

OBESITAS DAN SISTEM REPRODUKSI WANITA

Tinjauan terhadap infertilitas

Husnul Khatimah

Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat

ABSTRACT

Obesity is a condition where the body mass index over 30 kg/m². In Indonesia, according to data from Riset Kesehatan Dasar 2007, the national prevalence of obesity in the general population aged ≥ 15 years was 10.3%, with details of men 13.9% and 23.8% female. Obesity has become a widespread health problems and epidemics with morbidity and mortality from heart disease, diabetes, hypertension and disorders related to obesity. Obesity is also a problem in the female reproductive system, particularly in terms of menstruation, infertility, and pregnancy. The purpose of this review is to determine the effects of obesity in the female reproductive system with a focus on infertility in women.

Key Words : obesity, reproduction, women, infertility

ABSTRAK

Obesitas merupakan keadaan dimana indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m². Di Indonesia, menurut data Riset Kesehatan Dasar tahun 2007, prevalensi nasional obesitas umum pada penduduk berusia ≥ 15 tahun adalah 10,3% dengan rincian laki-laki 13,9% dan perempuan 23,8%. Obesitas sudah menjadi masalah kesehatan yang meluas dan epidemik dengan morbiditas dan mortalitas dari penyakit jantung, diabetes, hipertensi dan kelainan yang ada hubungannya dengan obesitas. Obesitas juga menjadi masalah dalam sistem reproduksi pada wanita, khususnya dalam hal menstruasi, infertilitas, dan kehamilan. Tujuan review ini adalah untuk mengetahui efek obesitas dalam sistem reproduksi wanita dengan fokus pada infertilitas pada wanita.

Kata kunci : obesitas, reproduksi, wanita, infertilitas

PENDAHULUAN

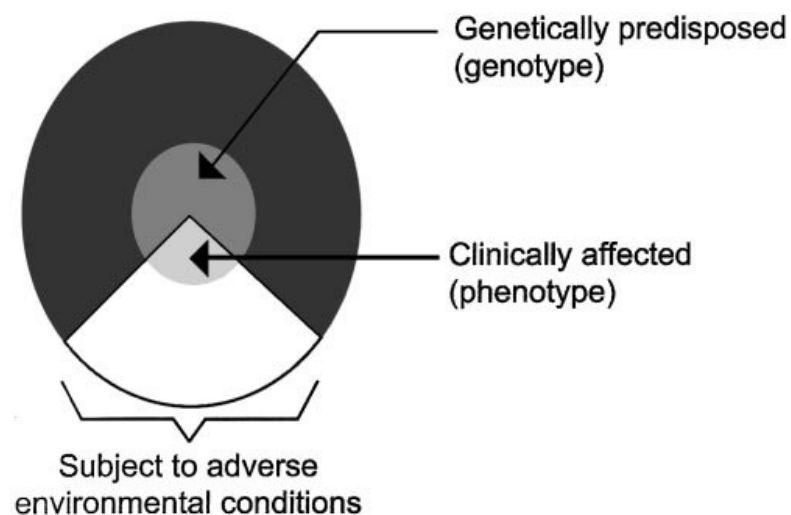
Obesitas sudah menjadi masalah kesehatan dan epidemik di seluruh dunia. *World Health Organization (WHO)* memperkirakan lebih dari 1 miliar orang menderita *overweight*, dan 300 juta orang termasuk dalam kriteria obesitas. Duapuluh tiga persen wanita tidak hamil dengan usia 20-38 termasuk dalam *overweight* dan 29% termasuk dalam obese di Amerika Serikat(1,2). Prevalensi obesitas mengalami peningkatan tidak hanya pada negara maju juga mulai meningkat pada negara-negara berkembang seperti Indonesia. Hal ini bisa dilihat pada data SUSENAS tahun 1989-1999, prevalensi obesitas di Indonesia naik menjadi 5 kali lipat selama 10 tahun. Di daerah perkotaan dari 1,1% meningkat menjadi 5,3% di daerah pedesaan naik dari 0,76% menjadi 4,1% (3). Hasil Riskesdas tahun 2007 didapatkan prevalensi obesitas umum secara nasional adalah 19,1% (8,8% BB lebih dan 10,3% obese). Prevalensi obesitas meningkat pada wanita (23,8%) dibandingkan pada pria (13,9%). Prevalensi obesitas sentral untuk tingkat nasional adalah 18,8%. Prevalensi obesitas sentral pada perempuan (29%) lebih tinggi dibanding laki-laki(7,7%) (4).

Meningkatnya prevalensi obesitas mempunyai efek merugikan pada kesehatan umum dilihat dari adanya hubungan obesitas dengan sejumlah penyakit kronis. Penyakit tersebut termasuk hipertensi, penyakit jantung iskemik, penyakit vaskular kronis, resistensi insulin dan diabetes mellitus (5). Dibandingkan efeknya pada area kesehatan yang diatas, pengaruh obesitas pada reproduksi jarang diperhatikan. Kebanyakan wanita dengan obesitas tidak mengalami infertilitas. Namun, obesitas dan pengaruh negatifnya terhadap fertilitas telah dilaporkan. Wanita dengan obesitas menderita infertilitas 3 kali lebih banyak dibandingkan wanita dengan indeks massa tubuh normal. Wanita dengan obesitas mengalami gangguan pada fertilitas baik alami dan siklus konsepsi yang dibantu (6). Makalah ini akan membahas hubungan obesitas dengan infertilitas, baik ditinjau dari menstruasi, fertilitas, dan kehamilan.

Obesitas

Obesitas merupakan refleksi ketidakseimbangan antara konsumsi energi dan pengeluaran energi (7). Definisi obesitas bervariasi, namun definisi yang diterima luas adalah kriteria *Body mass Index (BMI)*/Indeks massa tubuh (IMT) oleh WHO. Orang dikatakan obese bila $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Obesitas dibagi menjadi tiga kelas yaitu kelas 1 dengan kriteria ($30.0\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$), kelas 2 ($35.0\text{--}39.9 \text{ kg/m}^2$), dan kelas 3 ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$) (8).

Penyebab obesitas belum diketahui secara pasti. Obesitas adalah suatu penyakit multifaktorial yang diduga bahwa sebagian besar obesitas disebabkan oleh karena interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan. Kontribusi faktor genetik dan lingkungan terhadap obesitas telah dievaluasi di berbagai penelitian. Walaupun hasil penelitian bervariasi, 30% - 40% varian IMT disebabkan faktor genetik dan 60 – 70% faktor lingkungan. Interaksi antara faktor genetik dan lingkungan juga penting. Pada populasi tertentu, beberapa orang mempunyai predisposisi genetik untuk berkembang menjadi obesitas namun genotip dapat diekspresikan dalam kondisi lingkungan tertentu seperti diet tinggi lemak dan gaya hidup sedentari (gambar 1) (9).



Gambar 1. Interaksi faktor genetic dan lingkungan pada obesitas (10)

Obesitas dapat terjadi apabila intake kalori tidak sesuai dengan energi yang dikeluarkan. Asupan energi yang berlebih dapat terjadi karena asupan lemak yang berlebih. Tiga faktor metabolik sebagai prediktif peningkatan berat badan telah dilaporkan yaitu

pemakaian energi yang lemah, *quotient* respiratorik tinggi (RQ; oksidasi karbohidrat ke lemak) dan aktivitas fisik yang rendah. Jenis kelamin, umur, ras dan status ekonomi mempunyai pengaruh terhadap peningkatan berat badan. Obesitas dan overweight lebih sering terjadi pada wanita, usia tua, ras minoritas, dan status sosioekonomi rendah(10).

Klasifikasi internasional untuk derajat obesitas didasarkan pada indeks massa tubuh (IMT atau BMI). Ukuran ini dihitung dengan membagi berat badan (dalam kilogram) dengan tinggi badan (dalam meter) yang dikuadratkan. Ukuran antropometrik lainnya juga didasarkan pada lingkar perut (LP) untuk mengetahui adanya obesitas sentral. Lingkar perut diukur dengan alat ukur yang terbuat dari *fiberglass* dengan presisi 0,1 cm. Batasan untuk menyatakan status obesitas sentral berbeda antara laki-laki dan perempuan. Untuk laki-laki dengan LP di atas 90 cm atau perempuan dengan LP di atas 80 cm dinyatakan sebagai obesitas sentral (8).

Obesitas meningkatkan resiko berbagai kelainan yang berasosiasi dengan mortalitas dan morbiditas yang tinggi, meliputi diabetes, hipertensi, penyakit jantung koroner, dislipidemia, komplikasi pada kehamilan, menstruasi yang irregular, dan kelainan lainnya. Selain adanya kenaikan berat badan pada kelainan di atas, pola distribusi lemak juga sangat penting pada kondisi tersebut. Laki-laki lebih cenderung memiliki obesitas abdominal (badan bagian atas) sedangkan wanita cenderung memiliki pola distribusi lemak di bagian bawah atau gluteofemoral. Namun, semakin bertambah berat badan pada wanita, mereka menjadi lebih mudah berkembang menjadi pola obesitas abdominal (11)

Obesitas dan fungsi reproduksi wanita

Hubungan antara obesitas dan fungsi reproduksi pada wanita telah diketahui sejak lama. Pertama kali di perkenalkan oleh Stein dan Leventhal (1934), didapatkan adanya obesitas bersama dengan hirsutisme dan infertilitas. Kemudian Rogers dan Mitchell (1952)

melaporkan bahwa 43% wanita menderita gangguan menstruasi, infertilitas dan keguguran berulang pada wanita dengan *overweight* maupun obese. Hartz et al (1979) juga melaporkan adanya siklus anovulatorik, oligomenorrhoea dan *hirsutism* ditemukan lebih tinggi pada wanita obese dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Hubungan kelebihan lemak tubuh dan gangguan reproduksi lebih tampak pada obesitas onset awal (12).

Penelitian oleh Kennedy dan Mitra melaporkan bahwa pubertas berhubungan erat dengan berat badan dan lebih spesifik penyimpanan lemak, mereka menyimpulkan bahwa lemak merupakan sinyal yang bertanggung jawab terhadap inisiasi kontrol hipotalamik terhadap fungsi ovarium. Penelitian lebih lanjut oleh Frisch dan McArthur menyimpulkan bahwa lemak merupakan penentu kritikal pada onset pubertas dan mempertahankan siklus menstrual. Sebaliknya, penelitian lain menemukan bahwa latihan olahraga yang berlebihan dan kehilangan massa jaringan lemak yang bertahap berhubungan dengan gangguan mens. Sehingga penemuan tersebut menegaskan hubungan kuat antara sistem reproduksi dan jaringan lemak sehingga memberikan hipotesis bahwa faktor metabolik berasal dari lemak bertanggung jawab pada inisiasi sistem reproduksi (13,14)

Penemuan leptin memberikan penjelasan mengenai sirkuit kompleks ini. Leptin dihasilkan oleh jaringan lemak. Leptin merupakan sinyal rasa kenyang yang mengatur intake makanan dan pengeluaran energi. Leptin berikatan dengan reseptor leptin di hipotalamus, menurunkan aktivitas *neuropeptide-Y (NPY)* dan *agouti regulated protein (AgRP)*, meningkatkan aktivitas neuron *pro-opiomelanocortin (POMC)* dan *cocaine- and amphetamine related protein (CART)*, yang akan menurunkan nafsu makan dan intake makanan. Defisiensi pada sinyal leptin atau fungsinya di hipotalamus juga berkontribusi pada perkembangan obesitas (15).

Leptin bekerja langsung di dalam hipotalamus untuk menstimulasi sekresi GnRH pada tikus *in vivo*. Penemuan ini menyimpulkan bahwa fungsi leptin sebagai indikator energi

diperlukan untuk kontrol reproduksi hipotalamik yang normal. Apabila sinyal leptin berkurang, otak menghentikan siklus GnRH dan LH, sehingga akan terjadi hipogonadotropik hipogonadisme dan infertilitas (16)

Berbagai penelitian mengindikasikan bahwa leptin juga bekerja langsung di ovarium. Reseptor leptin dideteksi pada sel granulosa, sel theca dan interstitial dan penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa leptin mempunyai efek inhibitorik pada fungsi ovarium, dengan cara menghambat steroidogenesis sel granulosa dan theca, melalui faktor stimulatorik antagonis seperti *insulin-like growth factor-1*, *transforming growth factor- β* , insulin and LH. Lebih lanjut, konsentrasi leptin yang tinggi di ovarium mempengaruhi perkembangan folikel dominan dan maturasi oosit. Pemberian infus leptin eksogen menurunkan angka ovulasi pada tikus betina bermakna (17,18)

Peningkatan berat badan dan jaringan lemak berhubungan dengan beberapa abnormalitas keseimbangan steroid seks, khususnya pada wanita fertil. Perubahan tersebut melibatkan baik androgen maupun estrogen dan protein pembawa yaitu *sex hormone-binding globulin (SHBG)*, perubahan pada konsentrasi SHBG akan menyebabkan perubahan androgen dan estrogen yang diantarkan ke jaringan target. Kadar SHBG diregulasi oleh faktor kompleks termasuk estrogen, iodothyronin, dan hormon pertumbuhan sebagai agen stimulasi, dan androgen serta insulin sebagai faktor inhibisi. Keseimbangan netto regulasi ini bertanggung jawab penurunan konsentrasi SHBG pada obesitas. Distribusi lemak tubuh juga dilaporkan mempengaruhi konsentrasi SHBG (19,20)

Wanita dengan obesitas sentral biasanya memiliki kadar SHBG yang rendah dibandingkan dengan wanita dengan obesitas perifer. Hal ini tergantung pada insulin sirkulasi yang tinggi pada wanita dengan obesitas abdominal dan pada kemampuan penghambatan insulin terhadap sintesis SHBG di hati. Reduksi SHBG sirkulasi menentukan peningkatan kecepatan klerens metabolik steroid yang berikatan dengan SHBG, khususnya

testosteron, dihidrotestosteron dan androstenediol, yang merupakan metabolik aktif dihidrotestosteron yang utama. Namun, efek ini dikompensasi dengan peningkatan kecepatan produksi (21,22).

Obesitas juga mempengaruhi metabolisme androgen yang tidak berikatan dengan SHBG. Sebaliknya, baik kecepatan produksi dan klerens metabolik dehidroepiandrosteron dan androstenedion sama meningkat pada obesitas. Jaringan lemak sangat penting dalam mengontrol keseimbangan availabilitas pada target jaringan non lemak. Jaringan lemak mampu menyimpan berbagai macam steroid yang larut lemak, termasuk androgen. Beberapa hormon seks tampak terkonsentrasi dalam jaringan lemak dibandingkan dalam darah. Konsekuensinya, jumlah lemak pada obesitas lebih banyak dibanding ruang intravaskular, dan konsentrasi steroid jaringan lebih tinggi daripada plasma. Steroid pada individu obese lebih banyak dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal. Lemak juga mewakili daerah metabolisme hormon seks intensif dan inter-konversi, disebabkan keberadaan beberapa enzim steroidogenik, seperti *3 β -dehydrogenase*, *17 β -hydroxydehydrogenase* dan sistem aromatase (23,24).

Pola distribusi lemak tubuh dapat meregulasi produksi dan metabolisme androgen secara signifikan. Wanita dengan obesitas sentral memiliki kecepatan produksi testosterone yang tinggi dibanding wanita dengan obesitas perifer (23). Karena itu, kecepatan klerens metabolik testosteron dan dihidrotestosterone lebih tinggi bermakna pada wanita dengan obesitas sentral dibanding wanita dengan obesitas perifer. Mempertahankan kadar sirkulasi hormon tersebut pada obesitas menyebabkan adanya regulasi yang menyeimbangkan baik kecepatan produksi dan klerens metabolik hormon tersebut terhadap ukuran tubuh. Karena terdapat penurunan konsentrasi SHBG yang tinggi, persentase testosteron bebas cenderung lebih tinggi pada wanita dengan obesitas sentral dibanding obesitas perifer. Kondisi hiperandrogenisme lebih dihubungkan pada wanita dengan obesitas sentral (25)

Obesitas juga dapat menyebabkan produksi estrogen yang meningkat, kecepatan produksi berkorelasi signifikan dengan berat badan dan jumlah lemak tubuh. Penurunan konsentrasi SHBG dapat menyebabkan peningkatan paparan target jaringan terhadap estrogen bebas. Namun, pada wanita obese premenopause dan post menopause didapatkan adanya kadar estrogen yang biasanya normal atau sedikit meningkat. Penemuan ini mungkin disebabkan oleh kemampuan lemak tubuh yang bekerja sebagai penyimpanan kelebihan estrogen, memberikan kontribusi dalam mempertahankan kadar hormon estrogen yang normal dalam sirkulasi (26)

Jaringan lemak pada wanita memiliki reseptor androgen dengan karakteristik sama dengan yang ditemukan pada jaringan lemak pria. Namun, pada wanita, estrogen yang *men-down* regulasi densitas reseptor androgen sedangkan testosterone *me-up* regulasi reseptor androgen. Hal ini yang menjelaskan mengapa estrogen melindungi jaringan lemak dari efek androgen (27). Kadar estradiol yang didapat dari peningkatan aromatisasi perifer androgen juga memiliki efek negatif langsung pada hipotalamus, memodifikasi pulsalitas GnRH dan menurunkan kadar (LH dan FSH) pada hipofisis anterior. Keadaan hipogonadotropik ini yang menyebabkan terjadinya anovulasi (28).

Obesitas khususnya obesitas sentral menyebabkan timbulnya keadaan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Perubahan metabolisme insulin menyebabkan penurunan SHBG, hiperandrogenemia, dan gangguan pada fungsional sistem IGF, sehingga menyebabkan meningkatkan kejadian gangguan menstruasi dan ovulatorik pada wanita obese. Wanita obese memiliki insensitivitas terhadap insulin endogen, berkorelasi positif dengan distribusi lemak abdominal. Ukuran lingkaran pinggang abdominal lebih dari 88 cm menunjukkan korelasi tinggi dengan resistensi insulin (29).

Obesitas dan menstruasi

Siklus menstrual dipengaruhi oleh lemak tubuh, obesitas dapat menyebabkan irregularitas pada siklus sel. Sekitar 30-47% wanita obese mengalami siklus irregular. Menstruasi yang irregular pada wanita obese berkorelasi dengan meningkatnya IMT dan obesitas abdominal. Wanita obese dengan oligomenorrhea sekitar 18.3% dan wanita obese dengan amenorrhea sekitar 11,7%. Obesitas pada masa kecil dan awal masa dewasa meningkatkan resiko perdarahan menstrual yang irregular selama masa reproduksi (30,31).

Onset menarke terjadi di usia lebih muda pada remaja dengan obesitas dibanding remaja dengan berat badan normal. Hal ini menyebabkan onset menopause terjadi beberapa tahun lebih awal pada obese dibanding wanita dengan berat badan normal. Pada remaja dan wanita muda, umur pada onset obesitas dan menstrual yang irregular berkorelasi bermakna. Sebagai tambahan, data yang ada menunjukkan bahwa asosiasi kelainan menstruasi lebih sering terjadi pada wanita muda dengan onset kelebihan berat badan terjadi selama pubertas dibanding mereka yang sudah obese selama masa bayi. Penemuan ini dikonfirmasi oleh penelitian yang besar pada 6000 orang wanita dan menunjukkan bahwa obesitas pada masa kanak-kanak dan pada awal umur 20an meningkatkan resiko masalah menstruasi. Oleh karena itu, kelebihan berat badan dan obesitas memberikan kontribusi terhadap proporsi kelainan menstruasi pada wanita muda secara bermakna (32,33)

Obesitas dan kehamilan

Obesitas meningkatkan resiko komplikasi ibu selama kehamilan secara bermakna dengan hubungan kuat terhadap hipertensi, diabetes, infeksi, tromboembolisme, perubahan mood dan komplikasi selama persalinan, seperti *fetal distress*, fase aktif persalinan yang terhambat dan distosia (termasuk bahu), presentasi bayi yang abnormal dan meningkatnya penggunaan instrumen persalinan dan bedah Cesarean. Obesitas berhubungan dengan meningkatnya resiko keguguran dini dan rekuren baik pada kehamilan normal maupun

setelah teknik reproduksi yang dibantu. Hiperinsulinemia merupakan faktor etiologi untuk wanita dengan keguguran rekuren (34).

Resiko kematian fetus tidak terbatas pada awal kehamilan, resiko kematian fetus pada trisemester dua dan tiga meningkat konsisten dengan peningkatan IMT. Resiko kematian fetus setelah 28 minggu terjadi 3 kali lipat pada wanita *overweight* dibanding wanita hamil dengan berat badan normal dan 4 kali lipat pada wanita dengan obese, dengan 1 dari 121 wanita dengan IMT lebih dari 40 kg/m² mengalami persalinan (35)

Maternal obesitas juga memberikan pengaruh pada perkembangan fetus yang bermakna, kemungkinan pengaruh sekunder dari intoleransi glukosa dan diabetes mellitus gestasional, sehingga meningkatkan resiko kelainan fetal yang multiple. Pemberian suplementasi asam folat akan menurunkan resiko ini. Obesitas saja sebagai faktor resiko kelainan fetal masih belum jelas, namun terdapat 7% peningkatan pada resiko kelainan fetal pada IMT diatas 25 kg/m² (36).

Prematuritas berhubungan kuat dengan ibu hamil yang obese, khususnya dihubungkan dengan induksi persalinan dan bedah Cesarean pada pre eklamsi. Resiko tidak hanya terbatas pada fetus tapi juga mempengaruhi ibu karena obesitas meningkatkan resiko persalinan dengan operasi dan komplikasi termasuk trauma, penyembuhan yang lambat dan infeksi luka operasi. Oleh karena adanya resiko maternal dan fetal, penurunan berat badan sebelum konsepsi normal atau dibantu perlu dilakukan untuk mendapat *outcome* kehamilan yang optimal (37, 38)

Obesitas dan infertilitas

Hubungan antara obesitas dan infertilitas sebagian dikaitkan dengan oligo-ovulasi atau anovulasi. PCOS (Polistik ovarium sindrom) umumnya dihubungkan dengan disfungsi ovulatorik, hiperandrogenemia, dan gambaran PCOS yang tampak di ovarium pada pemeriksaan USG dan sering dihubungkan dengan nilai IMT lebih dari 25 kg/m². Penelitian

yang dilakukan pada 1741 wanita dengan PCOS di Inggris didapatkan 70% mengalami gangguan siklus menstruasi; Wanita obese dengan PCOS memiliki prevalensi gangguan siklus menstruasi yang tinggi (78%)(39). Hasil yang sama didapatkan pada 263 wanita dengan PCOS; wanita obese dengan PCOS mengalami gangguan siklus menstruasi sebanyak 88%, sedangkan wanita yang tidak obese sekitar 72%(40). Penelitian di Amerika Serikat didapatkan bahwa lebih dari setengah pasien dengan PCOS mengalami kelebihan berat badan atau obese (41)

PCOS merupakan ketidakseimbangan pada sistem umpan balik yang terjadi selama siklus ovulatorik sehingga menghasilkan satu folikel matur dan pelepasan satu sel telur. Sistem ini dapat diganggu oleh obesitas dan PCOS pada beberapa tahap. Sel lemak memiliki kemampuan membuat estrogen lemak, estrone dan melepaskannya ke dalam sirkulasi. Estrone ini memiliki kemampuan menekan pelepasan FSH (*follicle stimulating hormone*) dan mencegah perkembangan folikel menjadi folikel dominan. Ketika hal ini terjadi, diameter folikel berkembang menjadi 10 mm, menambah estradiol pada sirkulasi hormon, dan tidak mampu berkembang lebih lanjut karena penurunan kadar FSH yang terjadi sekunder terhadap umpan balik negatif dari estrogen pada eksresi FSH. Ovarium mengalami gambaran polikistik dikarenakan banyak folikel kecil yang tampak pada daerah perifer tidak mampu berkembang sempurna karena penurunan kadar FSH. Kadar androgen meningkat bersamaan dengan penurunan kadar FSH karena FSH berfungsi menstimulasi aromatisasi androgen menjadi estrogen. Kadar androgen yang tinggi menyebabkan folikel berkembang menjadi atresia. Peningkatan serum androgen memberikan efek inhibitorik pada produksi protein hepatik, sehingga terjadi penurunan produksi SHBG. SHBG berikatan dengan estrogen dan androgen dalam serum membuat mereka kurang aktif. Dengan SHBG yang kurang, jumlah testosterone bebas pada serum meningkatkan terjadinya atresia folikel dan hirsutisme (42).

Manajemen

Tujuan dari manajemen pada wanita dengan obesitas adalah memperbaiki ketidakseimbangan yang ada dan mengembalikan homeostasis. Pemberian saran pada pasien untuk menurunkan berat badan ke IMT yang normal akan memperbaiki ketidakseimbangan hormonal yang terjadi sehingga siklus menstruasi akan kembali pulih. Pada saat IMT mendekati ideal, produksi estron menurun sehingga umpan balik negatif estron terhadap pelepasan FSH oleh hipofisis anterior tidak terjadi. Dengan kadar FSH yang normal, ovulasi yang normal terjadi (43)

Wanita dengan IMT di atas 35 kg/m² harus menurunkan berat badan sebelum konsepsi, dan hal ini menjadi bagian integral dalam manajemen program fertilitas pada semua pasien dengan *overweight* dan obesitas. Banyak bukti modifikasi gaya hidup sebagai intervensi berasal dari penelitian wanita obese dengan PCOS. Penurunan berat badan 5 – 10% dari total berat badan dapat mencapai 30% reduksi adipositas visceral, perbaikan dalam sensitivitas insulin, dan pemulihan kembali ovulasi (43). Pemberian metformin juga bisa diberikan pada pasien obesitas dengan PCOS, metformin menginduksi penurunan berat badan dan reduksi adipositas visceral, efek ini dapat ditingkatkan dengan kombinasi dengan modifikasi gaya hidup (44) .

KESIMPULAN

Obesitas memberikan pengaruh yang buruk pada sistem reproduksi wanita. Obesitas menyebabkan ketidakseimbangan dalam hormon seks wanita, khususnya terjadi peningkatan androgen, estrogen dan penurunan SHBG. Obesitas juga menyebabkan hiperinsulinemia. Hal tersebut menyebabkan terdapat masalah dalam menstruasi, kehamilan dan infertilitas. Penurunan berat badan merupakan pilihan pertama untuk memperbaiki masalah dalam sistem reproduksi wanita akibat obesitas

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight. 2010. Available at: <http://www.who.int/dietphysicalactivity>. Accessed November 11, 2010.
2. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *JAMA* 2004;291:2847–50.
3. ———. Waspasda Obesitas . Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Kesehatan Masyarakat. 2004
4. Anonim. Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) Nasional. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2007
5. Haslam DW & James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366 : 1197–1209
6. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA & Manson JE.. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1994;171 : 171–177
7. Andang Gunawan. Food Combining. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama, 2001.
8. Tamer Erel C & Senturk LM 2009 The impact of body mass index on assisted reproduction. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 21 228–235
9. Stunkard AJ. Some perspectives on human obesity: its causes. *Bull NY Acad Med*. 1988;64:902–23.
10. F. Xavier Pi-Sunyer The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obesity Research* 2002;10 (2):97-104.
11. Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282:1523–9.
12. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, and Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update* 2003; 9(4). 359-372.
13. Kennedy GC, Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol* 1969;166:408–18
14. Frisch RE, McArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science* 1974;185:949–51
15. Hakansson ML, Hulting AL & Meister B 1996 Expression of leptin receptor mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus Relationship with NPY neurones. *Neuroreport* 7 3087–3092
16. Gao, Q and Horvath, TL. 2008. Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *AJP-Endocrinol Metab*; 294
17. Wiesner, G., Vaz, M., Collier, G. et al. (1999) Leptin is released from the human brain: influence of adiposity and gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 2270±2274
18. Duggal, P.S., Van Der Hoek, K.H., Milner, C.R. et al. (2000) The in-vivo and in-vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology*, 141, 1971±1976
19. VonShoultz, B. and Calstrom, K. (1989) On the regulation of sex-hormone binding globulin. A challenge of old dogma and outlines of an alternative mechanism. *J. Steroid Biochem.*, 32, 327±334
20. Pasquali, R., Casimirri, F., PlateÁ, L. and Capelli, M. () Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm. Metab. Res.* 1990;22:303-06
21. Samojlik, E., Kirschner, M.A., Silber, D., Schneider, G. and Ertel, N.H. () Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1984;59: 949-54
22. Kirschner, M.A., Samojlik, E., Drejka, M., Szmal, E., Schneider, G. and Ertel, N. (1990) Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1990; 70: 473-79

23. Azziz, R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil. Steril* 1989;52: 703-25.
24. Evans, D.J., Hoffmann, R.G., Kalkoff, R.K. and Kissebah, A.H. () Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;57:304-10.
25. Pasquali, R. and Casimirri, F. () The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin. Endocrinol.* 1993 ;39:1±16
26. Wajchenberg, B.L. () Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 697-738.
27. de Mola, J Ricardo L. (). Obesity and Its Relationship to Infertility in Men and Women . *Obstet Gynecol Clin N Am*2009;36 :333–46.
28. Holte J, Bergh T, Berne C et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2586-2539
29. Castillo-martinez L, Lopez-alvarenga LC, Villa AR, Gonzalec Barranco J. Menstrual cycle length disorders in 18 to 40 years old obese women. *Nutrition*:2003;19:317-20
30. Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health; The role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21:432-8
31. Bray, G.A. Obesity and reproduction. *Hum. Reprod.* 1997;12: 26-32.
32. Pasquali, R., Casimirri, F., Antenucci, D., Melchionda, N., Colombi, C. and Gaddi, D. (1985) Relationship between onset of obesity and onset of oligomenorrhea in females with obesity and polycystic ovaries. In: Flamigni, C., Venturoli, S. and Givens, Givens (eds), *Adolescence in Females*. Year Book Medical Publisher, Chicago, pp. 363±365
33. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. Obesity and reproduction. *BMJ* 2006;333:1159–62
34. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:219–24.
35. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111:1152–8
36. Smith GCS, Shah I, Pell JP, et al. Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study. *Am J Public Health* 2007;97:157–62.,
37. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, et al. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. *Obstet Gynecol* 2006;108:61–9.
38. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 1993;8 (2) : 123– 128.
49. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ & Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1992;36: 105–111.
40. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745–2749
41. Filler, Robert B. Obesity and Reproduction. *J Lancaster General Hospital* 2009; 4
42. Despres J-P, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001;322:716–20
43. Deitel M, Stone E, Kassam HA, et al. Gynecologic-obstetric changes after loss of massive excess weight following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr* 1988;7: 147–53