



# Peranan Leptin pada Penyakit Kulit

Melly Maya Sari, Satya Wydya Yenny

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang, Indonesia

## ABSTRAK

Leptin merupakan suatu protein sitokin yang terdiri dari 167 asam amino dengan berat molekul 16-KDa. Leptin berperan dalam homeostasis energi dengan menekan nafsu makan dan meningkatkan pembakaran kalori. Selain itu, leptin juga memiliki fungsi neuroendokrin dan fungsi imunitas. Leptin bekerja sentral dengan menekan nafsu makan dan meningkatkan pembakaran kalori melalui peningkatan aktivitas tubuh. Secara perifer, leptin bekerja memicu proliferasi dan diferensiasi keratinosit serta fibroblas. Kadar leptin serum dipengaruhi oleh beberapa faktor, seperti jenis kelamin, indeks massa tubuh, sindrom metabolik, dan *western diet*. Leptin diketahui berperan pada psoriasis, *skin tag*, dermatitis atopik, dan akne vulgaris melalui mekanisme yang berbeda.

**Kata kunci:** Leptin, penyakit kulit, peranan

## ABSTRACT

Leptin is a cytokine protein consisting of 167 amino acids with a molecular weight of 16-KDa. Leptin has a role in energy homeostasis by suppressing appetite and increase calorie burning. Leptin also has neuroendocrine and immune function. Centrally, leptin suppresses appetite and increases burn calories through increased body activity. Peripherally, leptin stimulates proliferation and differentiation of keratinocytes and fibroblasts. Serum leptin levels are influenced by several factors such as gender, body mass index, metabolic syndrome, and western diet. Leptin is known to have a role in psoriasis, skin tags, atopic dermatitis, and acne vulgaris through different mechanisms. **Melly Maya Sari, Satya Wydya Yenny. The Role of Leptin in Skin Diseases**

**Keywords:** Leptin, role, skin diseases

## PENDAHULUAN

Leptin merupakan protein sitokin yang dihasilkan oleh sel adiposit. Pertama kali diidentifikasi oleh Friedman, leptin diproduksi oleh sel adiposit dan dikode dengan gen *obese* (*ob*). Sel adiposit merupakan sel utama penghasil leptin, namun beberapa organ lain juga dapat memproduksi dalam jumlah kecil, yaitu organ reproduksi, kelenjar payudara, ginjal, paru, timus, dan tulang.<sup>1,2</sup> Leptin berfungsi untuk mencapai keadaan homeostasis keseimbangan energi. Kadar leptin dalam sirkulasi berhubungan dengan massa jaringan adiposa; kadar tinggi akan memberikan sinyal pada sistem saraf pusat untuk mengurangi asupan makanan dan meningkatkan pengeluaran energi.<sup>3</sup> Peranan leptin terus berkembang dan mekanisme leptin dalam berbagai fungsi terus didalami. Leptin saat ini diketahui tidak hanya berperan dalam asupan makanan dan pengeluaran energi, juga berfungsi dalam pengaturan neuroendokrin dan fungsi imun.<sup>4,5</sup> Pada penyakit kulit, peranan leptin belum banyak

diteliti, antara lain pada psoriasis, *skin tag*, dermatitis atopik, dan akne vulgaris.

## LEPTIN

Leptin adalah sitokin yang terdiri dari 167 asam amino dengan berat molekul 16-KDa, termasuk kelompok sitokin *long chain helical*, sebagian besar disintesis dan disekresi oleh sel adiposit. Leptin merupakan hasil ekspresi gen *LEP* yang terletak di kromosom 7, terdiri atas tiga ekson yang dipisahkan oleh intron, sedangkan reseptor leptin (*LEPR*) terletak di kromosom 1p31.<sup>6</sup> Leptin pertama kali ditemukan tahun 1994 pada tikus obesitas oleh Friedman dan dikode dengan gen *obese* (*ob*). Berasal dari bahasa Yunani, yaitu *leptos*, yang berarti kurus sebagai protein sitokin yang disekresi oleh sel adiposit.<sup>2,3</sup>

Leptin memiliki peranan penting dalam homeostatis energi baik sentral maupun perifer. Leptin bekerja secara sentral sebagai hormon metabolik melalui mekanisme umpan balik negatif untuk menekan nafsu

makan dan meningkatkan pembakaran kalori melalui peningkatan aktivitas tubuh. Kerja leptin secara perifer dapat memicu proliferasi dan diferensiasi sel-sel keratinosit dan fibroblas.<sup>7</sup> Leptin memiliki efek *pleiotropic*, yaitu sitokin yang mampu mempengaruhi berbagai proses seperti hematopoiesis, angiogenesis, homeostasis organ limfoid, dan fungsi modulator imun. Seperti halnya hormon lain, leptin disekresikan secara berkala dan memiliki variasi diurnal, konsentrasi leptin tinggi pada sore hari dan pagi hari. Jumlah leptin yang bersirkulasi dalam darah sekitar 5-15 ng/mL.<sup>8</sup> Leptin dikeluarkan ke sistem sirkulasi oleh jaringan adiposa. Leptin juga dapat melewati *blood brain barrier* dan cairan serebrospinal. Setelah dikeluarkan oleh jaringan adiposa, leptin akan memberi sinyal ke otak dan memberikan informasi terkait status persediaan energi di dalam tubuh. Informasi ini yang dapat menyebabkan penurunan nafsu makan dan peningkatan pengeluaran energi dari lemak yang tersedia.<sup>9</sup>

**Alamat Korespondensi** email: [melly031280@gmail.com](mailto:melly031280@gmail.com)



### LEPTIN PADA PENYAKIT KULIT

Penelitian mengenai peranan leptin makin berkembang, banyak peneliti yang menilai peranannya terhadap berbagai penyakit seperti obesitas, kardiovaskular, serta rinitis alergi. Pada penyakit kulit, peranan leptin sudah diteliti pada psoriasis, *skin tag*, dermatitis atopik, dan akne vulgaris.<sup>10</sup>

#### Psoriasis

Psoriasis adalah penyakit kulit inflamasi kronis yang ditandai oleh plak eritema dengan skuama berlapis dan penyebab utama masih belum diketahui pasti. Tempat yang sering dikenai yaitu kulit kepala, siku, lutut, tangan kaki, dan badan.

Pada psoriasis terjadi gangguan proliferasi dan diferensiasi keratinosit akibat aktivitas imun abnormal. Aktivitas limfosit T yang menetap pada taut dermal epidermal akan mengaktifkan *Helper* (Th) untuk menghasilkan berbagai macam sitokin termasuk *interferon- $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ), dan *interleukin* (IL).<sup>11</sup>

Beberapa penelitian akhir-akhir ini mendapatkan bahwa leptin telah diidentifikasi pada sel keratinosit lesi psoriasis yang diduga berperan penting dalam patogenesis psoriasis.<sup>12</sup> Leptin memiliki pengaruh positif terhadap timus dengan meningkatkan maturasi dan menurunkan apoptosis, sehingga meningkatkan jumlah sel T. Leptin menghambat transformasi sel T naif menjadi Th2, sebagai anti-inflamasi dan meningkatkan transformasi terhadap Th1. Leptin juga akan meningkatkan proliferasi makrofag dan monosit, sehingga kadar sitokin inflamasi semakin meningkat. Kadar leptin yang tinggi merangsang peningkatan proliferasi keratinosit. Secara *in vitro* leptin bekerja pada sel T naif, yaitu meningkatkan sekresi IL-2 dan juga meningkatkan produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T memori. Oleh karena itu, kadar leptin yang meningkat dapat meningkatkan respons imun tipe Th1 akibat berkurangnya aktivitas sel T regulator.<sup>13</sup>

Pada psoriasis, respons imun efektor berkembang disebabkan antigen kulit yang tidak diketahui dan aktivasi sel T terutama berupa pola sitokin tipe 1. Produksi IFN- $\gamma$  menginduksi aktivasi keratinosit dan sel-sel endotel serta menginduksi produksi sitokin-sitokin proinflamasi (IL-1, TNF- $\alpha$ ) dan

kemokin-kemokin (IL8). TNF- $\alpha$ , sitokin-sitokin lain seperti IL-6 dan *growth factor*, terlibat dalam patogenesis psoriasis dan mekanisme hiperproliferasi. Kadar serum zat-zat tersebut dapat berhubungan dengan aktivitas penyakit.<sup>13</sup> Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara leptin serum dan psoriasis vulgaris; leptin dapat merupakan penanda keparahan dan kronisitas psoriasis vulgaris. Penelitian Bernotiene, dkk. (2006) menunjukkan bahwa leptin menstimulasi proliferasi keratinosit, mengekspresikan molekul-molekul adhesi dan meningkatkan angiogenesis serta pertumbuhan sel-sel endotel. Pada penelitian tersebut didapatkan hubungan erat antara imunopatogenesis psoriasis dengan efek proliferasi dan imunologi leptin.<sup>13</sup>

Penelitian Cerman, dkk. (2008) menunjukkan bahwa kadar leptin serum mempunyai korelasi positif dengan skor *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) dan durasi penyakit. Hiperleptinemia tidak merupakan temuan spesifik penyakit, namun dapat menjadi *marker* derajat keparahan.<sup>12</sup> Zaayed AA, dkk. (Mesir, 2010) melaporkan bahwa kadar leptin lesi psoriasis dan non-lesi pada pasien psoriasis lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kontrol, dan kadar leptin serum sebanding dengan derajat keparahan psoriasis (PASI); rerata kadar leptin serum pasien psoriasis dengan PASI <15 adalah 19,72 $\pm$ 5,61 ng/mL, sedangkan untuk PASI >15 adalah 62,19 $\pm$ 25,88 ng/mL.<sup>14</sup>

Meta-analisis mendapatkan hasil bahwa kadar leptin secara signifikan lebih tinggi pada pasien psoriasis dibandingkan kontrol sehat dan perbedaannya lebih signifikan di serum dibandingkan di plasma.<sup>15</sup> Disimpulkan bahwa leptin adalah *biomarker* pro-inflamasi dalam patogenesis plak psoriasis dan dapat digunakan sebagai *marker* derajat keparahan penyakit.<sup>16</sup>

#### Skin Tag

*Skin tag* merupakan tumor jinak kulit yang sering ditemukan pada individu obesitas. Lesi muncul biasanya pada dekade keempat dan lebih sering mengenai perempuan. Lesi berbentuk papul dengan konsistensi lunak berwarna seperti kulit sampai kecoklatan, menonjol, atau bertangkai di atas permukaan kulit. Predileksi *skin tag* yaitu daerah lipatan atau daerah yang sering mengalami

gesekan, seperti: lipatan leher, lipatan paha, dan perineum.<sup>17,18</sup> Lesi *skin tag* sering ditemukan pada individu dengan obesitas, sehingga dikatakan sebagai *marker* gangguan metabolisme lemak dan karbohidrat.

Kerja leptin secara perifer adalah melalui ikatan leptin dengan reseptor di beberapa organ tubuh termasuk kulit. Adanya ikatan leptin dan reseptornya di kulit dapat memicu pertumbuhan, proliferasi, serta diferensiasi sel-sel keratinosit dan fibroblas, dan hal ini diduga berperan dalam terjadinya *skin tag*.<sup>19,20</sup>

Jumlah *skin tag* berhubungan dengan gangguan metabolisme lipid yang salah satunya juga dipengaruhi oleh leptin dengan bekerja secara sentral dan perifer. Shaheen MA, dkk. (Mesir, 2011) melaporkan bahwa leptin serum berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin, jumlah dan luasnya *skin tag* meningkat sesuai IMT. Pasien dengan jumlah *skin tag* yang banyak dan luas memiliki hampir seluruh kriteria sindrom metabolik. Jumlah *skin tag* dan leptin secara signifikan tinggi pada pasien sindrom metabolik dibandingkan tanpa sindrom metabolik.<sup>17</sup> *Skin tag* dan hiperleptinemia berhubungan dengan dislipidemia dan tingginya kadar leptin plasma memperlihatkan tingginya kadar trigliserida dan rendahnya HDL.<sup>7</sup> Sari, dkk. (2010) memperoleh kadar leptin serum pada kelompok kontrol sebesar 20,4 $\pm$ 13,9 ng/mL, sedangkan pada kelompok *skin tag* sebesar 35,7 $\pm$ 30,7 ng/mL, namun hubungan leptin dan *skin tag* tidak signifikan.<sup>21</sup> Gautama memperoleh korelasi positif antara kadar leptin serum dan jumlah lesi *skin tag*.<sup>22</sup> Indeks massa tubuh tinggi berkaitan dengan jumlah jaringan lemak yang lebih banyak dan kemudian akan mensekresi leptin dengan jumlah banyak pula, sehingga berefek pada berbagai organ termasuk kulit. Leptin dan reseptor leptin Rob dalam jumlah banyak pada keratinosit serta fibroblas akan dapat memicu proliferasi serta diferensiasi sel menjadi lesi *skin tag*.<sup>22</sup> Kadar leptin serum pada kelompok subjek dengan *skin tag* sebesar 21,5 $\pm$ 16,9 ng/mL, lebih tinggi dibandingkan 4,6 $\pm$ 2,2 ng/mL pada kelompok subjek tanpa *skin tag*.<sup>22</sup>

#### Dermatitis Atopik

Dermatitis atopik merupakan penyakit kulit kronik residif, berupa lesi eksematosa dengan gambaran polimorfik disertai rasa gatal. Penyakit ini terjadi akibat interaksi antara



kerentanan genetik, sawar kulit, gangguan sistem imun alamiah, peningkatan respons imunologis terhadap alergen dan mikroba, serta berhubungan dengan penyakit atopi lain, seperti rinitis alergi, konjungtivitis alergi, dan asma bronkial.<sup>23</sup>

Peranan leptin dalam dermatitis atopik telah diteliti pada anak obesitas. Pada anak obesitas, manifestasi penyakit atopik berhubungan dengan keadaan hiperleptinemia, yaitu produksi leptin berlebih karena gangguan sinyal leptin pada reseptor leptin.<sup>25</sup> Peranan sel T pada patogenesis dermatitis atopik sangat penting, sehingga sering disebut kelainan kulit diperantarai sel T (*T-cell mediated diseases*). Sel T helper (Th) terdiri dari Th1 dan Th2. Sel Th1 akan memproduksi sitokin IFN- $\gamma$ , IL 2, TNF- $\alpha$ , sedangkan Th2 akan memproduksi sitokin IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13.<sup>24</sup>

Pada obesitas terjadi resistensi pada reseptor leptin yang akan mempengaruhi keseimbangan Th1 dan Th2. Resistensi leptin pada anak obesitas terjadi salah satunya karena gangguan sinyal leptin di reseptor leptin. Selain itu, juga ditemukan polimorfisme genetik reseptor leptin, defek reseptor, pengurangan jumlah reseptor leptin, dan juga gangguan transpor leptin ke dalam sistem saraf pusat. Keadaan resistensi leptin akan menyebabkan leptin tidak mampu bekerja pada reseptornya.<sup>24</sup> Resistensi leptin akan menyebabkan supresi produksi sitokin Th1 dan peningkatan sekresi sitokin Th2, seperti IL-4, IL-5, dan IL-13, sehingga terjadi ketidakseimbangan sel T, sitokin Th2 lebih dominan dibandingkan Th1 yang menurun.<sup>24</sup> Sekresi IL-4 akan menyebabkan proses *switching* pada limfosit B yang kemudian menghasilkan imunoglobulin E (IgE) spesifik, yang merupakan suatu penanda atopik. Kadar IgE total merupakan prediktor atopik yang baik. Kadar lebih tinggi dapat ditemukan pada penderita atopik yang secara genetik mempunyai predisposisi peningkatan IgE. Jika kedua orangtua memiliki penyakit atopik, maka kadar IgE darah anak mungkin lebih tinggi.<sup>25</sup>

Selain memodulasi aktivasi dan proliferasi limfosit T, leptin juga meningkatkan produksi sitokin. Efek leptin terhadap fungsi limfosit telah dievaluasi dengan *immunostaining* sitokin menggunakan analisis sitometri. Leptin meningkatkan produksi IL-2 dan

IFN- $\gamma$ , sehingga menstimulasi limfosit T. Leptin juga meningkatkan respons sel T, sehingga cenderung mengarah ke fenotipe Th1. Sebaliknya, pada keadaan resistensi leptin, produksi sitokin Th1 menurun dan Th2 meningkat sehingga timbul atopi.<sup>25</sup>

Yuo Chen (2010) menyimpulkan terdapat hubungan signifikan antara obesitas dan penyakit-penyakit atopik di Canada.<sup>26</sup> Begitu juga dengan penelitian epidemiologi Silverberg (New York, 2012) diperoleh bahwa kegemukan pada anak usia dini merupakan faktor risiko untuk dermatitis atopik.<sup>27</sup> Lasendra D, dkk. (2015) memperlihatkan bahwa nilai leptin yang berpengaruh pada manifestasi penyakit atopik, yaitu asma, rinitis, dan dermatitis atopik pada anak obesitas adalah bila kadar leptin serum  $>22,503$  pg/mL; juga hasil kadar leptin serum tinggi lebih banyak didapatkan pada anak obesitas dengan manifestasi penyakit atopik dibandingkan tanpa manifestasi penyakit atopik.<sup>28</sup>

#### Akne Vulgaris

Akne vulgaris merupakan penyakit kulit obstruktif dan inflamasi kronik pada unit pilosebacea dengan penyebab multifaktorial. Lesi polimorfik ditandai adanya komedo, papul, pustul, nodus, dan kista. Predileksi paling umum di wajah, dapat mengenai punggung, leher, bahu, dada, dan lengan atas.<sup>29</sup>

Leptin dikenali sebagai sitokin disekresi oleh sel adiposit, namun akhir-akhir ini diketahui leptin juga dihasilkan sel sebosit. Aktivitas sel sebosit dalam menghasilkan leptin dipengaruhi oleh *aktivitas Mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1), suatu kompleks protein yang merupakan pusat regulasi proses anabolisme dan lipogenesis. Aktivitas mTORC1 pada sel sebosit dipengaruhi diet makanan kaya glukosa, asam amino rantai cabang, dan insulin.<sup>30,31</sup> Sekresi leptin akan mempengaruhi keempat faktor yang berperan dalam etiopatogenesis akne vulgaris, yaitu hiperproliferasi keratinosit, aktivitas *Propiobacterium acne* (*P.acne*), hipersekresi kelenjar sebacea dan proses inflamasi.<sup>30,32</sup>

*Mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) meregulasi proses anabolisme dan aktivitas lipogenesis sel sebosit. Proses anabolisme yaitu mensekresi leptin melalui

rangsangan pada gen leptin. Gen leptin itu sendiri terangsang akibat aktivasi langsung dari mTORC1 ataupun secara tidak langsung melalui *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$*  (HIP 1 $\alpha$ ). Sedangkan aktivitas lipogenesis diinduksi oleh ekspresi dan aktivasi *sterol respont element binding protein* (SREBP) dan gen leptin.<sup>31</sup> *Mammalian target of rapamycin complex 1* (mTORC1) yang teraktivasi akan merangsang SREBP untuk terjadinya proses lipogenesis. Selain melalui rangsangan SREBP, lipogenesis juga dirangsang oleh gen leptin pada sel sebosit melalui rangsangan *hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$*  (HIP 1 $\alpha$ ). Proses lipogenesis ini akan menghasilkan hipersekresi sebum.<sup>29,30</sup> Gen leptin yang teraktivasi akan menyebabkan sel sebosit mensekresi leptin. Leptin yang dihasilkan akan berikatan dengan reseptor leptin di sel sebosit (LEPR) dan melalui jalur JAK2 akan kembali merangsang aktivitas mTORC1. Jalur ini disebut dengan *autocrine loop*.

Selain berikatan dengan reseptor yang ada, leptin sendiri akan menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6, IL-8, IL 1 $\beta$ , IL-17, dan merangsang proses hiperproliferasi keratinosit. Hiperproliferasi keratinosit yang abnormal ini akan mencetuskan proses komedogenesis dan menyebabkan penyumbatan osteum folikel yang menghasilkan hipoksia duktus. Selain proses komedogenesis, hipoksia duktus disebabkan oleh pengaruh *P.acne* dan hipersekresi sebum.<sup>29,31</sup> Proses hipoksia duktus ini merangsang HIP 1 $\alpha$  pada sel sebosit ataupun sel keratinoit. Terhadap sel keratinosit, HIP 1 $\alpha$  akan membantu leptin merangsang proliferasi keratinosit. Sedangkan terhadap sel sebosit, HIP 1 $\alpha$  akan merangsang leptin untuk lipogenesis.<sup>20</sup> *P.acne* berperan dalam patogenesis akne dengan menghasilkan enzim *lipase*, *protease*, dan *hialuronidase* yang penting untuk mengubah trigliserida menjadi asam lemak bebas yang berperan dalam proses inflamasi dan hipoksia duktus. Asam lemak bebas yang dihasilkan oleh *P.acne* akan mengaktifkan *Toll Like Reseptor* (TLR) untuk merangsang gen leptin untuk merangsang leptin.<sup>29,30</sup>

#### SIMPULAN

1. Leptin merupakan sitokin yang dihasilkan sebagian besar oleh sel adiposit, organ reproduksi, kelenjar payudara, ginjal, paru, timus, dan tulang.



2. Peranan leptin mengaktifasi monosit dan makrofag, meningkatkan sitokin-sitokin pro-inflamasi, serta mengarahkan diferensiasi sel T menjadi fenotipe Th1, mengekspresikan IFN- $\gamma$  dan IL-2. Leptin juga dapat menstimulasi proliferasi keratinosit, ekspresi molekul-molekul adhesi dan angiogenesis, serta pertumbuhan sel-sel endotel pada patogenesis psoriasis.
3. Peranan leptin memicu proliferasi serta diferensiasi sel-sel keratinosit dan fibroblas pada penyakit skin tag.
4. Pada dermatitis atopik, terjadi resistensi leptin yang menyebabkan supresi produksi sitokin Th1 dan peningkatan sekresi sitokin Th2, seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Sekresi IL-4 akan menyebabkan proses switching pada limfosit B yang kemudian menghasilkan imunoglobulin E (IgE) spesifik.
5. Pada akne vulgaris, leptin dihasilkan oleh aktivitas mTORC-1 pada sel sebosit. Leptin yang disekresi menyebabkan proses hiperproliferasi keratinosit, aktivitas P.acne, hipersekresi kelenjar sebacea, dan proses inflamasi.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Essam F, Jumaily A, Zgaer S. A review: Leptin structure and mechanism actions. *BEPLS*. 2014;4:185-92.
2. Kazmi A, Sattar A, Hashim R, Khan SP, Younus M. Serum leptin value in the healthy obese and non obese subjects of Rawalpindi. *J Pak Med Assac*. 2013;63:245-8.
3. Tadokoro S, Ide S, Tokuyama, Umeki H, Tatehara S. Leptin promotes wound healing in the skin. *Plos One*. 2015; 3:1-16.
4. Torocsik D, Kovacs D, Camera E, Lovaszi M, Cseri K, Nagy GG. Leptin promotes A pro-inflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol*. 2014;12:1-55.
5. Kovac D, Lovaszi M, Poliska S, Olah A, Biro T. Sebocytes differentially and secrete apokines. *Exper Dermatol*. 2016;25:194-9.
6. Prokop JW, Duff RJ, Ball HC. Leptin and leptin reseptor: Analysis of structure to function relationship in interaction and evolution from humans to fish. *PubMed Central* 2012;38: 326-36.
7. Safoury OE, Fawzy MM, Abdel-Hay RM, Hassan AS, El-Maadawi ZM, Rashed LA. Increased tissue leptin hormone level and mast cell count in skin tags: A possible role of adipoimmune in the growth of benign skin growths. *Indian J Dermatol*. 2010;76:538-42.
8. Procaccini C, Rosa VD, Galgani M, Carbone F, Rocca CL, Formisano L, et al. Role of adipokines signaling in the modulation of T cells function. *Frontiers in Immun*. 2014;4:1-12.
9. Paracchini V, Pedotti P, Taioli E. Genetic of leptin and obesity. *American Journal of Epidemiology* 2005;162:101-14.
10. Kovacs D. Role of adipokines in sebaceous glands biology [Thesis]. Hongaria, University of Debrecen; 2016.
11. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff AS, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed and vol.1. New York: McGraw-Hill; 2012 .p. 197-231.
12. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159:820-6.
13. Bernotiene E, Palmer G, Gabay C. The role of leptin in innate and adaptive immune responses. *Arthritis Res Ther*. 2006;220:217-8.
14. Zayed AA, Maksoud NAE, Ragab HM. Serum and tissue leptin in relation to psoriasis vulgaris severity. *J of American Science* 2010;6:412-22.
15. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: A meta-analysis. *Clinical and Exper Dermatol*. 2013;38:478-83.
16. Al-Dhalimi MA, Al-Sahlawee MM, Al-Esawee HK. Correlation of leptin with severity of plaque psoriasis in Iraqi male patients. *J of Babylon University*. 2016;11:126-34.
17. Shaheen MA, Fattah NS, Sayed NA, Saad AA. Assessment of serum leptin, insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags. *J EADV*. 2011;10:1-6.
18. Thomas VD, Snaveley NR, Lee KK, Swanson NA. Benign epithelial tumors, hamartomas, and hyperplasia. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012 .p. 1319-36.
19. Erkek E, Kisa U, Bagci Y, Sezikli H, Leptin resistance and genetic predisposition as potential mechanisms in the development of skin tag. *Hong Kong J Dermatol Venerol*. 2011;19:108-14.
20. Idris S, Sunitha S. Assessment of BMI, serum leptin levels and lipid profile in patients with skin tags. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014;8(9):1-3.
21. Sari R, Akman A, Alpsoy E, Balci MK. The metabolic profile in patients with skin tags. *Clin Exp Med*. 2010;10:193-7.
22. Gautama PA. Kadar leptin serum dan indeks massa tubuh berkorelasi positif dengan jumlah lesi skin tag [Thesis]. Bali: Universitas Udayana; 2014 .p. 67-90.
23. Leung DYM, Eichenfield LF, Boguniewics. Atopic dermatitis. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, Wolff AS, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed and vol.1. New York: McGraw-Hill; 2012 .p. 165-81.
24. Karagiannidou A, Botskariova S, Farmaki E, Mvriovs G, Mavroudi A. Atopic dermatitis: Insights on pathogenesis, evaluation and management. *J Allergy Ther*. 2014;5(6):1-9.
25. Chan J, Matarese G, Shetty G, Raciti P. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. *Proc Nat Acad Sci*. 2006;103:8481-6.
26. Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Association between obesity and atopic in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153:372-7.
27. Silverberg JL, Silverberg NB, Wong ML. Assosiation between atopic dermatitis and obesity in adulthood. *Br J Dermatol*. 2011;166:498-504.
28. Lasendra D, Raspati H, Setiabudiawan B. Hubungan antara kadar leptin serum dan manifestasi penyakit atopik pada anak obes. *Sari Pediatri* 2015;17:35-40.
29. Zaenglein AL, Graber EM, Thiboutot DM. Acne vulgaris and acneiform eruptions. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: McGraw Hill; 2012 .p. 897-917.
30. Melnik BC. Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflamtion and comedogenesis in acne? *Exper Dermatol*. 2016;25:181-2.
31. Melnik BC, Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: An update. *Clinical, Cosmetic and Investigat Dermatol*. 2015;5:371-88.
32. Melnik BC. Wester diet induced imbalances of FOX1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris. *Experimental Dermatology* 2016;25:103-4.
33. Limanan D, Prijanti AR. Hantaran sinyal leptin dan obesitas: Hubungannya dengan penyakit kardiovaskuler. *J Universitas Indonesia* 2013;1:149-55.