abildgaard, J., Ploug, T., Al-Saoudi, E., Wagner, T., Thomsen, C., Ewertsen, C., Bzorek, M., Pedersen, B. K., Pedersen, A. T., & Lindegaard, B. (2021). Changes in abdominal subcutaneous adipose tissue phenotype following menopause is associated with increased visceral fat mass. *Scientific Reports*, *11*(1), 14750.

Adamska-Patruno, E., Bauer, W., Bielska, D., Fiedorczuk, J., Moroz, M., Krasowska, U., Czajkowski, P., Wielogorska, M., Maliszewska, K., & Puckowska, S. (2021). An association between diet and MC4R genetic polymorphism, in relation to obesity and metabolic parameters—A cross sectional population-based study. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(21), 12044.

Bansal, S., Vachher, M., Arora, T., Kumar, B., & Burman, A. (2023). Visceral fat: A key mediator of NAFLD development and progression. *Human Nutrition & Metabolism*, *33*, 200210.

Bayhaghi, G., Karim, Z., & Silva, J. (2024). Assessing MC4R Gene Variants and Body Composition in a Heterogenic Population. *Journal of Nutrition Education and Behavior*, *56*(8), S5.

Bennouar, S., Cherif, A. B., Hani, H. M., Kerrouche, A., & Abdi, S. (2023). Prediction of body fat percentage: Development and validation of new anthropometric equations. *Clinical Nutrition ESPEN*, *57*, 510–518.

Bernard, A., Naharros, I. O., Yue, X., Mifsud, F., Blake, A., Bourgain-Guglielmetti, F., Ciprin, J., Zhang, S., McDaid, E., & Kim, K. (2023a). MRAP2 regulates energy homeostasis by promoting primary cilia localization of MC4R. *JCI Insight*, *8*(2), e155900.

Bernard, A., Naharros, I. O., Yue, X., Mifsud, F., Blake, A., Bourgain-Guglielmetti, F., Ciprin, J., Zhang, S., McDaid, E., & Kim, K. (2023b). MRAP2 regulates energy homeostasis by promoting primary cilia localization of MC4R. *JCI Insight*, *8*(2), e155900.

Bryl, E., Szcześniewska, P., Dutkiewicz, A., Słopień, A., Dmitrzak-Węglarz, M., & Hanć, T. (2023). FTO and MC4R polymorphisms, and selected pre-, peri-and postnatal factors as determinants of body mass index and fatness in children: A thorough analysis of the associations. *Journal of Physiological Anthropology*, *42*(1), 29.

Castro, G. V., Latorre, A. F. S., Korndorfer, F. P., de Carlos Back, L. K., & Lofgren, S. E. (2021). The impact of variants in four genes: MC4R, FTO, PPARG and PPARGC1A in overweight and obesity in a large sample of the Brazilian population. *Biochemical Genetics*, *59*(6), 1666–1679.

Chermon, D., & Birk, R. (2023a). Predisposition of the Common MC4R rs17782313 Female Carriers to Elevated Obesity and Interaction with Eating Habits. *Genes*, *14*(11), 1996.

Chermon, D., & Birk, R. (2023b). Predisposition of the Common MC4R rs17782313 Female Carriers to Elevated Obesity and Interaction with Eating Habits. *Genes*, *14*(11), 1996.

Garnsey, M. R., Smith, A. C., Polivkova, J., Arons, A. L., Bai, G., Blakemore, C., Boehm, M., Buzon, L. M., Campion, S. N., & Cerny, M. (2023). Discovery of the potent and selective MC4R antagonist PF-07258669 for the potential treatment of appetite loss. *Journal of Medicinal Chemistry*, *66*(5), 3195–3211.

Kelly, A. S., Armstrong, S. C., Michalsky, M. P., & Fox, C. K. (2024). Obesity in adolescents: A review. *JAMA*, *332*(9), 738–748.

Koliaki, C., Dalamaga, M., & Liatis, S. (2023). Update on the obesity epidemic: After the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten? *Current Obesity Reports*, *12*(4), 514–527.

Lam, T. M., Vaartjes, I., Grobbee, D. E., Karssenberg, D., & Lakerveld, J. (2021). Associations between the built environment and obesity: An umbrella review. *International Journal of Health Geographics*, *20*, 1–24.

Li, S., Li, S., Ding, J., & Zhou, W. (2022). Visceral fat area and body fat percentage measured by bioelectrical impedance analysis correlate with glycometabolism. *BMC Endocrine Disorders*, *22*(1), 231.

Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 706978.

Liu, Z., & Hruby, V. J. (2022). MC4R biased signalling and the conformational basis of biological function selections. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, *26*(15), 4125–4136.

Lustig, R. H., Collier, D., Kassotis, C., Roepke, T. A., Kim, M. J., Blanc, E., Barouki, R., Bansal, A., Cave, M. C., & Chatterjee, S. (2022). Obesity I: Overview and molecular and biochemical mechanisms. *Biochemical Pharmacology*, *199*, 115012.

Moeng-Mahlangu, L., Monyeki, M. A., Reilly, J. J., & Kruger, H. S. (2022). Comparison of Several Prediction Equations Using Skinfold Thickness for Estimating Percentage Body Fat vs. Body Fat Percentage Determined by BIA in 6–8-Year-Old South African Children: The BC–IT Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(21), 14531.

Mohajan, D., & Mohajan, H. K. (2023). Body mass index (BMI) is a popular anthropometric tool to measure obesity among adults. *Journal of Innovations in Medical Research*, *2*(4), 25–33.

Mohammadhasani, K., Fard, M. V., Yadegari, M., Barati, M., Bahari, H., Nattagh-Eshtivani, E., & Rashidmayvan, M. (2024). A healthy dietary pattern may have a protective effect against cardiovascular disease through its interaction with the Mc4r gene polymorphism. *Clinical Nutrition Research*, *13*(3), 214.

Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and obesity: Role and clinical implication. *Frontiers in Endocrinology*, *12*, 585887.

Perez-Luque, E., Daza-Hernandez, E. S., Figueroa-Vega, N., Cardona-Alvarado, M. I., Muñoz-Montes, N., & Martinez-Cordero, C. (2024). Interaction effects of FTO and MC4R polymorphisms on total body weight loss, post-surgery weight, and post-body mass index after bariatric surgery. *Genes*, *15*(4), 391.

Rodríguez Rondón, A. V., Welling, M. S., van den Akker, E. L., van Rossum, E. F., Boon, E. M., van Haelst, M. M., Delhanty, P. J., & Visser, J. A. (2024a). MC4R variants modulate α-MSH and setmelanotide induced cellular signaling at multiple levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *109*(10), 2452–2466.

Rodríguez Rondón, A. V., Welling, M. S., van den Akker, E. L., van Rossum, E. F., Boon, E. M., van Haelst, M. M., Delhanty, P. J., & Visser, J. A. (2024b). MC4R variants modulate α-MSH and setmelanotide induced cellular signaling at multiple levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *109*(10), 2452–2466.

Sarma, S., Sockalingam, S., & Dash, S. (2021). Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *23*, 3–16.

Szywacz, W., Mielcarska, S., Poręba, M., Macionga, A., Stopińska, K., Szweda-Gandor, N., & Grzeszczak, W. (2021). MC4R polymorphism in rs17782313 influences on insulin resistance. *Medical Research Journal*, *6*(2), 94–98.

Wei, R., Li, D., Jia, S., Chen, Y., & Wang, J. (2023). MC4R in central and peripheral systems. *Advanced Biology*, *7*(9), 2300035.

Yin, D., Li, Y., Liao, X., Tian, D., Xu, Y., Zhou, C., Liu, J., Li, S., Zhou, J., & Nie, Y. (2023). FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *British Journal of Nutrition*, *130*(10), 1657–1664.

Zarei, M., Shiraseb, F., Mirzababaei, A., & Mirzaei, K. (2022). The interaction between Alternative Healthy Eating Index and MC4R rs17782313 gene variants on central and general obesity indices in women: A cross-sectional study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *35*(4), 634–650.