

**Interaksi Kompleks antara Obesitas, Sindrom Metabolik dan  
Gangguan Aksis Reproduksi**

**Oleh:  
Dr. Wiryawan Permadi, dr., Sp.OG(K)**



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN/  
RUMAH SAKIT HASAN SADIKIN  
BANDUNG  
2011**

---

*Disampaikan pada Simposium Jakarta Infertility Update 2011  
Jakarta 7-8 Desember 2011*

# Interaksi Kompleks antara Obesitas, Sindrom Metabolik dan Gangguan Aksis Reproduksi

Wiryawan Permadi

Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

## Pendahuluan

Obesitas, sindrom metabolik dan gangguan aksis reproduksi saat ini merupakan salah satu topik menarik dalam pembahasan bidang ginekologi endokrinologi reproduksi karena mereka memiliki interaksi yang kompleks. Dalam makalah ini akan disampaikan beberapa bukti terbaru mengenai interaksi kompleks antara obesitas, sindrom metabolik (MS), dan gangguan aksis reproduksi. Denyut *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH), dan fungsi normal aksis reproduksi (*hypotalamus-pituitary-gonad*) tergantung pada keseimbangan energi normal, berkaitan dengan asupan makanan yang cukup, konsumsi energi yang normal, dan besar termoregulator energi rata-rata. Pada kasus ketidakseimbangan energi, disfungsi reproduksi mungkin terjadi. Pada wanita muda, kurus yang berlebihan seringkali disertai dengan keterlambatan pubertas, sedangkan pubertas yang terjadi lebih awal (*praecox puberty*) dapat merupakan salah satu manifestasi klinis dari obesitas. Produk adiposit, seperti leptin, adiponektin dan resistin, dan peptide usus, seperti ghrelin, memiliki peran penting dalam interaksi antara keseimbangan energi dan aksis reproduksi. Sebuah bukti tidak langsung mengenai hubungan antara MS dan aksis reproduksi adalah adanya fakta bahwa pada saat kita menangani salah satu komponen (keseimbangan energi atau gangguan aksis reproduksi), parameter yang lain bisa terpengaruh pula.

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan salah satu sindrom yang selama bertahun-tahun telah menjadi topik bahasan utama dan menarik dalam bidang ginekologi endokrinologi reproduksi. Dalam SOPK, jumlah dan distribusi lemak tubuh seringkali mengalami gangguan. Adipositas abdominal atau obesitas seringkali ditampilkan oleh wanita dengan SOPK, yang selanjutnya akan saling mempengaruhi antara sindrom metabolik yang muncul dengan gangguan aksis reproduksi. Oleh karena itu, intervensi terapeutik berkaitan dengan kedua topik besar tersebut (sindrom metabolik/obesitas dan gangguan aksis reproduksi) hendaknya dilakukan secara holistik dan komprehensif, termasuk di dalamnya adalah modifikasi gaya hidup, penggunaan agen farmakologis, penurunan berat badan dan pencegahan sindrom metabolik.

## 1. Sindrom Metabolik dan Gangguan Aksis Reproduksi

### 1.1. Definisi *Metabolic Syndrom*

*Metabolic Syndrom* (MS) merupakan suatu kumpulan gejala/kelainan yang apabila terjadi bersamaan, akan meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskuler dan diabetes. Kriteria kelainan ini terus mengalami perkembangan seiring dengan munculnya berbagai bukti baru dalam dunia kedokteran. Hingga saat ini, beberapa klasifikasi MS yang telah dibuat antara lain:

- 1) *World Health Organization* (WHO) pada 1999 mendefinisikan MS sebagai kombinasi antara adanya Diabetes Melitus (DM), gangguan glukosa puasa, gangguan toleransi glukosa, atau resistensi insulin, dikombinasikan dengan dua kriteria berikut: rasio *waist to hip* (WHR) > 0,90 pada pria atau > 0,85 pada wanita, serum trigliseride > 150 mg/dl, kolesterol HDL <35 mg/dl pada pria dan <39 mg/dl pada wanita, ekskresi albumin urin >20 mikrogram/menit dan tekanan darah >140/90 mmHg.<sup>1</sup>
- 2) *The American Association of Clinical Endocrinologist* (AAACE) pada 2003 memodifikasi definisi MS sebagai sebuah resiko tinggi dari resistensi insulin, *body mass Index* (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> atau lingkar perut >102 cm pada pria atau >88 cm pada wanita ditambah dua dari berikut: glukosa puasa >110mg/dl atau glukosa *post prandial* >140mg/dl, tekanan darah arteri 130/85 mmHg, kolesterol HDL <40 mg/dl pada pria atau 50 mg/dl pada wanita dan trigliserida > 150mg/dl.<sup>2</sup>
- 3) *The National Education Program-Adult Treatment Panel* (NCEP-ATP III) mendefinisikan kembali MS sebagai suatu kelompok gejala dari minimal tiga kelainan berikut: lingkar perut >102 cm pada pria atau >88 cm pada wanita, trigliserida serum >150mg/dl, kolesterol HDL <40 mg/dl pada pria atau <50mg/dl pada wanita, tekanan darah > 130/85 mmHg dan glukosa serum > 110 mg/dl.<sup>3</sup> Definisi ini sedikit dimodifikasi pada 2005.<sup>4</sup>
- 4) *The International Diabetes Federation* (IDF) pada 2005 mengajukan revisi definisi untuk MS berdasarkan pada definisi sebelumnya yang diberikan WHO dan NCEP-ATP III, dengan menekankan pada obesitas visceral sebagai inti dari sindrom. IDF mempertimbangkan obesitas visceral yang diukur dari lingkar perut merupakan sebuah kebutuhan esensial untuk diagnosis. Mereka mendefinisikan obesitas visceral menggunakan kriteria khusus pada setiap populasi etnis, berdasarkan pada pengukuran lingkar perut yang didapat pada studi regional.<sup>5</sup>

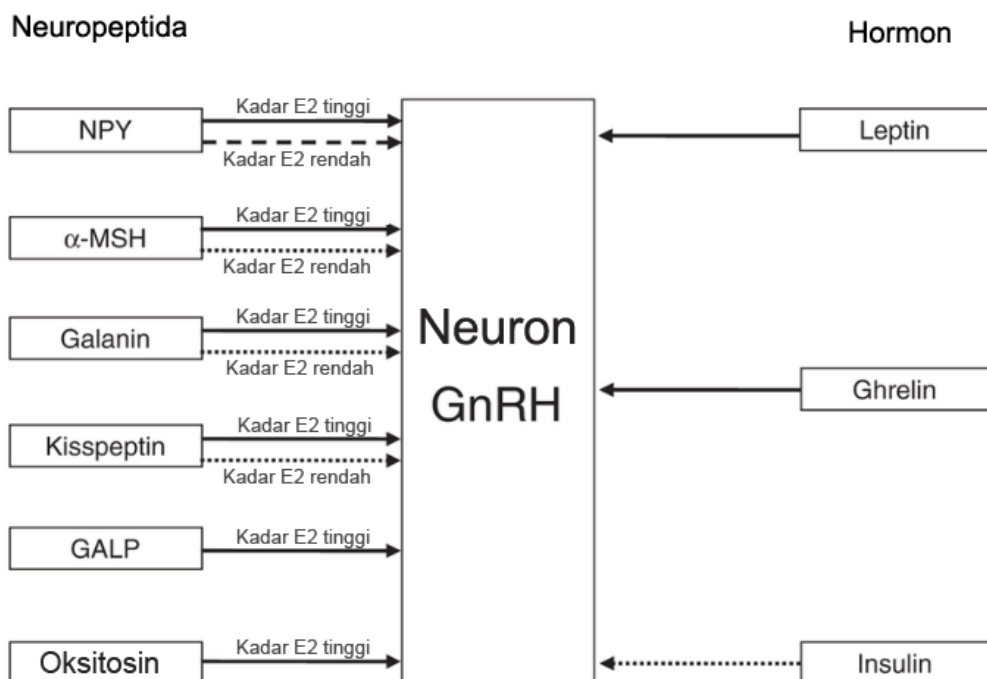
### 1.2 Aksis Reproduksi

Aksis endokrin yang klasik terdiri atas stimulasi hormonal pada organ perifer melalui pituitari dan hipotalamus. Hipotalamus dihambat melalui sebuah *loop* umpan balik negatif. Prinsip yang sama dipakai pada aksis reproduksi untuk kedua jenis kelamin. Pada wanita, kisspeptin adalah peptida

yang memberikan sinyal inisial untuk produksi GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) oleh hipotalamus untuk menginduksi sekresi LH dan FSH oleh hipofisis.<sup>6</sup> Onset pubertas ditandai adanya peningkatan bermakna pada pulsatilitas GnRH. Kedua FSH dan LH bekerja perifer, pada tingkat ovarium, menstimulasi produksi estrogen dan progesteron seperti halnya pematangan folikel, induksi ovulasi, dan dukung fase luteal. Ketika pubertas berkembang normal, maturitas seksual akan didapat, akan muncul karakteristik seks sekunder dan sekresi gonadotropin menjadi pulsatil, terdiri dari denyut sekresi yang bervariasi tapi jelas muncul sebagai siklus menstruasi. Pulsatilitas pelepasan GnRH adalah wajib, sebagai upaya untuk mempertahankan sintesis dan sekresi gonadotropin yang normal, siklus dan ovulasi.

### 1.3 Sindrom metabolik dan interaksi aksis reproduksi

Denyut GnRH dan fungsi normal aksis reproduksi (*hypotalamus-pituitary-gonad*) tergantung pada keseimbangan energi normal, yang berkaitan dengan asupan makanan yang cukup, dan konsumsi energi normal.<sup>7-9</sup> Pada kasus dimana terjadi ketidakseimbangan energi, disfungsi reproduksi dapat terjadi. Pada wanita muda, tubuh yang terlalu ramping (kurus) akan menyertai gangguan keterlambatan pubertas, sedangkan pada wanita dengan pubertas prematur, biasanya hal ini disebabkan obesitas.<sup>8</sup> Leptin, suatu produk adiposit, berperan penting dalam proses ini.<sup>10-13</sup>



Gambar 1. Interaksi antara aksis reproduksi (GnRH neuron) dan obesitas (peptida dan hormon yang mengatur keseimbangan energi) berdasarkan status esterogenik. Tanda panah penuh menunjukkan stimulasi dan tanda panah bertitik menandakan aktivitas inhibisi.<sup>11</sup>

Tujuan makalah ini adalah memberikan bukti atas adanya interaksi kompleks antara obesitas, sindrom metabolik, dan gangguan aksis reproduksi. Secara spesifik hal ini ditujukan untuk menjawab 3 pertanyaan penting yaitu: 1) Bagaimana MS dan gangguan aksis reproduksi saling berinteraksi?, 2) Dapatkah komponen MS menyebabkan gangguan aksis reproduksi?, 3) Apakah implikasi terapeutik yang terjadi akibat interaksi antara sindrom metabolik dan gangguan aksis reproduksi?

## **2. Sindrom Metabolik dan Gangguan Aksis Reproduksi-Bagaimana Mereka Berinteraksi?**

### **2.1 Adipokin**

Beberapa jenis hormon yang dihubungkan dengan obesitas dan gangguan aksis reproduksi antara lain leptin, ghrelin, adiponektin dan resistin.

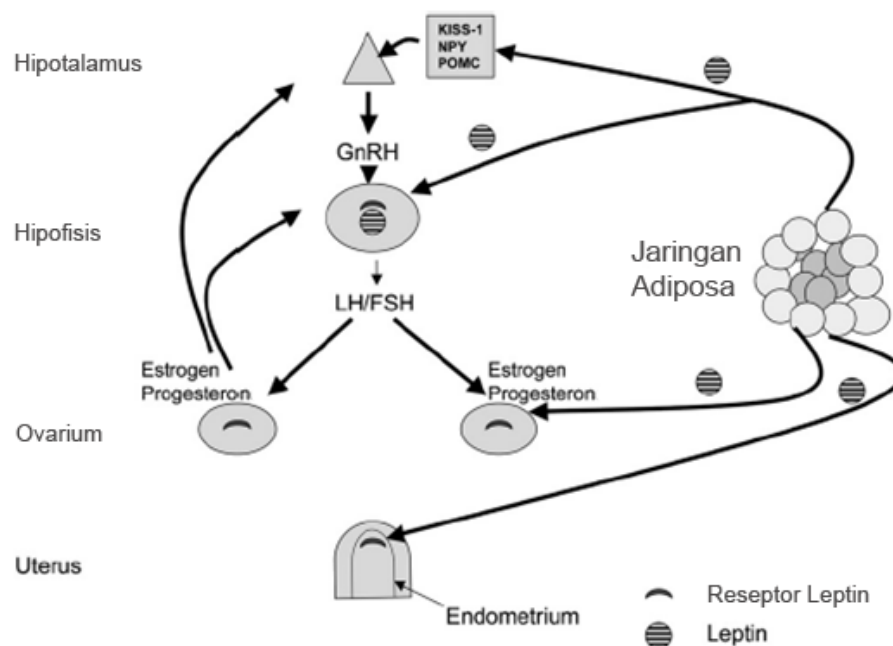
#### **2.1.1. Leptin**

##### **2.1.1.1 Mekanisme Aksi pada Aksis Reproduksi**

Konsentrasi leptin berkurang selama masa lapar dan mendorong terjadinya perubahan-perubahan *neuro-endocrine*, beberapa diantaranya berkaitan dengan gangguan aksis reproduktif. Konsentrasi leptin ( $10^{-12}$  sampai  $10^{-10}$ M) terbukti penting bagi inisiasi masa pubertas, serta bagi kelangsungan hidup reproduktif yang normal, dan secara positif berkorelasi dengan umur *menarche*. Bila konsentrasi leptin cukup memadai, maka masa pubertas akan diawali melalui suatu rangsangan GnRH dan sebagai akibatnya, LH dan FSH. Tindakan membatasi pola makan seringkali menyebabkan konsentrasi leptin yang rendah.<sup>11</sup>

Pada tingkat perifer, leptin mRNA diekspresikan di theca sel granulosa, saluran tuba dan endometrium. Leptin telah terbukti memberikan pengaruh terhadap gonadotropin, insulin dan *insuline growth factor-1* (IGF-1) pada proses steroidogenesis ovarium. Sementara leptin berhubungan dengan konsentrasi progesteron di suatu siklus, reseptor leptin di oocytes juga mempengaruhi maturitas dan perkembangan oosit. Setelah pubertas konsentrasi leptin lebih tinggi, menunjukkan efek stimulasi dan inhibisi estrogen dan androgen yang masing-masing merupakan sekresi hormon dari jaringan adiposa. Pada ovarium dapat ditemukan jumlah reseptor leptin yang tinggi. Jika konsentrasi leptin di dalam darah melampaui kadar normal, hormon-hormon steroidogenesis akan berkurang secara langsung akibat efek supresi gonad.<sup>14</sup>

Pada kondisi kegemukan, konsentrasi leptin akan meningkat dan menghambat kerja hormon steroid gonad. Pada wanita yang gemuk, konsentrasi paparan leptin yang lebih tinggi akan menghambat produksi E2 sel granulosa, melalui respon terhadap FSH dan IGF-1. Lebih jauh lagi, 4-A yang diproduksi dari sel theca interna sebagai hasil dari stimulasi LH dan IGF-1, juga dihambat. Hasil akhirnya berupa berkurangnya maturasi folikel yang menyebabkan siklus anovulatoar.



*Bohler. Adipose tissue and reproduction in women. Fertil Steril 2010.*

Gambar 2. Pengaruh leptin terhadap aksis reproduktif. Saat penyimpanan lemak memadai, leptin merangsang pelepasan GnRH. Aksi ini umumnya terjadi secara tidak langsung melalui neurohormon lain, termasuk kisspeptin, neuropeptide-Y, dan pro-opiomelanocortin. Leptin dan reseptornya juga ditemukan di hipofisis. Masih belum jelas apakah estrogen memiliki peran fisiologis dalam pelepasan leptin dari penyimpanan lemak. Reseptor-reseptor leptin telah dilokalisasi dalam ovarium dan endometrium yang mengimplikasikan aksi-aksi langsung tambahan pada jaringan-jaringan tersebut. GnRH = gonadotropin releasing hormone; LH = luteinizing hormone; FSH = follicle stimulating hormone; KISS = kisspeptin; POMC = pro-opiomelanocortin; NPY = neuropeptide-Y

## 2.1.2 Adiponektin

### 2.1.2.1 Metabolisme Kerja

Adiponektin merupakan salah satu sekresi protein adiposa yang disebut adipocytokines. Adiponektin merupakan protein yang terdiri atas serangkaian 244 asam amino dari adipocytes pada jaringan adiposa putih. Adiponektin merupakan protein produk dari *apM1 gene transcript* yang terputar baik sebagai trimer dan oligomer. Sama dengan leptin, konsentrasi adiponektin lebih rendah pada laki-laki, orang gemuk, diabetes, dan orang-orang yang mengalami penyakit jantung koroner. Adiponektin bekerja di perifer melalui reseptor AdipoR1, AdipoR2 dan t-cadherin.<sup>15</sup>

Fungsi adiponectin sebagai *insuline sensitizing agent* dengan cara menurunkan produksi glukosa hepar dan meningkatkan kerja insulin di hati serta menurunkan konsentrasi glukosa, asam lemak bebas dan trigliserida. Konsentrasi adinopektin secara negatif berhubungan dengan insulin puasa, glukosa dan trigliserida. Kadar adiponectin secara kuat memiliki hubungan terbalik dengan resiko diabetes dan indeks massa tubuh.<sup>15</sup>

Konsentrasi adinopectin lebih rendah pada pasien obesitas, DM tipe 2, hipertensi dan penyakit jantung koroner. Sementara itu, konsentrasi adinopectin yang tinggi bisa memproteksi sistem kardiovaskular dan mengurangi insidensi infark miokardium dengan mempercepat pembaharuan sel endotel. Konsentrasi adinopectin meningkat ketika berat badan menurun, konsentrasi yang rendah dihubungkan dengan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Cara kerjanya melalui inhibisi produksi sel endotel dan adhesi molekul secara invitro, supresi monosit dan regulasi TNF. Adinopectin seperti juga *adipocynes* lainnya melibatkan sifat regulasi pembuluh darah dan tekanan darah. Adiponektin juga menyebabkan relaksasi pembuluh darah melalui mekanisme membukanya saluran potassium. Salah satu mekanisme kerja dari adinopectin adalah meningkatkan produksi *nitric oxyde* (NO). Lebih jauh lagi, adiponectin melindungi dinding pembuluh darah melalui anti-aterogenik dan anti-inflamasi.<sup>16</sup>

#### **2.1.2.2 Kerja Reproduksi**

Baik adipoR1 dan R2 diekspresikan dalam kelenjar pituitari dan hipotalamus manusia. Adiponektin mengatur sekresi hormon dan ekspresi gen dalam 2 tipe sel endokrin melalui keterlibatan pituitari, somatotrop dan gonadotrop, yang menghambat pelepasan LH dan GH, akan tetapi tidak muncul efek inhibisi terhadap konsentrasi FSH. Pada level perifer, studi membuktikan, ekspresi reseptor adiponektin pada ovarium, di theca dan sel granulosa, memediasi kerja adiponectin dengan meningkatkan produksi *IGF-induced progesterone* dan E2. Pada tahun 2008, Gutman et al. pertama kali mendemonstrasikan induksi *in vivo* adiponectin dengan gonadotropin pada ovarium manusia setelah mendapatkan terapi rekombinan LH. Sebagai tambahan, LH ditemukan dapat meningkatkan AdipoR2 mRNA di sel theca tetapi tidak pada sel-sel granulosa.<sup>16</sup> Peran sinergistik antara adiponektin dengan insulin atau IGF-1 di sel theca, sesuai dengan peran pada sensitisasi insulinnya.

#### **2.1.3. Resistin**

##### **2.1.3.1. Aksi pada metabolisme**

Resistin merupakan protein dimerik yang namanya diberikan karena perannya sebagai mediator resisten insulin, resistin mengatur homeostasis glukosa dan sensitivitas insulin. Implikasinya pada metabolisme glukosa tampak pada tingkatan yang bervariasi, mulai dari

penghambatan transport glukosa hingga blokade jalur transduksi sinyal insulin serta stimulasi produksi glukosa hepatic melalui pengurangan aksi AMPK. Resistin dikeluarkan oleh adiposit dan bisa terdeteksi pada plasma, dimana pada manusia, resistin di produksi oleh monofag dan monosit.<sup>17</sup>

#### **2.1.3.2. Aksi pada reproduksi**

Eksresi mRNA resistin dapat diidentifikasi di hipofise dan hipotalamus. Konsentrasinya rendah di kelenjar hipofise tikus saat lahir, meningkat sampai puncaknya pada pubertas, dimana ekspresi dari sel-sel hipotalamus dalam perkembangannya terlihat lebih konstan. Perubahan ekspresi hipofise selama pubertas merupakan hasil sinyal yang berasal dari hipotalamus. Pada tikus peripubertas dengan ablasi sel hipotalamus tidak mengekspresikan resistin.

Zhang et.al. telah memeriksa konsentrasi resistin pada wanita dengan PCOS dan resisten insulin dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan kadar mRNA resistin antara wanita dengan atau tanpa PCOS dan dengan atau tanpa resistensi insulin. Lebih jauh ekspresi resistin mRNA pada *monocyte-derived macrophage* lebih tinggi daripada sel mononuklear dan seperti yang telah banyak diduga, ekspresinya dapat direduksi oleh resoglitazone. Terlebih lagi konsentrasi serum resisten dapat diukur berkaitan dengan adanya inflamasi kronis derajat rendah pada wanita muda yang non obesitas dengan PCOS. Konsentrasi resistin dalam sirkulasi tampaknya tidak menunjukkan peran yang penting pada patogenesis dari PCOS tanpa resistensi insulin atau obesitas.<sup>18</sup>

#### **2.1.4 Omentin dan chemerin**

Omentin saat ini lebih dikenal sebagai adipokin. Terdapat pada jantung, paru-paru, ovarium dan plasenta. Omentin lebih banyak diproduksi dan disekresikan oleh jaringan adiposa viseral dibandingkan dengan jaringan adipose subkutan. Omentin meningkatkan stimulasi insulin sebagai upaya untuk mengambil glukosa pada adiposit manusia. Lebih jauh, omentin berhubungan dengan proses inflamasi dan dapat mengeluarkan antiinflamasi pada keadaan proinflamasi, kemungkinan memberikan peran yang sama dalam pembentukan elemen proinflamasi pada jaringan adipose viseral seperti makrofag. Omentin dalam sirkulasi dilaporkan menurun pada subjek yang mengalami obesitas. Konsentrasi omentin dalam sirkulasi berbanding terbalik dengan marker obesitas, yaitu BMI, lingkar pinggang, dan kadar leptin. Leptin dapat meregulasi konsentrasi omentin. Konsentrasi omentin dalam sirkulasi dan ekspresi mRNA omentin ditemukan secara signifikan lebih rendah pada subjek dengan *impaired glucose tolerant* (IGT) dan DM tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Chemerin merupakan novel adipokin yang berfungsi mengatur perkembangan dan fungsi metabolisme adiposit. Pada manusia, konsentrasi plasma chemerin berkaitan dengan lemak tubuh, glukosa, metabolisme lemak dan inflamasi. Konsentrasi plasma chemerin meningkat pada pasien



dengan obesitas dan atau DM dan keadaan inflamasi. Chemerin diduga diaktivasi oleh insulin dan dihambat oleh metformin. Pada pasien dengan DM tipe 2, konsentrasi chemerin meningkat serta berkaitan dengan marker *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD). Selain itu, peningkatan chemerin akan berjalan seiring bertambah parahnya status toleransi glukosa seseorang. Konsentrasi chemerin ditemukan tinggi pada orang dengan resistensi insulin dibandingkan dengan pada orang obese yang sensitif insulin. Chemerin ditemukan baru-baru ini pada ovarium tikus dan pada plasenta manusia. Reverchon et al juga mengidentifikasi chemerin pada folikel ovarium secara in vivo, lebih jauh lagi pada sel-sel granulosa dan theca serta cairan folikular. Chemerin menghambat *IGF-1 induced progesterone* dan sekresi E2.

## 2.2 Hormon usus

Faktor periferan terbagi menjadi proses pengaturan status energi fase lambat, diproduksi jaringan adiposa (leptin, adinopektin, resistin) dan status energi fase singkat seperti sinyal lapar oleh ghrelin, hormon usus peptida YY<sub>(3-36)</sub> (PYY<sub>(3-36)</sub>), polipeptida pankreas (PP), *oxyntomodulin* (OXM) dan hormon *incretin glukagon-like peptide-1* (GLP) serta *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP)<sup>19</sup>

### - Ghrelin

#### Peran pada reproduksi

Efek ghrelin terhadap regulasi pusat reproduksi masih diperdebatkan. Pemberian ghrelin menurunkan sekresi GnRH dari hipotalamus dan LH dari pituitari. Penelitian yang telah dilakukan menunjukkan peran potensi stimulasi FSH, sama halnya pada LH. Topik paling menjanjikan adalah ghrelin secara tidak langsung menghambat sekresi LH, melalui inhibisi GnRH, setidaknya melalui supresi ekspresi gen *Kiss1* yang lebih berhubungan dengan sinyal ghrelin untuk menyimpan energi dan supresi gonadotropin. Berdasarkan potensi aksi ini, inhibisi ghrelin pada sekresi LH dimediasi molekul bentuk anasetil (*des-ghrelin*). Berkaitan dengan penurunan regulasi hipotalamus yang disebabkan oleh ghrelin, bukti hubungan ghrelin dan onset pubertas, pubertas bersifat sensitif terhadap status penerimaan energi. Telah dilaporkan pemberian ulang ghrelin pada tikus jantan saat transisi pubertas menurunkan LH dan konsentrasi T serta menghambat pemisahan *balano-preputial* (sinyal eksternal pubertas). Wanita pubertas kurang sensitif terhadap ghrelin dibandingkan pada pria, yakni konsentrasi gonadotropin dan E2 yang stabil dan waktu pubertas yang tidak berubah. Keadaan ini berkebalikan dengan hasil pada leptin, dimana wanita lebih sensitif dibandingkan pada pria dan efeknya yang besar pada proses pubertas. Efek penghambatan ghrelin dimediasi *ghrelin asetil* dan *des-ghrelin*. Mekanisme ini cenderung masih menjadi bahan perdebatan, bukti terbaru menunjukkan ghrelin dapat menekan ekspresi gen *Kiss1* pada area spesifik di hipotalamus,

meskipun ekspresi RNA ghrelin juga terdeteksi pada testis manusia, tepatnya sel leydig dan sertoli sama halnya dengan ovarium (sel hilus interstisial, korpus luteum muda dan matur). Bukti pada manusia masih kurang meyakinkan, namun konsentrasi ghrelin dalam sirkulasi menurun progresif saat pubertas, merujuk pada fungsi metabolisme normal dan kekurangan nutrisi.

- **Peptide YY, oxyntomodulin, GLP-1, GIP**

Faktor perifer terbagi menjadi regulasi status energi fase lambat, diproduksi jaringan adiposa (leptin, adiponectin, resistin) dan status energi fase singkat seperti sinyal lapar ghrelin, hormon usus peptida YY<sub>(3-36)</sub> (PYY<sub>(3-36)</sub>), polipeptida pankreas (PP), *oxyntomodulin* (OXM) dan *hormon incretin glukagon-like peptide-1* (GLP) dan *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP).

PYY<sub>(3-36)</sub> disekresikan sel L *neuro-endocrine*, yang berlokasi pada bagian gastrointestinal. Sel L merespon konsumsi makanan dengan sekresi PYY, sedangkan puasa menekan sekresi PYY. Orang obesitas memiliki konsentrasi postprandial PYY dan puasa yang lebih rendah sehingga memberikan sinyal inhibisi yang lemah terhadap konsumsi makanan, akan tetapi orang obesitas tidak menunjukkan resistensi terhadap pemberian PYY eksogen.

OXM adalah peptida yang dilepaskan setelah makan, mengurangi berat, meningkatkan rasa kenyang, mengurangi lemak tubuh, dan meningkatkan pemakaian energi. Terlebih efek anoreksi OXM ditingkatkan oleh supresi konsentrasi ghrelin yang dimediasi oleh OXM, menunjukkan bahwa sebagian dari aksi ghrelin disebabkan oleh keberadaan OXM.

GIP adalah inkretin yang disekresikan oleh sel K di duodenum dan jejunum proksimal. Proses sekresi ini berkaitan dengan isi dari makanan dan berlangsung beberapa menit setelah proses pencernaan. Konsentrasi GIP meningkat pada pasien obesitas dan menyebabkan penyimpanan energi. GIP diduga menggunakan lipolitik dan anabolik pada adiposit.

GLP-1 adalah inkretin yang disekresikan oleh sel L endokrin. Ia berfungsi untuk mengatur selera makan melalui beberapa mekanisme, yang pada akhirnya akan menimbulkan rasa kenyang. Penggunaan GLP-1 eksogen akan menurunkan selera makan dan konsumsi energi, baik pada manusia normal maupun yang obesitas. Individu dengan obesitas memiliki konsentrasi GLP-1 yang lebih rendah, dan akan kembali ke kadar normal apabila terjadi penurunan berat badan. Konsentrasi GLP-1 meningkat sebanyak 4 hingga 20 kali setelah mengonsumsi makanan yang menyebabkan penurunan penggunaan glukosa oleh otot, sehingga glukosa dapat disimpan di hepar dan kelak dapat digunakan pada saat puasa.

### **3. Dapatkah Komponen Sindroma Metabolik Menimbulkan Gangguan Aksis Reproduksi?**

#### **3.1 Patofisiologi hubungan sindrom metabolik dengan gangguan aksis reproduksi wanita**

Obesitas dapat mempengaruhi aksis reproduksi pada wanita sepanjang usia mereka. Hal ini dapat mempengaruhi secara parsial atau total selama masa reproduksi, dan hal ini berkorelasi dengan peningkatan risiko hiperandrogenisme dan disfungsi ovulasi.

##### **3.1.1 Hiperandrogenisme**

Obesitas sentral, berkorelasi dengan peningkatan kadar insulin dalam sirkulasi, sehingga menekan sintesis SHBG hepar, dan meningkatkan produksi androgen ovarium. Akibatnya, konsentrasi androgen fungsional meningkat. Konsentrasi estrogen dalam sirkulasi juga meningkat akibat peningkatan aromatisasi androgen di jaringan adiposa perifer. Konsentrasi SHBG di sini berperan penting dalam penyampaian hormon seks steroid di target jaringan. Kadar SHBG diatur oleh *up-regulation* hormon estrogen, iodothyronin, dan *growth hormone* (GH). Sebaliknya, androgen dan insulin memiliki efek inhibisi produksi SHBG. Dilaporkan pada beberapa penelitian, obesitas sentral menurunkan konsentrasi SHBG dan meningkatkan produksi T, dan klirens metabolik. Insulin meningkatkan steroidogenesis yang dimediasi oleh LH, pada sistem sel theca di ovarium, sehingga meningkatkan androgen ovarium. Hiperandrogenemia menyebabkan apoptosis sel granulosa, sementara konversi androgen di perifer menjadi estrogen di jaringan adiposa menghambat sekresi gonadotropin.<sup>20</sup>

##### **3.1.2 Disfungsi ovulasi**

Obesitas telah diketahui berkorelasi dengan penurunan kadar AMH (*Anti-Mullerian Hormone*) yang disekresi oleh sel granulosa di ovarium dan saat ini telah digunakan sebagai marker penurunan cadangan ovarium.<sup>21-22</sup> MS memiliki efek langsung terhadap kualitas oosit. Pada wanita obesitas yang memiliki peningkatan konsentrasi CRP (*C-reactive protein*) pada cairan folikuler, mengindikasikan bahwa lingkungan metabolik maternal telah mengalami efek langsung dari keadaan metabolik, dimana terjadi peningkatan marker inflamasi dan peningkatan stress oksidatif, yang berkorelasi dengan penurunan kualitas oosit potensial.<sup>23</sup>

Penelitian mengenai oosit menunjukkan bahwa kualitas oosit akan terganggu, lingkungan mikro cairan folikuler akan mengalami gangguan, yang berakhir dengan buruknya kualitas oosit dan embrio sebagai akibat dari adanya gangguan kondisi metabolik seseorang. Penelitian yang bertujuan mencari perbedaan lingkungan folikuler pre-ovulatori pada wanita dengan obesitas (dengan melakukan analisis cairan folikuler yang diaspirasi saat *ovum pick up*) menunjukkan bahwa wanita dengan BMI yang lebih tinggi memiliki kadar insulin, laktat, trigliserid dan CRP yang lebih tinggi pada cairan folikulernya serta memiliki kadar SHBG yang lebih rendah. Peningkatan kadar CRP cairan folikuler pada wanita obesitas merupakan suatu hal yang penting, karena hal tersebut menunjukkan

aktivitas inflamasi dan stres oksidatif yang meningkat, yang kemungkinan berhubungan dengan penurunan potensi pertumbuhan dan perkembangan oosit.<sup>24</sup>

### **3.2 Data klinis yang menunjukkan hubungan sindrom metabolik dapat menimbulkan gangguan aksis reproduksi pada wanita**

Beberapa penelitian yang dilakukan dengan tujuan untuk menentukan hubungan antara kadar beberapa hormon (gonadotropin, SHBG, AMH, dan inhibin B) dan beberapa parameter biologis (irregularitas siklus menstrual, fertilitas) telah dilakukan pada wanita MS.

#### **3.2.1 Gonadotropin**

Penelitian kohort multi-etnis pada 3302 wanita (*Study of Women's Health across the Nation*), subkohort 848 diteliti pola harian hormon reproduksinya. Wanita yang memiliki BMI <25 kg/m<sup>2</sup> memiliki kadar LH dan FSH yang lebih tinggi, dibandingkan wanita dengan berat badan yang lebih berat.<sup>22</sup> Penelitian lain, yang membandingkan 22 wanita fertil *overweight*, dan 10 wanita *normoweight*, pada wanita *overweight* ditemukan kadar FSH ( $p < 0,001$ ) dan LH ( $p < 0,001$ ) yang lebih rendah. Kemudian FSH dan LH memiliki korelasi negatif dengan BMI dan lingkar pinggang ( $p < 0,001$  dan  $p < 0,01$  secara berurutan). Sebanyak 18 wanita pre-menopause, tanpa gangguan haid, dan *obese* berat dibandingkan dengan 11 tanpa gangguan haid, *normoweight*, dengan kelompok kontrol 12 tanpa gangguan haid *normoweight* sebagai kontrol, dibandingkan kadar LH mereka. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara ketiga kelompok terkait kadar LH dan FSH. Akan tetapi pada kelompok *obese*, mereka memiliki perbedaan amplitudo dan kadar rata-rata LH ( $0,8 \pm 0,1$  dan  $2,0 \pm 0,3$  IU/l) dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $1,6 \pm 0,2$  dan  $3,4 \pm 0,2$  IU/l), tapi tidak pada fase folikuler.<sup>25</sup> Penelitian lain yang dilakukan membandingkan 2 kelompok pre-menopause yang telah disesuaikan usianya, 50 *obese* dan 5 tidak *obese*. Tidak ada perbedaan kadar FSH yang signifikan antara kedua kelompok.<sup>26-27</sup> Kemudian pada penelitian *cross-sectional* pada 693 wanita menemukan bahwa konsentrasi CRP lebih berkorelasi terhadap rasio LH/FSH.<sup>28</sup>

#### **3.2.2 Hormon Seks Steroid dan SHBG**

Pada penelitian 29 wanita *obese*, tingkat produksi T, *dihydrotestosteron* (DHT) dan *alpha-4 androstenedion* mengalami peningkatan dibandingkan wanita *normoweight*. Lebih spesifik, wanita dengan obesitas bagian atas, memiliki kadar serum T dan E2 yang lebih tinggi dibandingkan wanita dengan obesitas bagian bawah. Kadar A4-A mengalami peningkatan pada kedua kelompok obesitas ini. Obesitas bagian atas memiliki penurunan kadar SHBG dibandingkan wanita dengan obesitas bagian bawah ( $16,1 \pm 5,7$  vs  $18,9 \pm 6,1$  nmol/l). Pada penelitian 33 wanita *obese* pre-menopause, lemak viscerosa berkorelasi dengan penurunan kadar SHBG dan penurunan rasio kadar E2/T bebas.<sup>29</sup> Penelitian *cross-sectional*, terkontrol, berdasar-komunitas pada 543 wanita yang berusia 34-54 th

menunjukkan bahwa wanita dengan MS memiliki kadar *free androgen index* (FAI) yang lebih tinggi dibandingkan kontrol. Selain itu FAI berkorelasi dengan obesitas abdomen, dan peningkatan tekanan diastolik.<sup>30</sup> Korelasi antara kadar T bebas dan total pada MS perlu diteliti lebih lanjut. Penelitian pada 362 wanita post-menopause menunjukkan bahwa FAI dan bukan kadar T yang berkorelasi kuat dengan MS, pada wanita dengan kuartil tertinggi memiliki kemungkinan 5 kali lebih besar terkena MS dibandingkan dengan wanita pada kuartil terendah (*odds ratio* (OR) 5,38 95% *confidence interval* (CI) 2,70-10,7). Selain itu, ditemukan bahwa hiperinsulinemia dan hiperglikemia berkaitan erat dengan FAI yang lebih tinggi.<sup>31</sup> Pada penelitian cohort berbasis komunitas pada 2961 wanita dengan usia 42-52 tahun, Santoro *et.al* memeriksa konsentrasi dari T, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA-S) dan SHBG serta menghitung FAI. Androgen dan sebagian SHBG berkaitan erat dengan BMI, lingkar pinggang dan WHR. SHBG berkaitan terbalik dengan munculnya MS (OR 0,32; 95% CI 0,26-0,39).<sup>32</sup> Pada *Women's Health Study*, E2,T,SHBG, dan FAI dievaluasi pada 212 wanita postmenopause. Konsentrasi E2 dan T pada nilai FAI lebih tinggi pada wanita dengan MS dimana pada grup yang sama memiliki SHBG yang lebih rendah. FAI yang lebih tinggi dan SHBG yang lebih rendah berhubungan dengan semua komponen dari MS. *Pregnanediol glucuronide* berkurang pada wanita obesitas dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal. Wanita dengan MS memiliki konsentrasi T yang lebih tinggi ( $p < 0,001$ ) dan konsentrasi SHBG yang lebih rendah ( $p < 0,001$ ) dibandingkan dengan mereka yang tidak terkena MS. Pada model lain dengan aneka hormon, SHBG merupakan faktor satu-satunya yang berkaitan dengan MS.<sup>33</sup> Akhirnya, pada penelitian meta-analisis dari 52 penelitian observasional, yang melibatkan 20 wanita, konsentrasi T total dan T bebas lebih tinggi pada wanita dengan MS (perbedaan rata-rata T total 0,14 nmol/l; 95% CI 0,07-0,20. Perbedaan rata-rata T bebas terstandardisasi 0,52 pmol/l; 95% CI 0,33-0,71) dibandingkan dengan mereka yang tanpa MS.

### **3.2.3 Inhibin B, AMH, dan kisspeptin (metastin)**

Pada penelitian kohort prospektif, 436 wanita usia reproduksi diikuti selama 6 tahun. Konsentrasi inhibin B berkaitan negatif dengan BMI. Wanita premenopause dengan BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> memiliki konsentrasi inhibin B yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal (41,8 vs 58,4 pg/ml,  $p < 0,001$ ). Sebaliknya, wanita postmenopause dengan BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> memiliki konsentrasi inhibin B yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan wanita postmenopause dengan berat badan normal (29,1 vs 26,7 pg/ml,  $p < 0,001$ ). Pada penelitian yang lain, 22 wanita fertil dengan obesitas dan berat badan berlebih memiliki konsentrasi inhibin B yang lebih rendah dibandingkan dengan 10 wanita fertil dengan berat badan normal. Akhirnya, penelitian longitudinal pada wanita premenopause dengan usia 35-47 tahun, konsentrasi inhibin B lebih rendah pada wanita obesitas dibandingkan dengan wanita tanpa obesitas.<sup>34</sup>

Penelitian *cross-sectional* pada 122 wanita sehat usia reproduksi akhir memperlihatkan konsentrasi AMH 65% lebih rendah pada wanita obesitas dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal (0,016 vs 0,046 ng/ml). BMI berkaitan erat dengan konsentrasi AMH bahkan setelah disesuaikan dengan status menopause, usia, ras, dan hari siklus.<sup>21</sup> Observasi ini dikonfirmasi dengan penelitian *cross-sectional* yang lain dari 36 wanita sehat dengan usia 40-52 tahun. Selain itu, konsentrasi inhibin B 24% lebih rendah pada wanita obesitas dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal. Sebaliknya, pada penelitian *cross-sectional*, tidak ada perbedaan konsentrasi AMH di antara dua grup usia sama dari wanita premenopause (50 wanita obesitas dan 50 wanita tanpa obesitas).<sup>26</sup> Selain itu, korelasi positif ditemukan antara AMH dan *homeostasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR), konsentrasi T bebas, FAI, kolesterol total dan kolesterol *low density lipoprotein* (LDL) dan terdapat korelasi negative antara AMH dan kolesterol HDL pada 87 wanita (54 dengan berat badan normal dan 33 dengan berat badan berlebih) yang didiagnosis dengan PCOS dibandingkan dengan 50 wanita sebagai kontrol (28 dengan berat badan normal dan 22 dengan berat badan berlebih).

Pada penelitian klinis yang melibatkan 28 wanita obesitas dan berat badan berlebih yang disertai PCOS, 28 wanita dengan berat badan normal yang disertai PCOS, dan 13 wanita obesitas dan berat badan berlebih sebagai kontrol, wanita dengan berat badan normal yang disertai PCOS dan wanita obesitas sebagai kontrol memiliki konsentrasi metastatin yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita obesitas dan berat badan berlebih yang disertai PCOS. Selain itu, konsentrasi plasma kisspeptin berhubungan negatif dengan BMI, FAI, dan index resistensi insulin. Konsentrasi plasma metastatin juga dievaluasi pada penelitian klinis dari 19 wanita dewasa muda dengan PCOS, 23 wanita dewasa dengan PCOS, dan 20 wanita dewasa muda sebagai kontrol. Terdapat korelasi positif konsentrasi LH, T dan glukosa 2 jam post prandial. Selain itu, metastatin lebih tinggi pada wanita dewasa muda dengan PCOS dibandingkan dengan wanita kontrol dewasa muda.<sup>35</sup>

### **3.2.4 Ketidakteraturan Siklus Menstruasi**

Santoro *et.al*, pada penelitian kohort multi-etnis, memperlihatkan bahwa wanita dengan berat badan berlebih memiliki siklus menstruasi yang lebih panjang dan lebih tidak teratur, mendukung asumsi bahwa obesitas memiliki efek negatif pada fungsi korpus luteum.<sup>22</sup> Pada survei *cross-sectional* yang melibatkan 1300 mahasiswa, BMI dihubungkan dengan karakteristik siklus menstruasi. Mahasiswa dengan obesitas memiliki risiko tertinggi untuk mengalami siklus menstruasi yang lebih panjang dan tidak teratur. Pada penelitian *cross-sectional* dari 266 wanita dengan obesitas dan berat berlebih serta fertilitas normal, 64.3% memiliki siklus menstruasi yang normal, 21,4% mengalami oligomenorrhea, dan 14.3% mengalami hipermenorrhea dan/atau polimenorrhea. Wanita dengan oligomenorrhea memiliki lingkaran pinggang yang lebih besar, BMI, dan konsentrasi

insulin dibandingkan dengan wanita yang memiliki siklus menstruasi normal. Meskipun demikian, hanya lingkar pinggul yang diketahui memiliki hubungan yang signifikan dengan oligomenore. Jika dihubungkan dengan observasi tersebut, data yang didapatkan dari studi kohort pada wanita premenopause menunjukkan bahwa obesitas dan peningkatan resistensi insulin berkaitan dengan menarche yang lebih awal ( $p < 0,003$ ).<sup>36</sup> Analisis *cross-sectional* pada 322 wanita Samoa, salah satu dari populasi di dunia dengan level obesitas tertinggi, menunjukkan bahwa 13.7% berkaitan dengan oligomenore atau amenore. Iregularitas siklus menstruasi berkaitan dengan BMI yang lebih tinggi. Didapatkan lingkar pinggul dan konsentrasi insulin yang lebih tinggi pada kelompok wanita dengan iregularitas siklus menstruasi. Pada studi terbaru, melalui penelitian kohort didapatkan 42% remaja wanita yang obesitas juga mengalami ketidakteraturan siklus menstruasi.<sup>36</sup>

### 3.2.5 Fertilitas

Dengan menggunakan metode penelitian *case-control*, sebanyak 2527 wanita yang sudah menikah dan nulipara dengan riwayat subfertilitas anovulatoar dibandingkan dengan 46.718 wanita yang sudah menikah dan multipara. Risiko relatif terhadap infertilitas adalah 1,2 (BMI < 16 kg/m<sup>2</sup>); 1,1 (BMI 16-17,9 kg/m<sup>2</sup>); 1,0 (BMI 18-21,9 kg/m<sup>2</sup>); 1,1 (BMI 22-23,9 kg/m<sup>2</sup>); 1,3 (BMI 24-25,9 kg/m<sup>2</sup>); 1,7 (BMI 26-27,9 kg/m<sup>2</sup>); 2,4 (BMI 28-29,9 kg/m<sup>2</sup>); 2,7 (BMI 30-31,9 kg/m<sup>2</sup>); dan 2,7 (BMI  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup>). Berdasarkan hasil tersebut, diketahui bahwa risiko relatif terhadap infertilitas meningkat secara signifikan pada wanita dengan BMI di atas 23,9 kg/m<sup>2</sup>. Selain itu, BMI yang lebih tinggi pada wanita berusia 18 tahun dapat digunakan untuk memprediksi infertilitas ovulatoar, tanpa dipengaruhi adanya PCOS atau tidak.<sup>36</sup> Observasi ini dikonfirmasi oleh penelitian lainnya, yang membandingkan 597 wanita dengan infertilitas ovulatoar dengan grup kontrol yang terdiri atas 1695 primipara. Risiko relatif (RR) terjadinya infertilitas ovulatoar pada wanita obesitas adalah 3,1 (95% CI 2,2-4.4) dibandingkan dengan wanita dengan BMI 20-24,9 kg/m<sup>2</sup>.<sup>37</sup> Penelitian lain juga menyebutkan bahwa wanita muda (di bawah usia 23 tahun) dengan obesitas lebih sulit mengalami konsepsi jika melakukan hubungan seksual tanpa kontrasepsi dalam kurun waktu 12 bulan jika dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal.<sup>37</sup> Pada penelitian observasional lainnya yang meneliti 2112 wanita hamil secara terus-menerus, BMI > 25 kg/m<sup>2</sup> berkaitan dengan waktu kehamilan yang lebih panjang. Penelitian yang dilakukan pada 7327 wanita hamil menemukan bahwa tingkat kesuburan lebih rendah pada wanita dengan berat badan *overweight* (OR 0,92; 95% CI 0,84-1,01) atau obesitas (OR 0,82; 95% CI 0,72-0,95) jika dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal. Tingkat kesuburan yang rendah lebih jelas terlihat pada wanita primipara yang obesitas (OR 0,66; 95% CI 0,49-0,89), dan tetap rendah pada wanita *overweight* dan obesitas tanpa kelainan menstruasi. Penelitian lain yang dilakukan dengan cara survei melalui telepon, meliputi 575 wanita berusia di bawah 35 tahun dan melahirkan bayi hidup. Salah satu faktor yang menyebabkan baru

terjadinya konsepsi setelah berhubungan seksual secara aktif lebih dari 6 bulan adalah faktor *overweight* atau obesitas (*hazard ratio* (HR) 1,34; 95% CI 1,05-1,72). Selain itu, kaitan antara faktor antropometrik dengan dengan waktu menuju kehamilan diteliti pada 1651 wanita Denmark dengan metode penelitian prospektif, kohort, dan berbasis internet. Waktu menuju hamilnya lebih tinggi pada wanita *overweight* (*fecundability ratio* (FR) 0,84; 95% CI 0,70-1,00), obesitas (FR 0,75; 95% CI 0,58-0,97) dan obesitas berat (FR 0,61; 95% CI 0,42-0,88) jika dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal.<sup>38</sup>

Berkaitan dengan faktor endometrium pada topik fertilitas, obesitas akan berbanding terbalik dengan reseptivitas endometrium yang akan berakibat pada buruknya hasil luaran keberhasilan reproduksi pada wanita dengan obesitas. Percobaan dengan menggunakan donor oosit telah dilakukan untuk mengetahui efek obesitas terhadap endometrium, dengan tidak dipengaruhi oleh kualitas oosit. Sebuah penelitian retrospektif dilakukan untuk mengetahui hubungan antara risiko abortus spontan dengan BMI pada 712 siklus IVF dengan menggunakan donor oosit (donor oosit berasal dari kelompok usia 25,8±4,2 tahun; BMI yang normal; dan tanpa gambaran klinis dan ultrasonografis SOPK). Tingkat abortus spontan secara signifikan lebih tinggi pada kelompok obesitas (BMI>30) dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan BMI normal. Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa peningkatan BMI berkaitan dengan penurunan tingkat implantasi dan tingkat keberhasilan kehamilan. Penelitian lanjutan masih diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil penelitian sebelumnya, terutama mengenai efek obesitas terhadap endometrium, apakah hanya faktor endometrium, hanya kualitas oosit yang buruk, ataukah merupakan gabungan kedua faktor tersebut yang ikut berperan dalam rendahnya hasil luaran keberhasilan reproduksi pada wanita obesitas.<sup>39</sup>

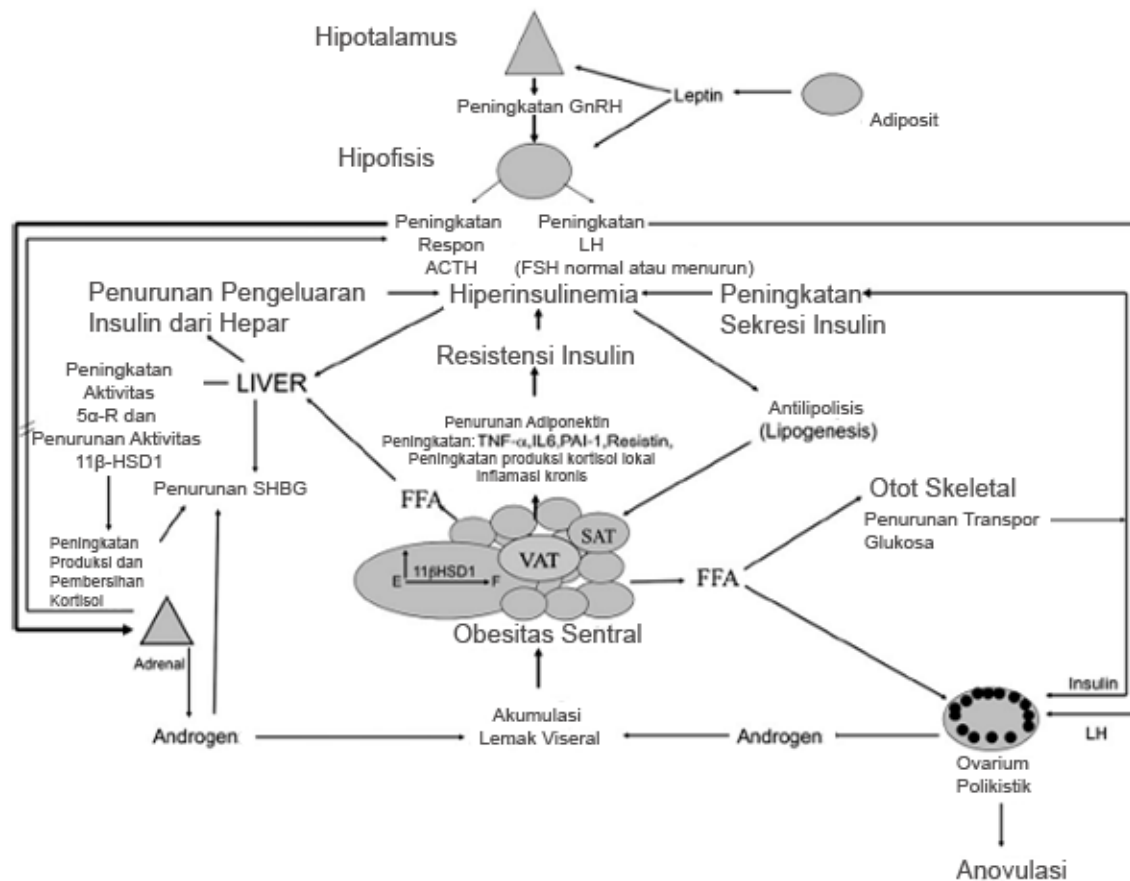
### **3.2.6 Hubungan antara Adipositas dengan SOPK**

Jaringan adiposa memiliki peranan endokrin yang besar dalam tubuh. Adipositas berhubungan erat dengan resistensi insulin, diabetes, dan penyakit kardiovaskular melalui berbagai mekanisme yang berbeda, antara lain: produksi dan sekresi berbagai hormone (sitokin dan berbagai molekul lain), gangguan pada sinyal insulin, inflamasi kronis derajat ringan, disfungsi steroidogenesis. Pada kasus SOPK terjadi perubahan jumlah dan distribusi lemak tubuh yang berakibat pada gangguan metabolik dan aksis reproduksi.

Disfungsi jaringan adipose pada wanita dengan SOPK belum banyak diteliti. Hormon androgen tampaknya memiliki peran penting terhadap distribusi, jumlah dan fungsi jaringan adiposit pada wanita. Hal menarik berhasil diamati pada paparan androgen prenatal pada primata berupa peningkatan adipositas seperti halnya tampilan klinis wanita SOPK dewasa. Pada wanita SOPK terjadi abnormalitas transportasi glukosa yang distimulasi insulin. Kultur otot skeletal berhasil menunjukkan bahwa terjadi gangguan respon insulin, akan tetapi tampak respon insulin yang normal sel adiposit



pada wanita dengan SOPK. Hal ini menunjukkan bahwa otot skelet dan sel adiposit memiliki peranan yang berbeda terhadap terjadinya resistensi insulin pada SOPK. Perbedaan kompartemen jaringan adiposa akan menampilkan gambaran gangguan jaringan adiposa yang berbeda pada kasus SOPK. Sebagai contoh lipolisis yang diinduksi oleh katekolamin akan meningkat pada lemak visceral akan tetapi menurun pada lemak subkutan wanita dengan SOPK.<sup>40</sup>



Bohler. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010.

Gambar 3. Kemungkinan peran VAT dan SAT dalam patofisiologi sindrom ovarium polikistik. Suatu peningkatan dalam obesitas sentral dan VAT dapat dihasilkan dari kenaikan serum androgen dan produksi kortisol lokal, yang terakhir disebabkan oleh peningkatan aktivitas 11β-HSD1 dalam adiposit. Aktivitas 5α-R juga mengalami disregulasi dan berperan meningkatkan bersihan kortisol. *Feedback* negatif kortisol dapat dikurangi sehingga menyebabkan peningkatanimbangan pada ACTH dalam otot rangka yang berperan dalam resistansi insulin dan hiperinsulinemia, juga mengubah tingkat adipokin. Insulin bertindak sebagai co-gonadotropin, memperkuat pengaruh LH dalam menginduksi produksi androgen dari ovarium yang menyebabkan anovulasi. Leptin dapat berperan dalam peningkatan sekresi LH walaupun faktor-faktor lain dan obesitas memperkecil pengaruh ini. VAT = visceral adipose tissue; SAT = subcutaneous adipose tissue; FFA = free fatty acid; HSD =

hydroxysteroid dehydrogenase; E = cortisone; F = cortisol; R = reductase; SHBG = sex hormone binding globulin; ACTH = adrenocorticotrophic hormone; LH = luteinizing hormone; GnRH = gonadotropin releasing hormone; TNF = tumor necrosis factor; IL = interleukin; PAI = plasminogen activator inhibitor.

#### **4. Implikasi Terapeutik**

Bukti tidak langsung yang menunjukkan bahwa MS dan aksis sistem reproduksi saling mempengaruhi adalah fakta bahwa apabila satu komponen ditangani, maka parameter yang lain juga dapat membaik. Intervensi terapeutik meliputi modifikasi gaya hidup, dan obat-obatan.

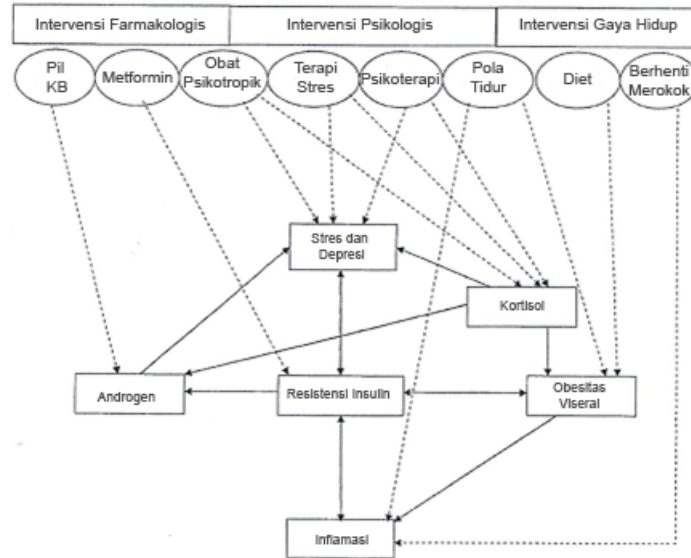
##### **4.1 Modifikasi Gaya Hidup**

Modifikasi gaya hidup terdiri atas pengaturan diet dan olahraga. Sebanyak 33 wanita obesitas dan premenopausal diteliti untuk perubahan hormon seksualnya, dengan cara dilakukan pengurangan diet sebesar 4.2 MJ/hari selama 13 minggu. Hilangnya lemak visceral memiliki efek positif terhadap peningkatan konsentrasi SHBG dan rasio E2/T bebas, tanpa dipengaruhi total hilangnya lemak. Pada penelitian prospektif, 13 wanita obesitas dan anovulasi mengikuti program mingguan yang terdiri atas olahraga dan diet selama 6 bulan. Dua belas orang di antaranya kembali mengalami ovulasi dan 11 orang hamil. Insulin puasa dan konsentrasi T menurun secara signifikan, sementara konsentrasi SHBG meningkat. Perubahan-perubahan ini tidak ada yang terjadi pada grup yang tidak menyelesaikan program 6 bulan tersebut.

##### **4.2 Agen farmakologis**

Sejauh hal-hal yang diperhatikan oleh perempuan, penelitian *double blind* yang meneliti tentang efek merformin pada androgen dan konsentrasi insulin pada 24 perempuan obesitas dengan hirsutism. Semua subjek mengikuti diet low kalori dan diberikan secara acak antara metformin (850mg) atau obat placebo, dua kali sehari, selama 4 bulan. Pada grup yang diberikan placebo, penurunan secara jelas terjadi pada BMI, kadar insulin puasa ( $127 \pm 12$  vs  $156 \pm 14$  pmol/l), *non SHBG-bound IT* ( $0,19 \pm 0,02$  vs  $0,28 \pm 0,03$  nmol/l),  $\Delta_4 - A$  ( $5,8 \pm 0,5$  vs  $9,0 \pm 1,1$  nmol/l), dan  $3_\alpha -$  diol glucuronide ( $8,6 \pm 1,1$  vs  $11,7 \pm 1,9$  nmol/l), dimana ada peningkatan pada rasio glukosa/insulin ( $0,047 \pm 0,005$  vs  $0,035 \pm 0,001$ ), SHBG ( $26,0 \pm 1,7$  vs  $19,1 \pm 1,9$  nmol/l) dan DHEA - S ( $8,7 \pm 1,2$  vs  $8,4 \pm 1,3$  nmol/l). Tidak ada perbedaan yang ditemukan dibandingkan dengan dua grup itu. Penulis menyimpulkan bahwa pemakaian metformin tidak berpengaruh pada pola diet.<sup>41-42</sup>

Model yang disarankan mengenai hubungan antara karakteristik fisiologis dan psikologis pada wanita dengan PCOS dan bagaimana intervensi farmakologis, psikologis, dan gaya hidup dapat mempengaruhi abnormalitas fisiologis dan psikologis. Pada gambar, karakteristik fisiologis dan psikologis pada wanita dengan PCOS direpresentasikan dengan lambang segitiga, dan hubungan langsung antara faktor-faktor tersebut dihubungkan dengan tanda panah. Intervensi yang disarankan terdapat di dalam lingkaran, dan tanda panah putus-putus mengindikasikan abnormalitas fisiologis atau psikologis yang mungkin akan mendapatkan efek langsung dari intervensi tersebut.



Farrell. *Physiological and psychological aspects of PCOS. Fertil Steril* 2010.

Gambar 4. Model hubungan antara karakteristik psikologis dan fisiologis wanita SOPK dan bagaimana intervensi berbagai aspek, farmasi, psikologis, dan perilaku dapat mempengaruhi abnormalitas psikologis dan fisiologis. Tanda panah menunjukkan hubungan langsung, intervensi yang dapat ditawarkan digambarkan dalam bentuk oval, dan tanda panah putus-putus menunjukkan abnormalitas psikologis dan atau fisiologis yang dapat secara langsung diakibatkan.<sup>42</sup>

## Kesimpulan

Terdapat interaksi kompleks antara obesitas, MS dan gangguan aksis reproduksi. Obesitas dan MS akan mempengaruhi fungsi gonad. Pulsatilitas GnRH dan fungsi normal aksis reproduksi sangat berhubungan dengan keseimbangan energi, kecukupan asupan makanan, pemakaian energi yang seimbang, dan aktivitas rata-rata termoregulasi tubuh. Apabila terjadi ketidakseimbangan energi, disfungsi reproduksi mungkin terjadi. Pada wanita muda, kurus yang berlebihan seringkali disertai dengan keterlambatan pubertas, sedangkan pubertas yang terjadi lebih awal (*praecox puberty*) dapat merupakan salah satu manifestasi klinis dari obesitas.

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan topik penting dalam bidang ginekologi endokrinologi reproduksi. Dalam SOPK, jumlah dan distribusi lemak tubuh seringkali mengalami gangguan. Adipositas abdominal atau obesitas seringkali ditampilkan oleh wanita dengan SOPK, yang selanjutnya akan saling mempengaruhi antara sindrom metabolik yang muncul dengan gangguan aksis reproduksi.

Intervensi terapeutik terkait sindrom metabolik/obesitas dan gangguan aksis reproduksi hendaknya dilakukan secara holistik dan komprehensif, termasuk di dalamnya adalah modifikasi gaya hidup, penggunaan agen farmakologis, penurunan berat badan dan pencegahan sindrom metabolik.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Aberti KG, Zimmet PZ. Definition and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15(7): 539-53.
2. Emhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003;9(3): 237-57.
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adult (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
4. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
5. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059-62.
6. Evans JJ, Anderson GM. Balancing ovulation and anovulation: integration of the reproductive and energy balance axes by neuropeptides. *Hum Reprod Update* 2012;18(3):313-32.
7. Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's action on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999;60(2)216-22.
8. Frisch RE. Fatness, menarche and female fertility. *Perspect Biol Med* 1985;28(4):611-33.
9. Hill JW, Elmquist JK, Elias CF. Hypothalamic pathways linking energy balance and reproduction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(5):E827-32.
10. Arslanian S, Suprasongsin C, Kalhan SC et al. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity, and energy expenditure. *Metabolism* 1998;47(3):309-12.
11. Donato Jr J, Cravo RM, Frazao R et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuro-endocrinology* 2011;93(1):9-18.
12. Pulzer F, Haase U, Knupfer M et al. Serum leptin in formerly small-for-gestational-age children during adolescence: relationship to gender, puberty, body composition, insulin sensitivity, creatinine, and serum uric acid. *Metabolism* 2001;50(10):1141-6.

13. Sudi KM, Gallistl S, Weinhandl G et al. Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 antigen, leptin, and fat mass in obese children and adolescents. *Metabolism* 2009;58(11):1593-601.
14. Baldelli R, Dieguez C, Casanueva FF. The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann Med.*2002;34(1):5–18
15. Hug C, Wang J, Ahmad NS, et al. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *ProcNatlAcadSci U S A.* 2004;101(28):10308–10313
16. Campos DB, Palin MF, Bordignon V, et al. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. *Int J Obes (Lond).*2008;32(2):223–231
17. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J.* 2000;19(15):4046–4055
18. Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, et al. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *GynecolEndocrinol.* 2010;26(3):161–166
19. Michalakis K, le RC. Gut hormones and leptin: impact on energy control and changes after bariatric surgery—what the future holds. *Obes Surg.* 2012;22(10):1648–1657
20. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007;8(6):515-23.
21. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD et al. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive function. *Obes Rev* 2007;8(6):515-23.
22. Santoro N, Lasley B, McConnell D et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: the study of women's health across the nation (SWAN) daily hormone study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2622-31.
23. Robker RL, Akison LK, Bennet BD et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormone and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1533-40.
24. Robker RL et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin. Endocrinol. Metab.*2009;94:1533-1540
25. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J ClinEndocrinolMetab.* 2007;92(7):2468–2473
26. Halawaty S, Elkattan E, Azab H, et al. Effect of obesity on parameters of ovarian reserve in premenopausal women. *J ObstetGynaecol Can.* 2010;32(7):687–690
27. Yaylali GF, Tekekoglu S, Akin F. Sexual dysfunction in obese and overweight women. *Int J Impot Res.* 2010;22(4):220–226

28. Beydoun HA, Beydoun MA, Wiggins N, et al. Relationship of obesity-related disturbances with LH/FSH ratio among post-menopausal women in the United States. *Maturitas*. 2012;71(1):55–61
29. Leenen R, van der Kooy K, Seidell JC, et al. Visceral fat accumulation in relation to sex hormones in obese men and women undergoing weight loss therapy. *J ClinEndocrinolMetab*. 1994;78(6):1515–1520
30. Korhonen S, Hippelainen M, Vanhala M, et al. The androgenic sex hormone profile is an essential feature of metabolic syndrome in premenopausal women: a controlled community-based study. *FertilSteril*. 2003;79(6):1327–1334
31. Golden SH, Ding J, Szklo M, et al. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):540–548
32. Santoro N, Torrens J, Crawford S, et al. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the Study of Women's Health Across the Nation. *J ClinEndocrinolMetab*. 2005;90(8):4836–4845
33. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP, et al. Association of hormonal dysregulation with metabolic syndrome in older women: data from the InCHIANTI study. *Am J PhysiolEndocrinolMetab*. 2007;292(1):E353–E358
34. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, et al. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*. 2010;17(4):718–726
35. Chen X, Mo Y, Li L, et al. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol*. 2010;149(1):72–76
36. Lambert-Messerlian G, Roberts MB, Urlacher SS, et al. First assessment of menstrual cycle function and reproductive endocrine status in Samoan women. *Hum Reprod*. 2011;26(9):2518–2524
37. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994;5(2):247–250
38. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, et al. An internet-based prospective study of body size and time-to-pregnancy. *Hum Reprod*. 2010;25(1):253–264
39. Bellver J et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertile Steril*. 2003;79:1136–1140
40. Arner P. Effects of testosterone on fat cell lipolysis. Species differences and possible role in polycystic ovarian syndrome. *Biochimie* 2005;87:39–43.
41. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J ClinEndocrinolMetab*. 1995;80(7):2057–2062

42. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, et al. The relationship between obesity and fecundity. *J Womens Health (Larchmt)*.2009;18(5):633–636



Divisi Imunoenokrinologi Reproduksi  
Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia



# Sertifikat

Diberikan kepada

**DR. DR. WIRYAWAN PERMADI, SPOG (K)**

Sebagai

## PEMBICARA

*Simposium*  
*Jakarta Infertility Update 2011*

*Hotel Borobudur, Jakarta*

*7-8 Desember 2011*

Dr. Andon Hestiantoro, SpOG(K)

Ketua Panitia Jakarta Infertility Update 2011

Prof. DR. dr. Med. Ali Baziad, SpOG(K)

Kepala Divisi Imunoenokrinologi Reproduksi

Departemen Obstetri dan Ginekologi

FKUI/RSCM