HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *LEPTIN RECEPTOR* (LEPR) DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan

Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Angela Excellcia Larasaty Susetyo

NIM : 030002200024

MODUL METODELOGI PENELITIAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JUNI 2025

Bidang Ilmu: Biomedik Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *LEPTIN RECEPTOR* (*LEPR)* DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Angela Excellcia Larasaty Susetyo
030002200024

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JUNI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *LEPTIN RECEPTOR* (LEPR) DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

Nama Mahasiswa : Angela Excellcia Larasaty Susetyo

NIM : 030002200024

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, Tanggal 30 Juni 2025

Pembimbing

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

NIK : 2903/USAKTI

PENGESAHAN SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *LEPTIN RECEPTOR* (LEPR) DENGAN SINDROM METABOLIK PADA USIA DEWASA

Angela Excellcia Larasaty Susetyo

030002200024

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

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Senin, 30 Juni 2025

Ketua Penguji
Nama : Dr. dr. Yenny, Sp.FK
NIK : 2613/USAKTI ……..……...

Anggota Penguji 1
Nama : dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D
NIK : 2903/USAKTI ……..……

Anggota Penguji 2
Nama : dr. Joice Viladelvia Kalumpiu, Sp.FK
NIK : 3099/USAKTI ……..……

Jakarta, 30 Juni 2025
Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Dr.dr.Yenny,Sp.FK.
NIK : 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Angela Excellcia Larasaty Susetyo
NIM	: 030002200024
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Telaga Golf Cluster Belanda Blok: E16A No.8, Sawangan, Depok, Jawa Barat
Telepon / mobile	: 081289542446
E-mail	: 030002200024@std.trisakti.ac.id
Judul Skripsi	: Hubungan Polimorfisme Gen *Leptin Receptor* (LEPR) 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,13 Juni 2025

Angela Excellcia Larasaty Susetyo
030002200024

KATA PENGANTAR

Dengan mengucap puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat, berkat, dan karunia-Nya sehingga penulis dapat meyelesaikan skripsi ini dengan Judul "Hubungan Polimorfisme Gen Leptin Receptor (LEPR) dengan Sindrom Metabolik Pada Usia Dewasa", sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak mungkin selesai tanpa adanya bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak selama penyusunan skripsi ini. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih setulus-tulusnya kepada:

1. Dr. dr. Yenny, Sp.FK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.
2. dr. Monica Dwi Hartanti, M.Biomed, Ph.D selaku dosen pembimbing penulis, terima kasih atas segala bimbingan, arahan, serta saran yang diberikan kepada penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
3. Ayah Ir. Benedictus Budi Susetyo, M.Sc, Mama Theresia Setyo Rini, Adik Gregorius Pascal serta keluarga besar penulis yang senantiasa memberikan dukungan penuh dalam penyusunan skripsi ini sehingga dapat terselesaikan tepat waktu.
4. Brownie sebagai hewan peliharaan kesayangan penulis yang selalu menghibur sewaktu merasa lelah dalam penyusunan skripsi.
5. Teman-teman dan semua pihak yang telah berkontibusi selama penyusunan skripsi hingga dapat diselesaikan.

Jakarta, 13 Juni 2025

Peneliti

Angela Excellcia Larasaty Susetyo

NIM. 030002200024

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 LAMPIRAN x
DAFTAR ARTI SINGKATAN xi
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
1.3.3 Hipotesis 3
1.4 Manfaat 3
1.4.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.4.2 Bagi profesi/institusi 3
1.4.3 Bagi masyarakat 3
BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan pustaka 4
2.1.1 Sindrom metabolik 4
2.1.1.1 Definisi sindrom metabolik 4
2.1.1.2 Patofisiologi sindrom metabolik 4
2.1.1.3 Kriteria diagnosis sindrom metabolik 6
2.1.2 Leptin 8
2.1.2.1 Definisi leptin 8
2.1.2.2 Resistensi leptin 8
2.1.3 *Leptin receptor* (LEPR) 9
2.1.3.1 Definisi *leptin receptor* (LEPR) 9
2.1.3.2 Kerja *leptin receptor* (LEPR) 9
2.1.4 Polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) 10
2.1.4.1 Definisi polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) 10
2.1.5 Usia dewasa 10
2.1.5.1 Usia dewasa kaitannya dengan sindrom metabolik 10
2.2 Ringkasan pustaka 12
2.3 Kerangka teori 13
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 14
3.1 Kerangka konsep 14
3.2 Variabel penelitian 14
3.2.1 Variabel bebas 14

3.2.2 Variabel tergantung 14
3.3 Definisi operasional 15
BAB IV METODE PENELITIAN 16
4.1 Desain penelitian 16
4.2 Lokasi dan waktu penelitian 16
4.3 Populasi dan subjek penelitian 16
4.3.1 Populasi 16
4.3.2 Subjek penelitian 16
4.3.3 Besar sampel penelitian 17
4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian 18
4.4.1 Bahan 18
4.4.2 Instrumen 19
4.5 Cara penelitian 19
4.6 Analisis data 21
4.6.1 Analisis data univariat 21
4.6.2 Analisis data bivariat 21
4.7 Alur kerja 22
4.8 Etika penelitian 22
4.9 Penjadwalan penelitian 23
DAFTAR PUSTAKA 24
LAMPIRAN 27

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria diagnosis NCEP ATP III..... 7
Tabel 2. Ringkasan pustaka..... 12
Tabel 3. Definisi operasional..... 15
Tabel 4. Penjadwalan penelitian..... 23

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi sindrom metabolik [15] 5
Gambar 2. Kerangka teori hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik 13
Gambar 3. Kerangka konsep hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik 14
Gambar 4. Alur kerja hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik 22

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Distribusi karakteristik subjek studi 27
Lampiran 2. Data variasi genotip polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR)..... 27
Lampiran 3. Hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik..... 28
Lampiran 4. Biaya penelitian 28

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ADA	: *American Diabetes Association*
AHA	: *American Hearth Association*
ATP III	: *Adult Treatment Panel III*
FFA	: *Free Fatty Acid*
GLUT-4	: *Glucose Transporter Type 4*
HDL	: *High Density Lipoprotein*
IDF	: *International Diabetic Federation*
JAK	: *Janus Kinase*
LDL	: *Low Density Lipoprotein*
LEPR	: *Leptin Receptor*
LOX-1	: *Oxidazed Low Density Lipoprotein-1*
NCEP	: *National Cholesterol Education Program*
NHLBI	: *National Heart, Lung, and Blood Institute*
RAA	: *Renin Agiotensin Aldosterone*
ROS	: *Reactive Oxygen Species*
SNP	: *Single Nucleotide Polymorphism*
sOB-R	: *Soluble Leptin Receptor*
STAT	: *Signal Transducers and Activation of Transcription*
TG	: Trigliserida

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Sindrom metabolik merupakan salah satu masalah kesehatan yang terdapat di Indonesia. Pada tahun 2019 prevalensi sindrom metabolik di Indonesia sebesar 21.66% dengan rasio tertinggi ditemukan di Provinsi DKI Jakarta, Nusa Tenggara Barat, dan Sumatera Barat.[1] Pada penelitian lanjutan dari RISKESDAS 2013 di tahun 2015 didapatkan prevalensi sindrom metabolik usia 18-64 tahun pada pria 18,3% dan pada wanita 26,6%.[2] Selain itu, prevalensi sindrom metabolik berdasarkan usia dan jenis kelamin dari penelitian pada tahun 2020 menunjukkan pada usia 45-65 tahun 28% penderita adalah laki-laki dan 46% penderita adalah perempuan.[3]

Sindrom metabolik didefinisikan dengan tiga atau lebih gejala yang berkaitan dengan abnormalitas metabolik.[4] Abnormalitas tersebut meliputi hiperglikemi, hipertensi, hipertrigliserida, HDL rendah, dan obesitas abdomen.[4] Kejadian sindrom metabolik di dunia pada tahun 2022 tercatat 2.5 milyar orang dewasa (18 tahun ke atas) serta mengalami *overweight* dan 890 jutanya hidup dengan obesitas.[5] Bisa dikatakan bahwa obesitas memiliki peran sebagai pemicu utama di jalur-jalur yang terlibat dalam perjalanan pembentukan sindrom metabolik.[6]

Banyaknya jaringan adiposa yang terdapat di tubuh seseorang menggambarkan banyaknya leptin di darah orang tersebut.[7] Fungsi leptin di dalam tubuh adalah mengatur keseimbangan asupan makanan dan energi yang keluar dari tubuh.[8] Kadar leptin menurun ketika puasa atau pembatasan pengeluaran energi serta meningkat ketika makan dan makan berlebihan.[8] Obesitas sering dikaitkan dengan resistensi leptin.[8] Karena berkaitan dengan obesitas, resistensi leptin bisa berkaitan dengan sindrom metabolik. Resistensi leptin disebabkan oleh kurang optimalnya ikatan leptin dengan reseptornya.

Untuk bisa bekerja, leptin harus menduduki *leptin receptor* (LEPR) di hipotalamus.[9] Fungsi dari *leptin receptor* (LEPR) adalah menerima dan

mentransmisi sinyal dari hormon leptin.[10] *Leptin receptor* (LEPR) tersebar dibeberapa tempat seperti jaringan saraf, hati, pankreas, jantung, dan usus.[9] Pengkodean gen *leptin receptor* (LEPR) adalah salah satu faktor penting yang berkontribusi dalam penyebab dan progresivitas sindrom metabolik.[11] Hal ini sejalan dengan hipotesis varian genetik *leptin receptor* (LEPR) yang bisa mengatur fungsi reseptor itu sendiri dan dapat memodifikasi pengembangan risiko di tingkat fenotip.[11]

Polimorfisme adalah salah satu bentuk varian genetik. Polimorfisme *leptin receptor* (LEPR) sudah banyak diteliti hubungannya dengan sindrom metabolik. Dari penelitian di India dikatakan bahwa polimorfisme *leptin receptor* dengan SNP rs1137100 berhubungan dengan sindrom metabolik. Tetapi penelitian di Kyrgyztan mengatakan bahwa polimorfisme *leptin receptor* dengan SNP yang sama tidak cukup berhubungan dengan sindrom metabolik. Karena perbedaan hasil penelitian tersebut, penelitian ini ingin melihat apakah terdapat hubungan antara polimorfisme *leptin receptor* (LEPR) dan sindrom metabolik pada usia dewasa.

1.2 Perumusan masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, dapat dirumuskan permasalahan penelitian sebagai berikut :

- Apakah terdapat hubungan antara polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik pada dewasa?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

- Menurunkan prevalensi sindrom metabolik dengan menganalisa polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) pada dewasa.

1.3.2 Tujuan khusus

- Untuk mengidentifikasikan hubungan karakteristik sosiodemografi dengan sindrom metabolik.

- Untuk menentukan hubungan polimorfisme gen leptin receptor (LEPR) pada individu dengan dan tanpa sindrom metabolik.

1.3.3 Hipotesis

- Terdapat hubungan antara karakteristik sosiodemografi dengan sindrom metabolik.
- Terdapat hubungan antara polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) pada individu dengan dan tanpa sindrom metabolik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Diharapkan penelitian ini dapat memperkaya ilmu terkait hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik pada dewasa muda.

1.4.2 Bagi profesi/institusi

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan tentang polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dan hubungannya dengan sindrom metabolik yang mungkin akan menentukan tindakan dan terapi pasien kedepannya.

1.4.3 Bagi masyarakat

Diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan kesadaran masyarakan akan sindrom metabolik dan mulai membiasakan dengan pola hidup sehat serta rajin mengontrol marker abnormalitas pada sindrom metabolik.

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

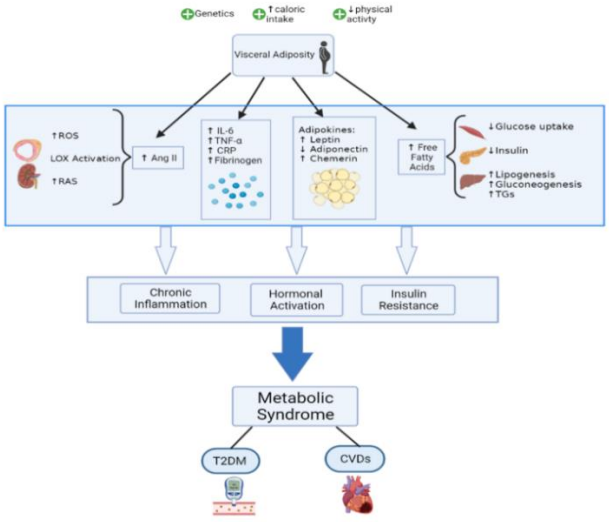
2.1.1 Sindrom metabolik

2.1.1.1 Definisi sindrom metabolik

Sindrom metabolik didefinisikan sebagai kumpulan gejala yang terlibat dalam proses terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular karena adanya resistensi dari insulin. Terdapat enam indikator yang digunakan untuk menegakkan diagnosis sindrom metabolik, yaitu : lingkar pinggang, kadar glukosa darah puasa, kadar trigliserid, kadar HDL, kadar kolesterol, dan tekanan darah.[12] Diagnosis yang tepat untuk pasien sangatlah penting untuk menentukan tatalaksana dan memodifikasi gaya hidup serta faktor risiko.[13]

2.1.1.2 Patofisiologi sindrom metabolik

Patofisiologi sindrom metabolik mencakup beberapa mekanisme kompleks yang belum sepenuhnya pasti, beberapa elemen dari sindrom metabolik masih menjadi perdebatan.[14] Obesitas abdominal terbukti memiliki peran penting dalam aktivasi inflamasi kronis, neurohormonal, dan resistensi insulin yang memegang peran penting dari perjalanan sindrom metabolik menjadi diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular.[13]



Gambar 1. Patofisiologi sindrom metabolik [15]

Insulin adalah hormon yang disekresikan oleh sel beta pankreas yang merespon ketika keadaan gula di dalam darah tinggi. Selain itu, insulin bekerja dengan meningkatkan *uptake* glukosa di hati, otot, dan jaringan adiposa serta menghambat lipolisis dan *gluconeogenesis*. Ketika terjadi resistensi insulin, penghambat lipolisis yang dimiliki insulin terganggu. Hasilnya, sirkulasi dari *free fatty acids* (FFA) meningkat dan menyebabkan perburukan dari resistensi insulin yang membuat sinyal insulin di berbagai organ berubah. Di otot, FFA membuat reseptor GLUT-4 berkurang yang membuat *uptake* glukosa berkurang. Disaat yang bersamaan, FFA di hati meningkatkan *gluconeogenesis* dan lipogenesis. Hasil akhirnya terjadi hiperinsulinemia untuk mempertahankan kadar gula darah normal. Namun, kompensasi tersebut gagal menyebabkan kadar insulin menurun yang diperparah dengan efek toksik FFA di sel beta pankreas. FFA juga menyebabkan sintesis trigliserid dan produksi *apolipoprotein B* yang mengandung *low density lipoprotein* (LDL) di hati. Meningkatnya LDL dan berkurangnya *high density lipoprotein* (HDL) adalah efek tidak langsung dari resistensi insulin karena perubahan metabolisme lipid. [12]

Adipokines yang dihasilkan dari jaringan adiposa telah terbukti memiliki hubungan dengan sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular. Leptin adalah adipokine yang mengkontrol homeostasis energi dalam tubuh yang diatur di

hipothalamus. Obesitas berasosiasi dengan meningkatnya kadar leptin dan tingginya kadar leptin berkorelasi dengan meningkatnya risiko kardiovaskular. Adiponektin adalah adipokin yang bersifat anti-inflamasi dan anti-atherogenik. Fungsinya menurunkan reaktifitas pembuluh darah, proliferasi otot polos, dan meningkatkan stabilitas plak. Adiponektin diketahui sebagai faktor protektif yang mencegah perkembangan penyakit diabetes, hipertensi, dan infark miokardial. Massa jaringan adiposa (obesitas abdominal) berhubungan dengan leptin tetapi berlawanan dengan adiponektin. Kedua faktor ini (leptin dan adipokines) diketahui dapat meningkatkan instabilitas plak, proliferasi otot polos, dan reaktifitas vaskular, yang artinya faktor tersebut meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. Selain itu, aktivasi dari sistem renin-angiotensin (RAS) juga berkontribusi dalam jalur neurohormonal. Angiotensin II dihasilkan oleh jaringan adiposa, obesitas dan resistensi insulin. Angiotensin II mengaktivasi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS). ROS memicu banyak efek termasuk oksidasi dari LDL, kerusakan endotel, agregasi platelet, dan ekspresi *oxidazed low density lipoprotein-1* (LOX-1). Hal ini tersebut menginisiasi terjadinya inflamasi, kerusakan endotelial, dan proliferasi fibroblas yang berkontribusi dalam perjalanan penyakit hipertensi, diabetes, hipertrofi kardiak, dan penyakit kardiovaskular.[16]

Selain itu, inflamasi juga memiliki hubungan patogenik dengan obesitas dan sindrom metabolik melalui aktivasi sistem imun. Meningkatnya sel imun seperti makrofag dan protein fase akut, seperti *C-reactive protein* di jaringan adiposa; memodulasi produksi sitokin sehingga terjadi proses pro-inflamasi dan tanpa disadari telah terjadi inflamasi tingkat rendah. Inflamasi tingkat rendah berhubungan dengan gangguan metabolisme, khususnya kerusakan dan gangguan metabolisme insulin di jaringan perifer.[15]

2.1.1.3 Kriteria diagnosis sindrom metabolik

Pada tahun 2001 *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) membuat kriteria diagnosis sederhana berdasarkan pemeriksaan rutin meliputi lingkar pinggang, trigliserid, HDL, tekanan darah, dan kadar gula darah puasa. Jika 3 dari 5 kriteria tersebut dipenuhi, maka dapat

didiagnosis sindrom metabolik. Kriteria ATP III telah banyak digunakan untuk kepentingan diagnosis dan studi. Sampai saat ini kriteria ATP III masih terus digunakan karena memiliki banyak kelebihan sehingga *American Hearth Association* (AHA) dan *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI) menyatakan kriteria ATP III valid digunakan dan hanya ditambahkan beberapa point minor. Modifikasi tersebut antara lain menurunkan batas atas nilai lingkar pinggang terhadap orang atau kelompok etnis tertentu yang mudah mengalami resistensi insulin; memperbolehkan trigliserid, kadar HDL, dan tekanan darah dalam keadaan abnormal ketika seseorang dalam pengobatan. Dari faktor tersebut memperjelas bahwa tekanan darah tinggi adalah hasil pengukuran sistol dan diastol diatas batas normal dan mengurangi batas atas gula darah puasa dari ≥110 mg/dL ke ≥100 mg/dL sesuai dengan *American Diabetes Association* (ADA).[17]

Selain kriteria yang dimiliki oleh NCEP, *International Diabetes Federation* (IDF) juga mengusulkan kriteria untuk mendiagnosis sindrom metabolik. Perbedaannya dengan ATP III adalah membedakan nilai batas lingkar pinggang berdasarkan etnis. Hal ini berhubungan dengan sindrom metabolik dan populasi tertentu.

Tabel 1. Kriteria diagnosis NCEP ATP III

Ukuran lingkar pinggang	≥ 102 cm (≥ 40 inch) untuk laki-laki ≥ 88cm (≥ 35 inch) untuk perempuan
Kadar trigliserida	≥ 159 mg/dl (1,7 mmol/L)
Kadar HDL	< 40 mg/dL (1,03 mmol/L) untuk laki-laki < 50 mg/dL (1,3 mmol/L) untuk wanita
Tekanan darah	≥ 130 mmHg sistolik ≥ 85 mmHg diastolik
Kadar gula darah puasa	≥ 100 mg/dL

Maka, AHA dan NHLBI memperbaharui kriteria diagnosis dengan mempertahankan lingkar pinggang untuk orang Amerika dan memperkecil batas atas untuk individu yang rentan mengalami resistensi insulin, terutama orang Asia-Amerika. [17]

2.1.2 Leptin

2.1.2.1 Definisi leptin

Leptin adalah hormon berukuran 16 kDa yang diproduksi terutama oleh jaringan adiposa. Setelah dihasilkan, leptin dilepaskan ke dalam pembuluh darah dan bersirkulasi mengantur homeostasis energi.[18] Leptin dapat memasuki area sistem saraf pusat dengan transporternya yang ada di sawar darah otak untuk menjalankan fungsinya.[19] Dalam mengatur homeostasis, leptin bekerja dengan mencegah aktivasi jalur neural oleh stimulan nafsu makan yang disebut orexigenik dan sebaliknya untuk mengurangi asupan energi, leptin akan mengaktivasi jalur yang ditargetkan oleh anorexigenik untuk menekan nafsu makan.[8]

2.1.2.2 Resistensi leptin

Resistensi leptin adalah ketidakmampuan leptin untuk memenuhi fungsinya. Resistensi leptin berkaitan dengan obesitas. Meningkatnya jaringan adiposa berasosiasi dengan *feedback* positif untuk memproduksi leptin dan sirkulasinya ke dalam pembuluh darah. Peningkatan kadar leptin ini seharusnya mengurangi nafsu makan dan meningkatkan pengeluaran energi.[18,20] Keadaan yang terjadi malah sebaliknya, kadar leptin yang bersirkulasi di aliran darah meningkat tetapi nafsu makan tidak menurun. Hal ini berhubungan dengan leptin yang harus melewati sawar darah otak untuk mencapai transporternya dan bekerja di hipothalamus.[19,20] Karena jumlah leptin yang meningkat dan reseptornya terbatas, leptin tidak dapat bekerja dan timbulah resistensi leptin. Selain itu, masih banyak mekanisme molekular dan genetik yang membuat terjadinya resistensi leptin.[19] Hubungan obesitas dengan resistensi leptin sama halnya seperti resistensi insulin pada pasien diabetes mellitus tipe 2.[18]

2.1.3 *Leptin receptor* (LEPR)

2.1.3.1 Definisi *leptin receptor* (LEPR)

Leptin receptor atau biasa juga disebut ob receptor adalah tempat perlekatan leptin sehingga dapat berkerja sesuai fungsinya. *Leptin receptor* (LEPR) terletak pada permukaan membran dan termasuk keluarga *cytokine receptor* kelas I.[21] Reseptor leptin utama yang terletak di pembuluh darah manusia adalah *soluble leptin receptor* (sOB-R). Oleh karena itu, sOB-R dapat mengatur bioavaibilitas dan efek selular yang dihasilkan leptin. LEPR memiliki satu bagian yang berhubungan erat dengan domain transmembran. Hal ini memiliki kesamaan dengan gp130 receptor, GCSF receptor, dan LIF receptor karena itu LEPR termasuk kedalam keluarga *cytokine receptor* kelas I.[22]

2.1.3.2 Kerja *leptin receptor* (LEPR)

Leptin receptor terdapat dibeberapa jaringan, dengan tempat tertingginya berada di nukleus hipotalamus seperti nukleus arkuata, nukleus dorsomedial, nukleus ventromedial, dann nukleus premammilary. Tempat lain yang dapat ditemukan keberadaan leptin receptor adalah batang otak tepatnya di nukleus traktus solitarius, dorsal motor neuron dari nervus vagus, dan hippocampus.[8] Jalur utama yang digunakan leptin untuk mengontrol homeostasis tubuh adalah melalui jalur persinyalan janus kinase (JAK) dan *signal transducers and activation of transcription* (STAT).[23] Kaskade sinyal dimulai dari aktivasi tyrosin kinase dari keluarga jak kinase (JAK2). JAK2 menstimulasi fosforilasi domain intraselular (Tyr985, Tyr1077,Tyr1138) dan mengaktifkan sinyal untuk sel lain sesuai kebutuhan.[18]

STAT merupakan protein sitoplasmik yang teraktivasi salah satunya oleh leptin. Dalam merespon leptin, JAK2 memfosforilasi Tyr 1138 dan fosforilasi ini terikat ke Scr homology 2 (SH2) domain dari STAT3 untuk membuat STAT3 berfosforilasi.[23] Fosforilasi membuat STAT3 melakukan dimerisasi dan berpindah dari sitoplasma ke nukleus. STAT3 berfungsi sebagai faktor transkripsi yang membantu pembacaan gen dari neuropeptide POMC, AgRP, dan NPY.[18] Dalam hal ini ekspresi dari orexigenik POMC ditingkatkan sedangkan ekspresi dari AgRP

dan NPY sebagai anorexigenik ditekan, sehingga mengurangi keinginan untuk makan dan meningkatkan pengeluaran energi.[24]

2.1.4 Polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR)

2.1.4.1 Definisi polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR)

Polimorfisme gen adalah variasi dalam rangkaian DNA yang muncul pada lebih dari 1% suatu populasi.[25,26] Prevalensi polimorfisme rs1137100 dengan genotip RR (mutan) dari penelitian di Yogyakarta mendapatkan hasil 14%.[27] Jika suatu gen mengalami polimorfisme, ini akan merubah dari ekspresi, struktur, dan aktivitas protein gen tersebut.[24] Contoh umum polimorfisme gen adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP), yaitu perubahan dalam satu basa DNA dan dipercaya dapat ditemukan dalam setiap 1000 basa di tiap genom manusia.[25,26] Beberapa SNP memiliki fungsi yang signifikan terhadap transkripsi gen, stabilitas RNA, dan proses pengkodean protein itu sendiri.[24] Dalam dekade terakhir, penelitian tentang polimorfisme gen ini telah membantu dalam pengobatan dan pencegahan penyakit yang menyesuaikan dengan variabilitas genetik pasien yang menggunakan layanan tersebut.[23,28] Pada polimorfisme rs1137100 gen *leptin receptor* di ekson 4 terjadi pergantian basa adenin (A) menjadi guanin (G) pada kodon ke-109. Hal ini menyebabkan pergantian asam amino lisin menjadi arginin di ekstraseluler reseptor dan menjadi penyebab terganggunya ikatan leptin dengan reseptornya.[29]

2.1.5 Usia dewasa

2.1.5.1 Usia dewasa kaitannya dengan sindrom metabolik

Berdasarkan klasifikasi usia Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, usia dewasa muda dimulai pada usia 18 tahun hingga 59 tahun. Usia dewasa disebut juga usia produktif karena di usia ini individu banyak melakukan aktivitas untuk memenuhi kebutuhan hidupnya. Karena kesibukannya, usia dewasa muda menjadi rentan terkena penyakit termasuk penyakit metabolik. Kerentanan ini disebabkan salah satunya oleh stress karena pekerjaan atau tuntutan lainnya. Stress dapat membuat suatu kebiasaan yaitu makan berlebih atau sering disebut *binge eating* yang menyebabkan meningkatnya *intake* kalori ke dalam tubuh. Terlebih jika

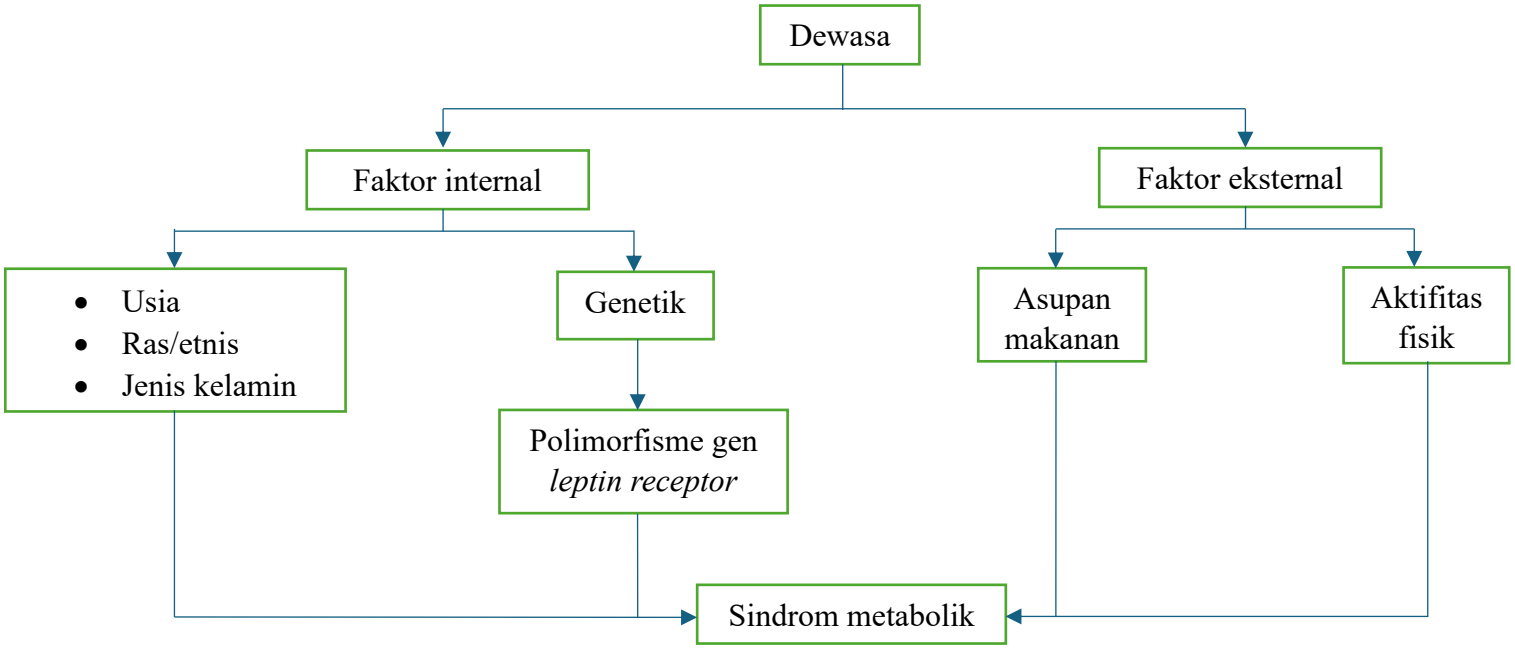
sebelumnya individu ini dikategorikan ke dalam *overweight* maka *binge eating* ini akan lebih sering terjadi dibandingkan individu dengan IMT normal.[30] Jika kebiasaan *binge eating* ini terjadi terus menerus dan tidak diimbangi dengan aktifitas fisik maka akan terjadi penumpukan jaringan adiposa yang ujungnya terjadi patogenesis dari sindrom metabolik.

2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 2. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Hastuti P, *et al*.[27]	Indonesia	*Cross sectional*	110 orang yang dikategorikan menjadi grup I (55 orang dengan obesitas) dan grup II (55 orang sehat sebagai kontrol)	Variabel bebas : *obesity* Variabel tergantung : *polymorphism leptin receptor* (rs1137100 & rs1137101)	Tidak ada	Polimorfisme gen leptin receptor berhubungan dengan obesitas di grup control dan grup obesitas (p value < 0,05)
Parchwani D, *et al*. [11]	India	*Case control*	447 orang yang dikategorikan menjadi grup I (214 orang terkonfirmasi menderita sindrom metabolik) dan grup II (233 orang sehat sebagai kontrol)	Variabel bebas : *metabolic syndrome* Variabel tergantung : *polymorpishm human leptin receptor gene* (rs1137101 & Gln223Arg)	Tidak ada	Polimorfisme gen *leptin receptor* meningkatkan risiko sindrom metabolik (p value < 0,05)
Mirrakhimov E, *et al.*[31]	Kyrgyztan	*Case control*	237 orang yang dikategorikan menjadi grup I (98 orang terkonfirmasi menderita sindrom metabolik) dan grup II (139 orang sehat sebagai kontrol)	Variabel bebas : *insuline resistance and hyperglycemia* Variabel tergantung : *leptin receptor gene* Gln223Arg *polymorphism*	Tidak ada	Polimorfisme gen *leptin reseptor* (Gln223Arg) tidak cukup berhubungan dengan sindrom metabolik (p value ns)

2.3 Kerangka teori



Gambar 2. Kerangka teori hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 3. Kerangka konsep hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik

3.2 Variabel penelitian

3.2.1 Variabel bebas

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR).

3.2.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah sindrom metabolik.

3.3 Definisi operasional

Tabel 3. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Polimorfisme *leptin receptor* (LEPR) rs1137100	variasi dari sekuens DNA pada reseptor leptin	Mesin PCR dan gel elektroforesis	Besar ukuran pita pada gel elektroforesis	Alel K 101 bp Alel KR 101, 70, dan 31 bp Alel R 70 dan 31 bp	Kategorik	Hastuti P, *et al*[27]
Sindrom metabolik	Kumpulan gejala yang terlibat dalam proses terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular karena adanya resistensi dari insulin	Kriteria NCEP – ATP III	Pengambilan data atropometri (lingkar perut), tekanan darah, profil lipid (TG,HDL), dan kadar glukosa puasa, lalu diklasifikasikan menurut kriteria sindrom metabolik	Sindrom metabolik (ya/tidak)	Kategorik	Scott M, *et al*[17]

BAB IV
METODE PENELITIAN

4.1 Desain penelitian

Desain penelitian yang dipilih pada penelitian ini adalah jenis studi cross sectional. Dengan menganalisis hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik pada usia dewasa muda.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta Barat, Indonesia. Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan September hingga Desember 2025.

4.3 Populasi dan subjek penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi sasaran dalam penelitian ini berusia 18-59 tahun

4.3.2 Subjek penelitian

Sampel penelitian menggunakan bahan baku biologis tersimpan dengan kriteria inklusi dan esklusi sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

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

Kriteria eksklusi :

- Sampel yang lisis
- Sampel yang terkontaminasi

Bahan baku biologis tersimpan tersebut diambil dari penelitian sebelumnya dengan kriteria inklusi dan eksklusi, yakni sebagai berikut :

Kriteria inklusi :

- Laki-laki dan Perempuan usia dewasa muda (18-59 tahun)

- Bersedia berpartisipasi dalam penelitian dan memberikan persetujuan tertulis

Kriteria eksklusi :

- Ibu hamil
- Individu dengan riwayat diabetes tipe 1 dan tipe 2, penyakit autoimun, dan penyakit tiroid

4.3.3 Besar sampel penelitian

Metode pemilihan sampel yang digunakan untuk penelitian ini ialah menggunakan metode finit infinit.

Dengan keterangan :

n : besar sampel optimal yang digunakan

Z : pada tingkat kemaknaan 95% besarnya 1,96

p : prevalensi subjek dengan variasi genotip RR, yaitu 14%

q : prevalensi subjek dengan variasi genotip RR, hasil dari (1-0,14)

d : akurasi dari kepekaan pengukuran, yaitu 5% (0,05)

n0 : besar sampel dari perhitungan populasi infinit

Populasi infinit :

$$n0 = \frac{Z\alpha^2 \text{ x p x q}}{d^2}$$

$$n0 = \frac{1{,}96^2 \text{x } 0{,}14 \text{ x } 0{,}86}{0{,}05^2}$$

$n0 = 185$ sampel

Populasi finit :

N = total sampel pada penelitian sebelumnya

$$n = \frac{n0}{1 + \frac{n0}{N}}$$

$$n = \frac{185}{1 + \frac{185}{100}}$$

$n = 64$ sampel

Universitas Trisakti memperkirakan *drop-out* 15% dari total sampel. Maka perhitungan untuk drop-out 15% :

$$n = \frac{64}{1 - 15\%}$$

$$n = \frac{64}{0{,}85}$$

$n = 75$ sampel

Dari perhitungan diatas, maka besar hasil sampel akhirnya adalah 75 sampel.

4.4 Bahan dan Instrumen Penelitian

4.4.1 Bahan

- Kit Isolasi DNA
  - Darah
  - *Proteinase K*
  - *Genomic binding buffer*
  - *DNA pre-wash buffer*
  - *G-DNA wash buffer*
  - *DNA elution buffer*
  - *Bio fluid and cell buffer*

- Kit PCR
  - Larutan hasil isolasi DNA
  - *Primer*
  - *Aquadest*
  - *Taq DNA polymerase*

- Pasangan *Primer*

  Pasangan *primer* yang digunakan untuk penelitian ini :

  Forward -5'TTT CCA CTG TTG CTT TCG GA3'-

  Reverse -5'AAA CTA AAG AAT TTA CTG TTG AAA CAA3'-

- Kit Elektroforesis
  - *Agarose powder*
  - *TAE buffer 1x*
  - *Fluorosafe DNA Stain*
  - *DNA ladder*
  - *Gel casting tray + comb*

- Kit RFLP
  - Enzim restriksi
  - Buffer enzim
  - Aquadest

4.4.2 Instrumen

- Mesin sentrifugasi
- Mesin vortex
- Mesin PCR
- Mesin elektroforesis
- Pipet
- Mesin inkubasi

4.5 Cara penelitian

- Isolasi DNA

1. Ambil 400 µL sampel darah lalu tuangkan ke tabung mikrosentrifus 1.5 ml.
2. Tambahkan 400 µL *Biofluid and Cell Buffer* lalu tambahkan pula 20 µL *Proteinase K.*
3. Setelah itu, masukan tabung mikrosentrifus ke dalam mesin vortex selama 10-15 detik.
4. Setelah tercampur dengan mesin vortex, inkubasi sampel di suhu 55 °C selama 10 menit.

5. Tambahkan 840 µL *Genomic Binding Buffer* ke dalam tabung mikrosentrifus setelah sampel diinkubasi dan masukan kembali ke dalam mesin vortex selama 10-15 detik.
6. Pindahkan larutan ke dalam *spin column* dan *collection tube* yang baru.
7. Setelahnya, masukkan *spin column* dan *collection tube* ke dalam mesin sentrifus dengan putaran 12.000 G, suhu 27 °C selama 1 menit.
8. Buang endapannya lalu gunakan kembali *collection tube*nya.
9. Tambahkan 400 µL *DNA Pre Wash Buffer* lalu masukkan kembali ke dalam mesin sentrifus dan buang isi *collection tube*nya.
10. Tambahkan 700 µL *G-DNA Wash Buffer* lalu masukkan kembali ke dalam mesin sentrifus dan buang isi *collection tube*nya.
11. Siapkan tabung mikrosentrifus baru 1.5 ml dan berikan label nama sampelnya.
12. Tambahkan 200 µL *G-DNA Wash Buffer* lalu masukkan kembali ke dalam mesin sentrifus, buang isi *collection tube*nya, dan pindahkan *spin column* ke tabung mikrosentrifus yang telah diberi label.
13. Tambahkan 50 µL *DNA Ellution Buffer* lalu diamkan selama 5 menit dan masukkan kembali ke dalam mesin sentrifus dan buang *spin column*nya.
14. Simpan tabung mikrosentrifus yang berisi DNA di *freezer* -20 °C.

- PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

1. Mencampurkan larutan hasil isolasi DNA 1–2 µL, *primer reverse* dan *forward* masing-masing 0.5 µL, taq DNA polymerase 0.2 µL, dan aquadest hingga larutan keseluruhannya mencapai 25 µL.
2. Melakukan *thermocycler* dengan mengatur suhu di mesin PCR dengan suhu 94 °C selama 3 menit untuk denaturasi awal.
3. Untuk siklus utama digunakan suhu 94 °C selama 30 detik untuk denaturasi, suhu 54 °C selama 30 detik untuk annealing, dan suhu 72 °C selama 30 detik untuk elongasi. Tahap siklus utama diulangi 40 kali.
4. Ekstensi akhir dilakukan dalam suhu 72 °C selama 10 menit.

- RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*)

1. Setelah melakukan PCR tambahkan enzim restriksi HaeIII dan MSpI untuk mengenali daerah SNP pada fragmen PCR
2. Inkubasi pada selama 17 jam
3. Gunakan elektroforesis untuk melihat panjang pita genotip
4. Interpretasikan hasil

- Elektroforesis

1. Siapkan *gel agarose* dengan mencampurkan *agarose* dengan *TAE Buffer 1x* dan tambahkan dengan *fluorosafe DNA stain*
2. Tuangkan ke *gel casting tray* dan pasang *comb*
3. Biarkan *agarose* mengeras
4. Jika *agarose* sudah mengeras, tuangkan *TAE Buffer 1x* hingga *agarose* terendam
5. Campurkan larutan DNA dan *loading dye* lalu masukan dengan pipet ke dalam sumur-sumur di gel
6. Tambahkan *DNA ladder* di salah satu sumur sebagai pembanding ukuran
7. Jalankan mesin elektroforesis dan amati pergerakannya
8. Setelah selesai pindahkan gel ke *UV transilluminator* dan amati pita yang terbentuk.

4.6 Analisis data

4.6.1 Analisis data univariat

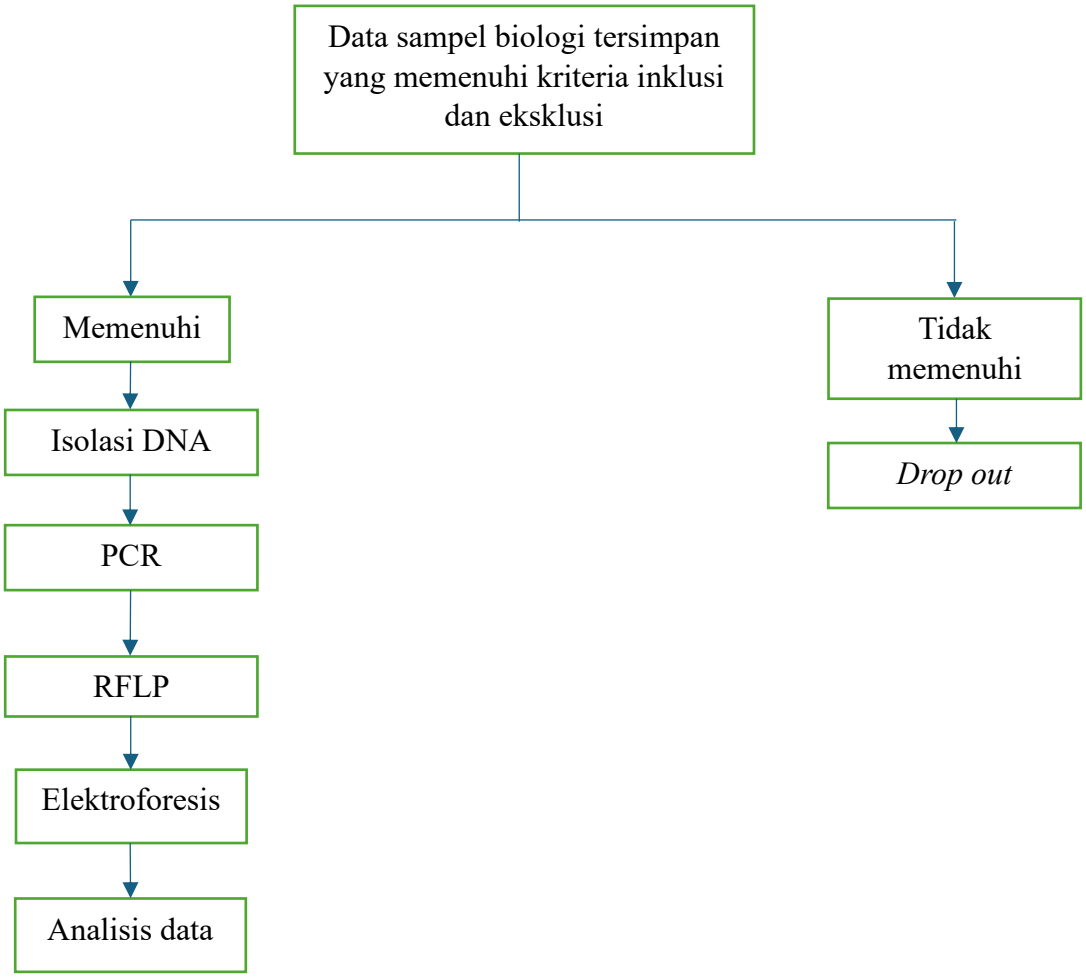
Analisis univariat memiliki tujuan untuk mendeskripsikan karakteristik setiap variabel. Variabel bebas terdiri dari Polimorfisme LEPR dan variabel tergantung adalah sindrom metabolik.

4.6.2 Analisis data bivariat

Dalam penelitian ini digunakan uji *chi-square* untuk menentukan ada atau tidaknya hubungan antara sindrom metabolik dengan polimorfisme gen LEPR.

Batas kemaknaan yang digunakan (p-value) untuk menilai adanya perbedaan yang bermakna antara variabel bebas dan tergantung adalah $p \leq 0,05$.

4.7 Alur kerja



Gambar 4. Alur kerja hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik

4.8 Etika penelitian

Penelitian akan dilakukan ketika sudah ditanyatakan lulus kaji etik oleh Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

4.9 Penjadwalan penelitian

Tabel 4. Penjadwalan penelitian

Kegiatan	WAKTU											
	Februari 2025		Maret 2015		April 2025		Mei 2025		Juni 2025		Juli 2025	
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. Herningtyas EH, Ng TS. Prevalence and distribution of metabolic syndrome and its components among provinces and ethnic groups in Indonesia. BMC Public Health. 2019;19(1):1–12. Available from: https://doi.org/10.1186/s12889-019-6711-7

2. Suhaema, Masthalina H. Pola Konsumsi dengan Terjadinya Sindrom Metabolik di Indonesia. Jurnal Kesehatan Masyarakat. 2015;9(4):340–7. Available from: http://dx.doi.org/10.21109/kesmas.v9i4.741

3. Sigit FS, Tahapary DL, Trompet S, 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

4. National Heart, Lung and BI. What Is Metabolic Syndrome [Internet]. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2022. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health/metabolic-syndrome

5. Harbuwono DS, Pramono LA, Yunir E, et al. Obesity and central obesity in indonesia: Evidence from a national health survey. Medical Journal of Indonesia. 2018;27(2):53–9. Available from: https://doi.org/10.13181/mji.v27i2.1512

6. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017;11(8):215–25. Available from: https://doi.org/10.1177/1753944717711379

7. Boumaiza I, Omezzine A, Rejeb J, et al. Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. Genet Test Mol Biomarkers. 2012;16(7):726–33. Available from: https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0324

8. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12(May):1–14. Available from: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887

9. National Library of Medicine. Physiology, Leptin [Internet]. 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537038/

10. Saxton RA, Caveney NA, Moya-Garzon MD, et al. Structural insights into the mechanism of leptin receptor activation. Nat Commun. 2023;14(1):1–10. Available from : https://doi.org/10.1038/s41467-023-37169-6

11. Parchwani D, Dholariya S, Patel DD, et al. Association of the human leptin receptor gene (rs1137101; Gln223Arg) polymorphism and circulating leptin in patients with metabolic syndrome in the Indian population. Indian Journal of Clinical Biochemistry [Internet]. 2023;38(4):505–11. Available from: https://doi.org/10.1007/s12291-022-01065-5

12. Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. Int J Mol Sci. 2022;23(2). Available from: https://doi.org/10.3390/ijms23020786

13. Ahmed M, Kumari N, Mirgani Z, et al. metabolic syndrome; definition, pathogenesis, elements, and the effects of medicinal plants on it's elements. J Diabetes Metab Disord [Internet]. 2022;21(1):1011–22. Available from: https://doi.org/10.1007/s40200-021-00965-2

14. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. Food Chemistry Advances. 2023;3(May). Available from: https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335

15. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, et al. Metabolic syndrome pathophysiology and predisposing factors. Int J Sports Med. 2021;42(3):199–214. Available from: https://doi.org/10.1055/a-1263-0898

16. Odoh G, Uwakwe JN, Edah JO, et al. Pathophysiology of metabolic syndrome-The role of central obesity. International Research Journal of Medicine and Biomedical Sciences. 2019;4(January):8–12. Available from: https://doi.org/10.1177/1753944717711379

17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. Circulation. 2005;112(17):285–90. Available from: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169405

18. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(6):338–51. Available from: https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.222

19. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? Nutrients. 2019;11(11):1–11. Available from: https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887

20. Montroya JJ, Bowlesb RP, Skibbec LE, et al. Leptin in leanness and obesity: JACC State-of-the-Art Review. Physiol Behav. 2017;176(1):139–48. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.069

21. Żelechowska P, Wiktorska M, Różalska S, et al. Leptin receptor is expressed by tissue mast cells. Immunol Res. 2018;66(5):557–66. Available from: https://doi.org/10.1007/s12026-018-9029-0

22. Schaab M, Kratzsch J. The soluble leptin receptor. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2015;29(5):661–70. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.08.002

23. Chiarella P, Capone P, Sisto R. Contribution of genetic polymorphisms in human health. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(2). Available from: https://doi.org/10.3390/ijerph20020912

24. Dutra WO, Moreira PR, Souza PEA, et al. Implications of cytokine gene polymorphisms on the orchestration of the immune response: lessons learned from oral diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2009;20(3):223–32. Available from: https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.05.005

25. Falduto A, Cimino F, Speciale A, et al. Blood Reviews How gene polymorphisms can in fl uence clinical response and toxicity following R-CHOP therapy in patients with diffuse large B cell lymphoma. Blood Rev [Internet]. 2017; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.02.005

26. National Human Genome Institute. Polymorphism [Internet]. 2025 [cited 2025 Jun 9]. Available from: https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism

27. Hastuti P, Zukhrufia I, Padwaswari MH, et al. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. Egyptian Journal of Medical Human Genetics [Internet]. 2016;17(3):271–6. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmhg.2015.12.011

28. Genes DT. Human genomics architecture of polymorphisms in the human genome reveals functionally important and positively selected variants in immune-response and drug transporter genes. 2007;1–13. Available from: 10.1186/s40246-018-0175-1.

29. Farzam F, Mahmazi S, Nasseryan J. Association of leptin receptor gene Gln223Arg and lys109Arg polymorphisms with obesity and overweight in an Iranian young population. Gene Cell Tissue. 2017; In Press (In Press):3–8. Available from: https://doi.org/%2010.5812/gct.57937

30. Juvanhol LL, Silva-Costa A, Rotenberg L, et al. Is work-family conflict a pathway between job strain components and binge eating? A cross-sectional analysis from the ELSA-Brasil study. J Eat Disord [Internet]. 2022;10(1):1–9. Available from: https://doi.org/10.1186/s40337-022-00540-x

31. Mirrakhimov E, Bektasheva E, Isakova J, et al. Association of leptin receptor gene Gln223Arg polymorphism with insulin resistance and hyperglycemia in patients with metabolic syndrome. Archives of Medical Science. 2024;20(1):54–60. Available from: https://doi.org/10.5114/aoms/170121

LAMPIRAN

Lampiran 1. Distribusi karakteristik subjek studi

Variabel	Rerata ± SD/median (min-mak)	Frekuensi (n)	Presentase (%)
Jenis kelamin			
Laki-laki			
Perempuan			
Usia			
18-25			
26-45			
45-59			
Pendidikan terakhir			
SD			
SMP			
SMA/SMK			
Sarjana			
Pekerjaan			
Karyawan swasta			
PNS			
Wirausaha			
Ibu rumah tangga			
Mahasiswa			
Sindrom metabolik			
Non-sindrom metabolik			

Lampiran 2. Data variasi genotip polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR)

Variasi genotip	Jumlah (n)	Presentase (%)
KK		
KR		
RR		

Lampiran 3. Hubungan polimorfisme gen *leptin receptor* (LEPR) dengan sindrom metabolik

Polimorfisme gen LEPR	Sindrom metabolik	Non-sindrom metabolik	Nilai p
KK			
KR			
RR			

Lampiran 4. Biaya penelitian

No.	Keterangan	Jumlah	Biaya	Total
1.	Kit PCR	1	Rp 4.000.000	Rp 4.000.000
2.	Enzim restriksi	1	Rp 3.000.000	Rp 3.000.000
3.	Biaya sewa laboratorium biomolekular	1 (semester)	Rp 500.000	Rp 500.000
Total pengeluaran :				Rp 7.500.000
Total pengeluaran yang ditanggung mahasiswa				Rp 500.000
Total dana hibah				Rp 7.000.000