

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DAN GANGGUAN SIKLUS HAID  
PADA REMAJA OBESITAS**

***THE RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND  
MENSTRUAL CYCLE DISORDERS IN OBESE ADOLESCENTS***



DISUSUN OLEH :

**SRI HARDIANTI PUTRI DOLO**

**C055181011**

PEMBIMBING:

Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp. FER

Dr. dr. Sriwijaya, Sp.OG, Subsp. FER

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS – 1  
DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2022**

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DAN GANGGUAN SIKLUS HAID  
PADA REMAJA OBESITAS**

**PENELITIAN TESIS**

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan  
Program Pendidikan Dokter Spesialis  
dan mencapai sebutan spesialis Obstetri dan Ginekologi

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

**SRI HARDIANTI PUTRI DOLO**

**C055181011**

PEMBIMBING :

Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp. FER

Dr. dr. Sriwijaya, Sp.OG, Subsp. FER

Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**  
**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DAN GANGGUAN**  
**SIKLUS HAID PADA REMAJA OBESITAS**

Disusun dan diajukan oleh:

**Sri Hardianti Putri Dolo**

Nomor pokok : C055181011

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

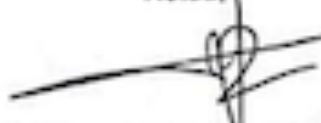
Pada tanggal 30 Agustus 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisil Penasihat

Ketua,



Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp. OG, Subsp. FER  
NIP. 19660719 199703 2 003

Anggota,



Dr. dr. Schwillaya, Sp. OG, Subsp. FER  
NIP. 19681225 200012 2 005

Ketua Program Studi  
Obstetri dan Ginekologi



Dr. dr. Nugraha Utamar P., Sp. OG, Subsp. Onk  
NIP. 19740624 200604 1 009

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Bayyid, Sp. PD-KGH, Sp. GK, M. Kes  
NIP. 1968030 199603 2 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS**

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sri Hardianti Putri Dolo

NIM : C055181011

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

**HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DAN GANGGUAN SIKLUS HAID PADA REMAJA OBESITAS**, dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa tesis ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2022

Yang menyatakan,  
  
Sri Hardianti Putri Dolo

10000  
METERAN  
TEMPER  
PJ 45A02547739670

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang hubungan resistensi insulin dan gangguan siklus haid pada remaja obesitas yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp. FER sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Sriwijaya, Sp.OG, Subsp. FER sebagai pembimbing II dan Dr. dr. Andi Alfian Zainuddin, M.K.M sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM dan Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG, Subsp. Urogin Re sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk, guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi dan juga sebagai Penasehat Akademik Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp.OG, Subsp. Onk, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini dan menjalani pendidikan dokter spesialis obstetri dan ginekologi.
3. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
4. Teman sejawat satu angkatan Juli 2018 atas bantuan, dukungan, dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
6. Adik-adik yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

7. Orang tua saya tercinta, Ayahanda Alm. H. Dolo Kani dan Ibunda Hj. Nurhadi Wedda atas kasih sayang, doa, dan dukungan sepenuhnya kepada penulis, kakak-kakak saya Kabriani Dolo, Muh. Zamanuddin Dolo, Muh. Ilham Dolo, Ichsan Adiputra Dolo dan Suci Chadijah Putri Dolo serta keluarga besar sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan dengan baik.
8. Suami saya tercinta M. Farid Huzein atas segala cinta, dukungan, doanya kepada penulis selama menjalani pendidikan.
9. Kepada Ayu Sriwahyuni, petugas di RS.St Khadijah yang telah membantu dalam proses pengumpulan sampel, pendataan serta pendampingan sampel selama penelitian ini berlangsung.
10. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa yang akan datang.

Makassar, Agustus 2022



Sri Hardianti Putri Dolo



## ABSTRAK

SRI HARDIANTI PUTRI DOLO. *Hubungan Resistensi Insulin dan Gangguan Siklus Haid pada Remaja Obesitas* (dibimbing oleh Fatmawati Madya, Sriwijaya, dan Andi Alfian Zainuddin).

Gangguan siklus haid merupakan gejala utama anovulasi, sebuah fenomena yang disertai dengan penurunan sekresi dan produksi steroid ovarium. Pertambahan berat badan dan peningkatan jaringan adiposa pada perempuan obesitas, terutama di bagian tengah tubuh, dapat mengganggu keseimbangan hormon steroid seperti androgen, estrogen, dan globulin pengikat hormon seksual, sehingga dapat memengaruhi siklus haid pada remaja. Mekanisme obesitas yang paling sering dikaitkan dengan terjadinya gangguan siklus haid adalah resistensi insulin. Salah satu biomarker dari resistensi insulin adalah *Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance* (HOMA-IR). Berdasarkan hal tersebut, studi ini bertujuan menilai hubungan antara resistensi insulin dan gangguan siklus haid pada remaja obesitas. Metode penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan membandingkan kadar HOMA-IR, kadar insulin darah, dan gula darah puasa pada perempuan remaja dengan obesitas yang memiliki siklus haid normal dan siklus haid abnormal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar HOMA-IR pada kelompok dengan siklus haid abnormal ditemukan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok siklus haid normal namun tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna. Selain itu, kadar insulin pada kelompok siklus haid abnormal ditemukan lebih rendah namun juga tidak bermakna. Selanjutnya, nilai gula darah puasa pada kelompok siklus haid abnormal dan normal dilaporkan cenderung sama dan tidak ditemukan perbedaan yang bermakna. Penelitian ini menyimpulkan bahwa resistensi insulin, kadar insulin, dan gula darah puasa tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap siklus haid pada perempuan remaja yang obesitas.

Kata kunci : siklus haid, obesitas, resistensi insulin, remaja





## ABSTRACT

SRI HARDIANTI PUTRI DOLO. *The Relationship between Insulin Resistance and Menstrual Cycle Disorders in Obese Adolescents* (supervised by Fatmawati Madya, Sriwijaya, Andi Allian Zainuddin).

The menstrual cycle disorder is the main anovulation symptom, the phenomenon accompanied by the decrease of the ovarian steroid secretion and production. A weight gain and an increase in the adipose tissue in the obese women, especially in the midsection, can disrupt the steroid hormone balance such as the androgen, estrogen, and sex hormone-binding globulin, which can affect the menstrual cycle in the adolescents. The obesity mechanism that is most often associated with the menstrual cycle disorder is the insulin resistance. One of the biomarkers of the insulin resistance is the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). On that basis, the research aims at assessing the relationship between the insulin resistance and menstrual cycle disorder in the obese adolescents. The research used the cross-sectional design with the comparison, in which in the research the levels of the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), blood insulin level and fasting blood sugar were compared in the obese adolescent women who had the normal menstrual cycle and abnormal menstrual cycle. The research result indicates that HOMA-IR levels in the group with the abnormal menstrual cycles are found to be lower than those in the normal menstrual cycle group, but no significant difference is found. Moreover, the insulin levels in the abnormal menstrual cycle group are found to be lower but not significant. Then the fasting blood sugar values in the abnormal and normal menstrual cycle groups are reported to tend to be the same and no significant difference is found. It can be concluded the insulin resistance, insulin level and fasting blood sugar have no significant relationship with the menstrual cycle in the obese adolescent women.

Key words: menstrual cycle, obesity, insulin resistance, adolescent



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
PENELITIAN TESIS .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS .....	iii
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
E. Hipotesis Penelitian .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	6
BAB III METODE PENELITIAN .....	55
A. Desain Penelitian .....	55
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	55
C. Populasi Penelitian .....	55
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	55
E. Jumlah Sampel .....	56
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	57
G. Ijin Subyek Penelitian.....	57
H. Instrumen dan Prosedur Pengumpulan Data.....	58
I. Identifikasi Variabel.....	59

J. Definisi Operasional .....	60
K. Analisis Data .....	64
L. Alur Penelitian .....	65
M. Biaya Penelitian .....	66
N. Personalia Penelitian .....	66
BAB IV HASIL PENELITIAN .....	67
BAB V PEMBAHASAN .....	75
BAB VII PENUTUP .....	80
A. Kesimpulan .....	80
B. Saran .....	80
DAFTAR PUSTAKA .....	83
LAMPIRAN .....	93

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 2.1</b>	Siklus haid normal .....	12
<b>Tabel 2.2</b>	Penentuan Status Gizi Menurut Kriteria Waterlow dan CDC .....	24
<b>Tabel 4.1</b>	Karakteristik sampel penelitian.....	66
<b>Tabel 4.2</b>	Persentase jenis gangguan siklus haid .....	67
<b>Tabel 4.3</b>	Uji normalisasi variabel HOMA-IR, Gula darah puasa dan Insulin darah .....	68
<b>Tabel 4.4</b>	Hubungan siklus haid pada remaja obesitas dengan kadar insulin darah .....	69
<b>Tabel 4.5</b>	Hubungan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas dengan kadar insulin darah .....	69
<b>Tabel 4.6</b>	Hubungan siklus haid pada remaja obesitas dengan gula darah puasa .....	70
<b>Tabel 4.7</b>	Hubungan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas dengan gula darah puasa .....	71
<b>Tabel 4.8</b>	Hubungan siklus haid pada remaja obesitas dengan HOMA-IR .	71
<b>Tabel 4.9</b>	Hubungan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas dengan HOMA-IR .....	72
<b>Tabel 4.10</b>	Hubungan Resistensi Insulin dengan Gangguan Siklus Haid pada Remaja Obesitas .....	73

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar 2.1</b> Siklus haid normal .....	8
<b>Gambar 2.2</b> Regulasi sintesis estrogen di ovarium .....	10
<b>Gambar 2.3</b> Stimulasi hormon gonad.....	18
<b>Gambar 2.4</b> Prevalensi obesitas anak dan remaja tahun 1975-2016 .....	24
<b>Gambar 2.5</b> Aksi insulin.....	37
<b>Gambar 2.6</b> Mekanisme resistensi insulin akibat kondisi hormon pertumbuhan berlebih.....	41
<b>Gambar 2.7</b> Mekanisme resistensi insulin berkaitan dengan obesitas.....	47
<b>Gambar 2.8</b> Hubungan antara resistensi insulin dan hiperandrogenemia pada perempuan obesitas .....	51
<b>Gambar 2.9</b> Kerangka Teori.....	53
<b>Gambar 2.10</b> Kerangka Konsep.....	54
<b>Gambar 3.1</b> Alur Penelitian .....	63
<b>Gambar 4.1</b> <i>Box plot</i> uji normalitas Kolmogrov-Smirnov A) HOMA-IR; B) Insulin darah; C) Gula darah puasa.....	67

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Lampiran 1</b>	Naskah Penjelasan Untuk Responden.....	90
<b>Lampiran 2</b>	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian .....	93
<b>Lampiran 3</b>	Kuisoner Penelitian.....	95
<b>Lampiran 4</b>	Kurva Pertumbuhan Anak Perempuan Usia 2-20 tahun (CDC 2000) .....	97
<b>Lampiran 5</b>	Rekomendasi Persetujuan Etik .....	98
<b>Lampiran 6</b>	Izin Penelitian (Dinas Penanaman Modal dan Pelayanan Terpadu Satu Pintu.....	99
<b>Lampiran 7</b>	Tabel Induk Penelitian .....	100
<b>Lampiran 8</b>	Tabel hasil uji normalitas variabel .....	105
<b>Lampiran 9</b>	<i>Box plot</i> hasil uji normalitas variabel .....	106

**DAFTAR SINGKATAN**

CDC	: <i>Complement Factor B</i>
CRH	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GDP	: Gula darah puasa
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HPA	: <i>Hypothalamic-pituitary-adrenal</i>
HPG	: <i>Hypothalamic-pituitary-gonad</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LH	: <i>Luteinising Hormone</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovarium Syndrome</i>
WC	: <i>Waist Circumference</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Gangguan siklus haid merupakan gejala utama anovulasi, sebuah fenomena yang disertai dengan penurunan sekresi dan produksi steroid ovarium. Penyebab paling penting dari gangguan siklus haid adalah amenore hipotalamus fungsional yang berkaitan dengan penurunan sekresi hormon pelepas gonadotropin dan disregulasi aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) (Bae dkk, 2018).

Gangguan siklus haid memiliki prevalensi yang bervariasi, berkisar antara 5% sampai 35,6% tergantung pada usia, pekerjaan, dan negara tempat tinggal (Kwak dkk, 2019). Berdasarkan data (Riskesdas, 2019) anak usia 10-19 tahun di Indonesia, sebanyak 70,1% telah haid. Prevalensi gangguan siklus haid pada remaja di Jakarta sebesar 68,7% dan di Sumatera Utara sebesar 12,37% (Sitoayu, Pertiwi dan Mulyani, 2017), (Veronika, 2021).

Obesitas pada remaja di Indonesia memiliki prevalensi sebesar 16,0% pada remaja usia 13-15 tahun dan 13,5% pada remaja usia 16-18 tahun (Kementerian Kesehatan RI., 2020). Obesitas dinyatakan sebagai etiologi dan faktor risiko gangguan siklus haid. Obesitas menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan kadar glukosa darah dalam tubuh meningkat. Dengan demikian, ada korelasi antara obesitas dengan kadar gula darah terutama gula darah puasa dan resistensi insulin (Kafaei-

Atrian, 2019); (Vittal, Praveen dan Deepak, 2010).

Perempuan obesitas yang mengalami gangguan siklus reproduksi dapat menjadi penanda adanya permasalahan terkait dengan permasalahan reproduksi seperti tidak subur (*infertility*) dan sindrom ovarium polikistik (PCOS). (Kumari dkk., 2015) dalam hasil penelitiannya bahwa remaja dengan ketidakteraturan siklus haid yang persisten, (terutama oligomenore dan hipomenorea), 2 tahun setelah menarke memiliki diagnosis PCOS dan juga muncul dengan nilai *Homeostatis Model Assesment Insulin Resistance* (HOMA-IR) yang lebih tinggi daripada kontrol, yang menunjukkan kemungkinan besar adanya resistensi insulin. Penilaian resistensi insulin berguna untuk mendeteksi awal dalam mencegah perkembangan diabetes melitus tipe 2 dan kelainan reproduksi di kemudian hari seperti PCOS.

Beberapa penelitian berkaitan dengan hubungan antara obesitas dan ketidakteraturan siklus haid pada remaja memberikan hasil yang berbeda. (Kulie dkk., 2011) dalam studi cross-sectional menyatakan bahwa sebanyak 30% perempuan yang kelebihan berat badan dan 47% obesitas mengalami ketidakteraturan siklus haid. (Mustaqeem dkk., 2015) dalam penelitian lain menemukan ketidakteraturan siklus haid sebanyak 24% pada kelompok obesitas, 14,09% pada pasien kelebihan berat badan dan 9,5% pada pasien berat badan normal. (Karina dkk, 2017) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara obesitas sentral dengan siklus menstruasi. Hasil tersebut menunjukkan bahwa sebanyak 68,5%

perempuan obesitas tidak mengalami permasalahan siklus haid.

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, (Tang *dkk.*, 2020) dalam penelitiannya melaporkan bahwa indeks massa tubuh tidak berkorelasi dengan lamanya siklus menstruasi. Hasil berbeda juga dilaporkan oleh (Singh, Rajoura dan Honnakamble, 2019) pada penelitian terhadap remaja perempuan yang kelebihan berat badan dan ditemukan bahwa IMT <18,5 mengalami lebih banyak gejala dan masalah yang berhubungan dengan siklus menstruasi.

Resistensi insulin pada perempuan dengan gangguan siklus haid telah dilaporkan menyebabkan ketidaksuburan perempuan, namun berbagai penelitian melaporkan hasil berbeda-beda dimana sebagian penelitian melaporkan adanya hubungan obesitas dengan gangguan siklus haid, dan ada penelitian yang melaporkan sebaliknya. Selain itu, tidak semua remaja obesitas mengalami gangguan siklus haid.

Resistensi insulin dalam penelitian ini dengan menggunakan HOMA-IR dapat menjadi biomarker yang dapat menjadi prediktor gangguan siklus haid pada remaja. Adanya biomarker tersebut dapat menjadi prediktor dalam langkah preventif gangguan reproduksi remaja obesitas di kemudian hari.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, peneliti ingin mengetahui hubungan antara gangguan siklus haid dengan resistensi insulin pada remaja obesitas.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan resistensi insulin dan gangguan siklus haid pada remaja obesitas?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan resistensi insulin dan gangguan siklus haid pada remaja obesitas.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui hubungan Insulin darah dengan siklus haid pada remaja obesitas
- b. Mengetahui hubungan Insulin darah dengan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas
- c. Mengetahui hubungan gula darah puasa dengan siklus haid pada remaja obesitas
- d. Mengetahui hubungan gula darah puasa dengan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas
- e. Mengetahui hubungan HOMA-IR dengan siklus haid pada remaja obesitas
- f. Mengetahui hubungan HOMA-IR dengan jenis gangguan siklus haid pada remaja obesitas

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1.3.1 Manfaat teoritis**

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai resistensi insulin pada remaja dengan gangguan siklus haid dan remaja yang mengalami siklus haid normal
- b. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai resistensi insulin pada remaja obesitas yang mengalami gangguan siklus haid dan remaja yang mengalami siklus haid normal.

### **1.3.2 Manfaat praktis**

- a. Resistensi insulin berpotensi sebagai prediktor dalam memperkirakan terjadinya gangguan siklus haid pada remaja obesitas.
- b. Membantu klinisi dalam memutuskan perlu tidaknya melakukan intervensi gangguan siklus haid berdasarkan resistensi insulin pada remaja obesitas.

## **E. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini yaitu terdapat hubungan antara resistensi insulin yang menyebabkan peningkatan gangguan siklus haid pada remaja obesitas

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Remaja**

Masa remaja adalah masa kehidupan antara pubertas dan kematangan psikofisik ketika perubahan endokrinologis, metabolik, somatik, dan psikologis terjadi pada anak. Selama proses tersebut, fase sekuensial menandai pematangan sistem endokrinologi kompleks yang terdiri dari hipotalamus, kelenjar pituitari, dan ovarium, serta interaksinya (Rigon *dkk.*, 2012). Definisi usia remaja selalu berubah-ubah, dan pendekatan kronologis terhadap definisi remaja akan terus dibentuk oleh budaya dan konteks. Namun, pubertas menandai titik utama dari diskontinuitas, dengan fase pertumbuhan berikutnya dan pematangan neurokognitif berlanjut hingga usia 20 tahun (Sawyer *dkk.*, 2018).

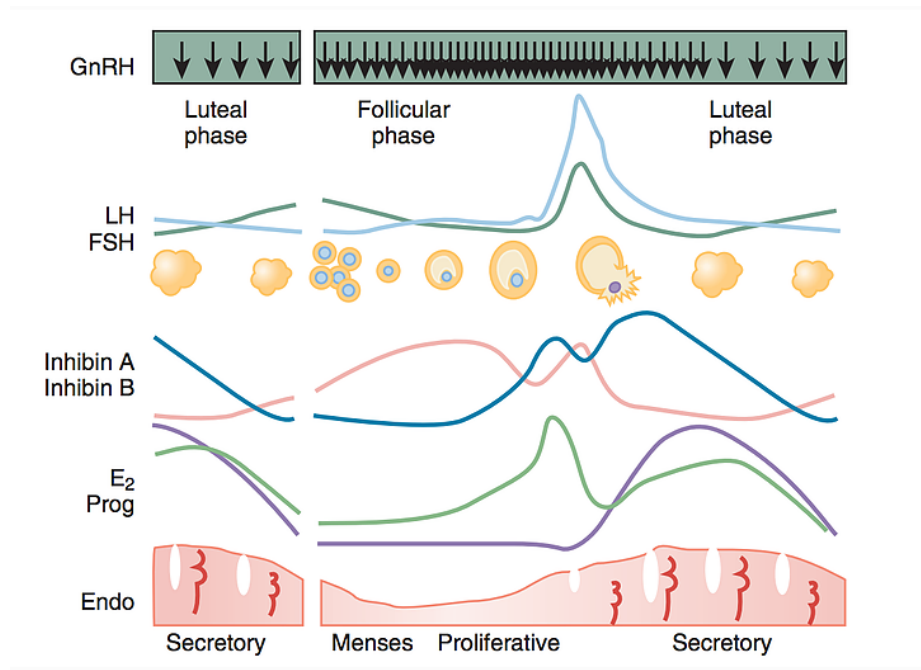
Dalam arti luas, masa remaja mengacu pada masa yang menandai transisi dari masa kanak-kanak ke dewasa. Secara historis, berlangsung dari usia 12 hingga 18 tahun, yang secara kasar sesuai dengan waktu dari permulaan pubertas (yaitu, perubahan hormonal tertentu). Masa remaja sering kali terjadi bersamaan dengan pubertas, suatu fenomena biologis yang ditentukan oleh serangkaian peristiwa yang didorong oleh peningkatan hormon adrenal dan gonad, termasuk perkembangan karakteristik seks sekunder dan modulasi pada otot dan lemak (Jaworska and MacQueen, 2015).

## **B. Siklus Haid**

### **1. Siklus haid normal**

Haid adalah pengelupasan lapisan rahim secara siklik dan teratur, sebagai respons terhadap interaksi hormon yang diproduksi oleh hipotalamus, hipofisis, dan ovarium. Siklus haid dapat dibagi menjadi dua fase yaitu (1) fase folikuler atau proliferasif, dan (2) fase luteal atau sekretori. Lamanya siklus haid adalah jumlah hari antara hari pertama siklus haid satu siklus sampai saat haid siklus berikutnya. Durasi rata-rata siklus haid adalah 28 hari dengan lama siklus terbanyak antara 25 hingga 30 hari. Volume umum darah yang hilang selama haid kira-kira 30 mL. Jumlah darah yang keluar lebih besar dari 80 mL dianggap abnormal. Siklus haid paling tidak teratur di masa reproduksi menarke dan menopause akibat anovulasi dan perkembangan folikel yang tidak memadai. Fase luteal dari siklus relatif konstan pada semua perempuan, dengan durasi 14 hari. Variabilitas panjang siklus berasal dari variasi panjang fase folikuler dari siklus, yang dapat berkisar dari 10 sampai 16 hari (Reed and Carr, 2000).



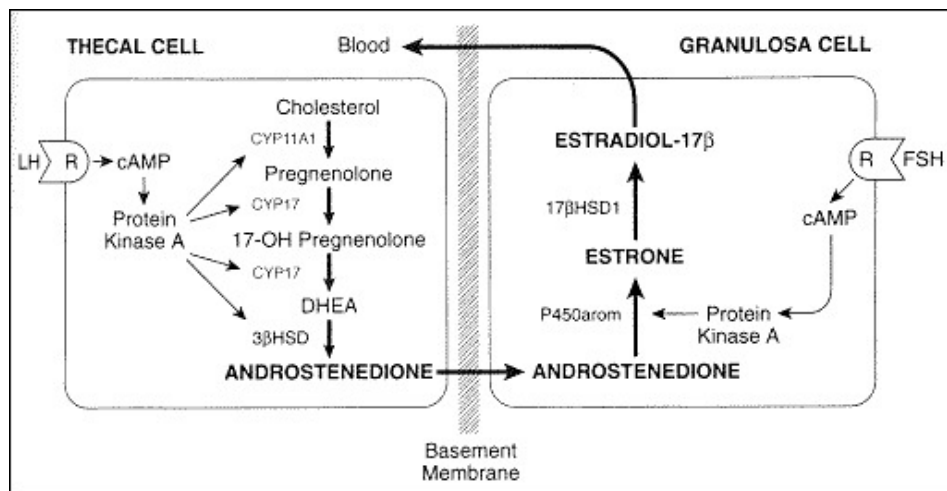


Gambar 2.1 Siklus haid normal (Hall, 2019)

Gambar 2.1 menjelaskan perubahan siklus haid normal. Fase folikuler dimulai dari hari pertama haid hingga ovulasi. Suhu yang lebih rendah pada grafik suhu tubuh basal, dan yang lebih penting, perkembangan folikel ovarium, menjadi ciri fase ini. Fase folikuler merupakan periode perekrutan beberapa folikel (kantong di dalam ovarium yang berisi sel telur) dan munculnya serta pertumbuhan satu folikel dominan. Sekitar hari ke 7, semua folikel berhenti tumbuh dan mulai merosot kecuali satu. Selama fase ini, peningkatan kadar estradiol dikaitkan dengan penebalan (fase proliferasi) endometrium (lapisan rahim). Folikel-folikel tersebut mengeluarkan estradiol ke dalam darah, menyebabkan hipofisis anterior mengeluarkan LH. Akhirnya, satu folikel dominan mengeluarkan sejumlah besar estrogen ke dalam aliran darah sehingga kelenjar pituitari melepaskan gelombang besar LH ke dalam

aliran darah. Dalam siklus haid 28 hari, hal ini terjadi sekitar hari ke-12. Lonjakan LH di tengah siklus (antara fase folikuler dan luteal) dan tepat sebelum ovulasi (McCance and Huether, 2018).

Pada folikulogenesis, terjadi penurunan produksi steroid oleh korpus luteum dan penurunan dramatis inhibin A meningkatkan hormon perangsang folikel (FSH) selama beberapa hari terakhir siklus haid. Faktor lain yang berpengaruh pada kadar FSH pada fase luteal akhir terkait dengan peningkatan sekresi pulsatil GnRH akibat penurunan kadar estradiol dan progesteron. Peningkatan FSH ini memungkinkan perekrutan kohort folikel ovarium di setiap ovarium, yang salah satunya akan berovulasi selama siklus haid berikutnya. Setelah haid terjadi, kadar FSH mulai menurun karena umpan balik negatif estrogen dan efek negatif inhibin B yang dihasilkan oleh folikel yang berkembang. FSH mengaktifkan enzim aromatase dalam sel granulosa, yang mengubah androgen menjadi estrogen. Penurunan kadar FSH menyebabkan produksi lingkungan mikro yang lebih androgenik di dalam folikel yang berdekatan dengan folikel dominan yang sedang tumbuh. Sel-sel granulosa dari folikel yang sedang tumbuh mengeluarkan berbagai peptida yang dapat berperan autokrin / parakrin dalam menghambat perkembangan folikel yang berdekatan (McCance and Huether, 2018).



Gambar 2.2 Regulasi sintesis estrogen di ovarium (Carr, 2007)

Selama fase folikuler, kadar estradiol serum meningkat seiring dengan pertumbuhan ukuran folikel serta peningkatan jumlah sel granulosa. Reseptor FSH ada secara eksklusif di membran sel granulosa. Peningkatan kadar FSH selama akhir fase luteal menyebabkan peningkatan jumlah reseptor FSH dan pada akhirnya meningkatkan sekresi estradiol oleh sel granulosa. Peningkatan jumlah reseptor FSH disebabkan oleh peningkatan populasi sel granulosa dan bukan karena peningkatan konsentrasi reseptor FSH pada setiap sel granulosa. Setiap sel granulosa memiliki sekitar 1500 reseptor FSH pada tahap sekunder dari perkembangan folikel dan jumlah reseptor FSH tetap relatif konstan untuk sisa perkembangan. Peningkatan sekresi estradiol meningkatkan jumlah reseptor estradiol pada sel granulosa. Dengan adanya estradiol, FSH merangsang pembentukan reseptor LH pada sel granulosa yang memungkinkan sekresi sejumlah kecil progesteron dan 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) yang dapat memberikan umpan balik positif

pada hipofisis yang diprioritaskan oleh estrogen untuk meningkatkan pelepasan hormon luteinizing (LH). FSH juga merangsang beberapa enzim steroidogenik termasuk aromatase, dan  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) (Reed and Carr, 2000).

Berbeda dengan sel granulosa, reseptor LH terletak pada sel teka selama semua tahap siklus haid. LH pada dasarnya merangsang produksi androstenedion, dan pada tingkat yang lebih rendah produksi testosteron dalam sel teka. Pada manusia, androstenedion kemudian diangkut ke sel granulosa di mana ia diaromatisasi menjadi estron dan akhirnya diubah menjadi estradiol oleh  $17\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase tipe I (Reed and Carr, 2000).

## **2. Siklus haid remaja**

Pola haid remaja berkaitan dengan usia saat menarke, durasi interval haid terakhir (<21, 21-35, >35 hari), dan rata-rata hari perdarahan (<4, 4-6, >6 hari) (Rigon *dkk.*, 2012). Siklus haid tidak teratur selama masa remaja, terutama interval dari siklus pertama hingga siklus kedua. Kebanyakan remaja mengalami perdarahan selama 2-7 hari selama haid pertama. Imaturitas aksis hipotalamus-ovarium selama tahun-tahun awal setelah menarke mengakibatkan anovulasi dan siklusnya agak lama; Namun, 90% siklus haid berada dalam kisaran 21-45 hari, meskipun siklus haid pendek kurang dari 20 hari dan siklus panjang lebih dari 45 hari dapat terjadi. Pada tahun ketiga setelah menarke, 60-80% siklus haid

selama 21–34 hari, seperti yang umum terjadi pada orang dewasa (Committee on Adolescence Health Care, 2015).

Siklus haid normal pada remaja disajikan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Siklus haid normal remaja

<b>Siklus haid</b>	<b>Rata-rata</b>
Menarche (usia rata-rata)	12,43 tahun
Interval rata-rata siklus haid	32,2 hari pada tahun pertama ginekologi
Interval siklus haid	21- 45 hari
Lama aliran haid	7 hari atau kurang
Penggunaan pembalut	3 sampai 6 pembalut per hari

Sumber: (Committee on Adolescence Health Care, 2015)

Usia menarke berbeda-beda di seluruh dunia, meskipun demikian rata-rata saat menarke relatif stabil antara 12 tahun dan 13 tahun di seluruh populasi yang bergizi baik di negara maju. Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional AS tidak menemukan perubahan signifikan dalam median usia menarke selama 30 tahun terakhir, kecuali di antara populasi kulit hitam non-Hispanik yang memiliki usia menarke 5,5 bulan lebih awal daripada 30 tahun yang lalu (Committee on Adolescence Health Care, 2015).

Penelitian telah menunjukkan bahwa peningkatan indeks massa tubuh yang lebih tinggi selama masa kanak-kanak terkait dengan awal pubertas. Faktor lingkungan, termasuk kondisi sosial ekonomi, nutrisi, dan

akses ke perawatan kesehatan preventif, dapat mempengaruhi waktu dan perkembangan pubertas. Menarche biasanya terjadi dalam 2-3 tahun setelah larche (*breast budding*), pada perkembangan payudara Tanner tahap IV, dan jarang terjadi sebelum perkembangan Tanner tahap III (Committee on Adolescence Health Care, 2015).

### **3. Pengertian gangguan siklus haid remaja**

Pola haid yang mengikuti menarche, terutama selama 2 tahun pertama, biasanya anovulatori, tidak teratur, dan kadang melimpah, karena ketidakmatangan sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium pada remaja. Setelah dua tahun menarche, aksis hipotalamus-hipofisisovarium biasanya berfungsi normal. Siklus anovulasi yang tetap selama lebih dari 24 bulan setelah menarche, terutama yang berkaitan dengan karakteristik gangguan hormonal lainnya, menunjukkan disfungsi ovulasi yang berasal dari patologis (Kumari *dkk.*, 2015a).

Definisi yang digunakan untuk menggambarkan gangguan siklus haid antara lain (Rigon *dkk.*, 2012); (Reed and Carr, 2000):

1. Polimenore didefinisikan sebagai interval haid yang berlangsung kurang dari 21 hari;
2. Oligomenore sebagai interval haid lebih dari 35 hari;
3. Dismenore sebagai nyeri perut yang cukup parah sehingga mengganggu aktivitas normal, atau memerlukan pengobatan. Nyeri perut dibagi dalam empat tingkatan, sebagai berikut :
  - a. Tidak ada atau nyeri perut ringan/sedang;

- b. Sakit perut yang parah tanpa menggunakan obat-obatan, atau cukup untuk membatasi aktivitas;
- c. Sakit perut parah yang diobati dengan obat-obatan, dan/atau pembatasan aktivitas selama hari-hari perdarahan;
- d. Sakit perut parah yang diobati dengan obat-obatan dan/atau pembatasan aktivitas sebelum hari perdarahan.

Remaja perempuan dengan oligomenore memiliki periode perdarahan yang lebih lama (> 6 hari) dan memiliki implikasi praktis karena membuat remaja berpotensi lebih rentan terhadap anemia defisiensi besi (Rigon *dkk.*, 2012).

Gangguan haid lebih sering terjadi pada remaja, menjadi lebih jarang seiring bertambahnya usia, 3-5 tahun setelah menarche (Rigon *dkk.*, 2010). Bukti klinis dari literatur menunjukkan bahwa pada tahun ketiga setelah menarche interval antara periode perdarahan dalam kisaran 21-34 hari, dengan aliran yang berlangsung dari 3 sampai 7 hari dan kehilangan darah haid rata-rata 35 ml (kisaran 5 –80 ml) (Fraser *dkk.*, 2007). Anomali yang sering terjadi di luar referensi normal kadang-kadang terjadi, atau mungkin menjadi kronis, menunjukkan pergeseran dari sumbu fungsional endokrin-ginekologi normal. Penyimpangan sesekali biasanya memiliki penyebab sementara, seperti stres psikologis atau fisik, sedangkan anomali kronis lebih cenderung memiliki penyebab organik patologis seperti ovarium polikistik, endometriosis, hipogonadisme, atau kanker (Rigon *dkk.*, 2012).



#### 4. Etiologi gangguan siklus haid remaja

Gangguan siklus haid remaja disebabkan karena sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium yang belum matang secara relatif dalam 2 tahun pertama setelah menarke. Lebih dari setengah siklus haid bersifat anovulatori. Anovulatori menghasilkan siklus yang tidak teratur di mana frekuensi siklus dapat bervariasi dari kurang dari 20 hari hingga lebih dari 90 hari. Setelah 1-2 tahun pertama, kapasitas untuk umpan balik estrogenpositif pada hipofisis anterior berkembang dengan lonjakan LH dan ovulasi pertengahan siklus berikutnya, yang menghasilkan pengaturan siklus haid. Siklus anovulasi berkepanjangan pada remaja menyebabkan pendarahan selama beberapa minggu pada suatu waktu. Hal ini dapat menyebabkan anemia defisiensi besi, dan dalam kasus yang jarang terjadi kolaps kardiovaskular yang memerlukan perawatan dan transfusi darah. Siklus anovulasi awal cenderung tidak menimbulkan rasa sakit, meskipun kehilangan darah yang banyak dapat menyebabkan dismenorea. Ketika siklus ovulasi yang teratur dimulai, haid menjadi lebih menyakitkan karena peningkatan kadar prostaglandin yang bersirkulasi (Williams and Creighton, 2012).

Holte *dkk*) dalam penelitiannya menemukan bahwa kadar LH yang lebih tinggi secara signifikan, tetapi tidak dengan kadar FSH pada remaja yang mengalami ketidakteraturan siklus haid. (Kumari *dkk.*, 2015a) menyatakan bahwa faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-like) memiliki kapasitas untuk merangsang lapisan sel teka folikuler untuk memproduksi

androgen ovarium. Kesamaan antara struktur molekul insulin dan IGF-like memungkinkan terjadinya *cross match* pada reseptor teka, sehingga kadar insulin serum yang tinggi, yang terjadi dalam kasus resistensi insulin perifer (defek reseptor), menyebabkan peningkatan sekresi androgen oleh ovarium, lebih dari kapasitasnya untuk mengubah androgen menjadi estrogen. Kelebihan androgen disebabkan oleh kontribusi estrogen ekstra glandular yang tidak tepat (estrone), yang diturunkan melalui konversi perifer. Peningkatan kadar androgen menghambat sekresi dopamin di bawah otak sehingga memungkinkan sekresi gonadotropin yang lebih tinggi, terutama LH, yang juga merangsang lapisan sel teka untuk memproduksi androgen. Selama masa pubertas, sensitivitas insulin biasanya menurun sehingga menyebabkan peningkatan sekresi hormon androgen.

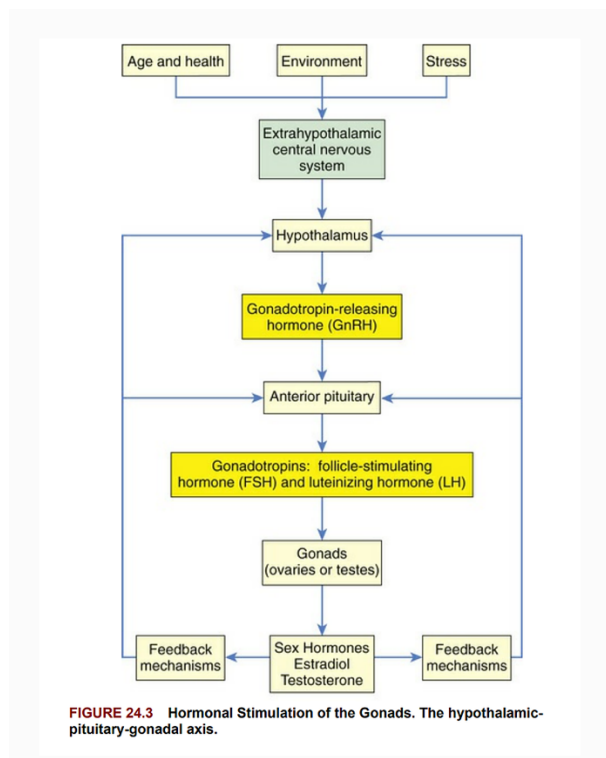
(McCance and Huether, 2018) menjelaskan etiologi gangguan siklus haid berdasarkan jenis gangguan siklus haid yaitu siklus panjang dan siklus pendek yang dijelaskan sebagai berikut:

a. Siklus haid panjang

Penyebab gangguan siklus haid panjang yaitu siklus anovulatori, dan fase folikuler yang panjang. Stresor eksternal seperti penyakit atau kurang makan bisa menjadi penyebab siklus anovulasi dan fase folikuler yang panjang.

### 1) Siklus anovulasi

Siklus anovulasi yaitu siklus haid yang tidak berovulasi. Hal ini normal terjadi sesekali, namun jika terjadi secara teratur maka kondisi tersebut tidak normal. Stresor eksternal dapat mengganggu komunikasi antara hipotalamus dan hipofisis anterior, yang memengaruhi pelepasan hormon yang merangsang ovarium untuk memproduksi estrogen dan progesteron. Gangguan pada pesan antara hipotalamus (yang menghasilkan hormon pelepas gonadotropin) dan hipofisis anterior (yang melepaskan FSH dan LH, hormon perangsang folikel dan luteinisasi) menyebabkan kesalahan waktu pelepasan hormon dan selanjutnya ovulasi dan/atau produksi estrogen dan progesteron oleh ovarium. Waktu pelepasan hormon hipofisis, estrogen dan progesteron, menentukan siklus haid yang normal dan teratur. Waktu pelepasan hormon hipofisis (LH dan FSH), serta hormon ovarium (estradiol dan progesteron) yang menentukan siklus haid ((McCance and Huether, 2018).



Gambar 2.3 Stimulasi hormon gonad ((McCance and Huether, 2018)

Komunikasi antara otak dan ovarium dikenal sebagai sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (sumbu HPG). Dua kelenjar terlibat, hipotalamus dan hipofisis. GnRH adalah hormon dari hipotalamus yang memberitahu hipofisis untuk melepaskan dua hormon, LH dan FSH, yang mengkomunikasikan ke ovarium untuk menghasilkan progesteron dan estradiol. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) dan hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG) bekerja sama. Aktivasi salah satu mempengaruhi fungsi yang lain dan sebaliknya ((McCance and Huether, 2018).

Di hipotalamus, pelepasan GnRH merangsang produksi gonadotropin dari FSH dan LH. Pelepasan GnRH yang konstan dan berdenyut sangat penting untuk waktu siklus haid. Aktivasi sumbu

stres, terutama aktivasi yang berulang atau kronis, memiliki efek penghambatan pada sekresi hormon gonad. Stres dan hormon stres menghambat pelepasan hormon pelepas gonadotropin dari hipotalamus, dan glukokortikoid menghambat pelepasan hormon luteinizing dari hipofisis dan sekresi E2 dan progesteron oleh ovarium (Toufexis *dkk.*, 2014).

## 2) Fase folikuler panjang

Pada fase folikuler, stres mengaktifkan aksis HPA, hormon stres menghambat pelepasan hormon pelepas gonadotropin dari hipotalamus, dan pelepasan hormon luteinizing dari hipofisis dan estradiol serta sekresi progesteron oleh ovarium. Hormon dihambat pada tiga tingkatan: hipotalamus, hipofisis dan ovarium. Pada fisiologi haid normal, peningkatan kadar FSH dan LH diperlukan untuk pertumbuhan folikel akhir dan ovulasi. Dengan semua penghambatan hormonal yang terjadi, lonjakan hormonal tidak terjadi. Pertumbuhan folikel melambat, oleh karena itu, hormon tidak mencapai tingkat puncak, dan fase folikel berlarut-larut. Ovulasi kemungkinan besar tidak akan terjadi (siklus anovulasi), tetapi akhirnya endometrium akan mulai merosot (haid dimulai) ((McCance and Huether, 2018).

### b. Siklus haid pendek

Penyebab gangguan siklus haid pendek yaitu siklus anovulatori, fase folikel pendek, atau fase luteal pendek yang dijelaskan sebagai berikut:

### 1) Fase folikuler pendek

Fase folikuler pendek sering terjadi selama perimenopause. Selama perimenopause, hipofisis mulai membuat lebih banyak hormon perangsang folikel (FSH). Seiring bertambahnya usia, ovarium menjadi kurang merespons FSH, jadi otak lebih banyak mengimbangi kurangnya respons ini. FSH yang lebih tinggi mempercepat semua lonjakan hormon yang pada akhirnya memicu ovulasi, yang secara efektif mengakhiri tahap folikuler ((McCance and Huether, 2018).

### 2) Tahap luteal pendek

Fase singkat luteal/sekretori (prahaid) dapat disebabkan oleh banyak hal terutama karena stres. Fase luteal, yang dimulai pada hari setelah lonjakan LH, ditandai dengan pembentukan korpus luteum. Korpus luteum adalah struktur yang mensekresi hormon. Ini mengeluarkan progesteron ke uterus untuk implantasi (fase sekretori). Jika tidak ada kehamilan, korpus luteum menurun, oleh karena itu sekresi hormon menurun, mengakibatkan endometrium kehilangan suplai darahnya. Kemudian luruh, yang merupakan awal dari haid ((McCance and Huether, 2018).

Korpus luteum yang sehat terjadi 11-16 hari antara ovulasi dan hari pertama haid. Pendeknya fase luteal dimana kurang dari 11 hari disebabkan karena produksi progesteron yang rendah. Ketika hormon seimbang, keempat fase siklus haid adalah normal: haid, fase folikuler, ovulasi, dan fase luteal. Di hipotalamus, pelepasan GnRH merangsang

produksi gonadotropin dari FSH dan LH. Pelepasan GnRH yang konstan dan berdenyut sangat penting untuk waktu siklus haid. Hormon pelepas gonadotropin diproduksi oleh hipotalamus, alias pusat komando hormon. Stres mengganggu pelepasan GnRH yang berdenyut (karena penghambatan hormon stres), yang menyebabkan efek penghambatan hilir pada hormon yang dilepaskan dari hipofisis anterior dan ovarium. Konsekuensinya adalah pelepasan FSH, LH yang tidak tepat waktu, kurangnya ovulasi, dan/atau kurangnya produksi estradiol dan progesteron. Sejumlah faktor meningkatkan kemungkinan pola siklus haid yang tidak teratur. Penjelasan diatas berfokus pada perubahan hormonal yang dipicu oleh stres. Dua hormon utama yang mempengaruhi haid adalah estrogen dan progesteron. Hormon-hormon ini mengatur siklusnya ((McCance and Huether, 2018).

## **C. Obesitas**

### **1. Pengertian obesitas dan pengukurannya**

Obesitas dapat didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh atau jaringan adiposa (Sweeting, 2007). (Purnell, 2018) menyatakan bahwa obesitas terjadi ketika penumpukan lemak berlebih (secara regional, global, atau keduanya) meningkatkan risiko kesehatan. Berat badan dan distribusi lemak menyebabkan munculnya penyakit penyerta terjadi pada ambang yang berbeda tergantung pada populasinya.



Pengukuran lemak tubuh yang paling akurat (komponen utama berat badan yang bertanggung jawab atas hasil yang merugikan) seperti penimbangan di bawah air, pemindaian x-ray absorptiometry (DEXA) energi ganda, computed tomography (CT), dan magnetic resonance imaging (MRI). Namun, metode-metode tersebut tidak praktis untuk digunakan dalam pertemuan klinis sehari-hari. Metode lain dapat dilakukan dengan memperkirakan lemak tubuh termasuk indeks massa tubuh dan lingkar pinggang (Purnell, 2018).

Indeks massa tubuh (IMT) merupakan perbandingan bobot secara independen dari tinggi badan di seluruh populasi, kecuali pada orang yang mengalami peningkatan berat badan sebagai akibat dari latihan intensif atau latihan ketahanan (misalnya, binaragawan). IMT berkorelasi baik dengan persentase lemak tubuh, tetapi hubungan tersebut secara independen dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan ras, terutama Orang Asia Selatan yang bukti menunjukkan bahwa persentase lemak tubuh yang disesuaikan dengan IMT lebih besar daripada populasi lain (Purnell, 2018); (Sweeting, 2007). Pengukuran IMT memiliki beberapa batasan inheren yaitu pengukuran tersebut bukan merupakan pengukuran langsung adipositas, dan oleh karena itu, beberapa pasien dengan BMI tinggi mungkin tidak memiliki kelebihan adipositas, tetapi memiliki massa tubuh tanpa lemak yang tinggi. Namun, pengukuran BMI telah berkorelasi cukup baik dengan adipositas dalam banyak penelitian di berbagai kelompok etnis (Peebles, 2008).

IMT dinyatakan sebagai metode paling sederhana untuk mendiagnosis obesitas. IMT dihitung dengan membagi berat badan seseorang (kg) dengan tinggi badan ( $m^2$ ). Berdasarkan perhitungan IMT pada populasi non-Asia, IMT antara 18,5-24,9  $kg/m^2$  berat ringan, antara 25-29,9  $kg/m^2$  normal, 30-39,9  $kg/m^2$  dan obesitas 40  $kg/m^2$  atau lebih diklasifikasikan sebagai obesitas morbid (YÜKSEL and YÜKSEL, 2019).

Populasi Asia mempunyai peningkatan risiko diabetes dan hipertensi pada rentang IMT yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok non-Asia karena dominasi distribusi lemak sentral. Akibatnya, WHO telah menyarankan titik potong yang lebih rendah untuk pertimbangan intervensi terapeutik pada orang Asia yaitu IMT 18,5 hingga 23  $kg/m^2$  mewakili risiko yang dapat diterima, 23 hingga 27,5  $kg/m^2$  menunjukkan peningkatan risiko, dan 27,5  $kg/m^2$  atau lebih tinggi merupakan risiko tinggi (Purnell, 2018). Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak mengukur status gizi dimana nilai indeks status gizi dibandingkan dengan baku pertumbuhan WHO.

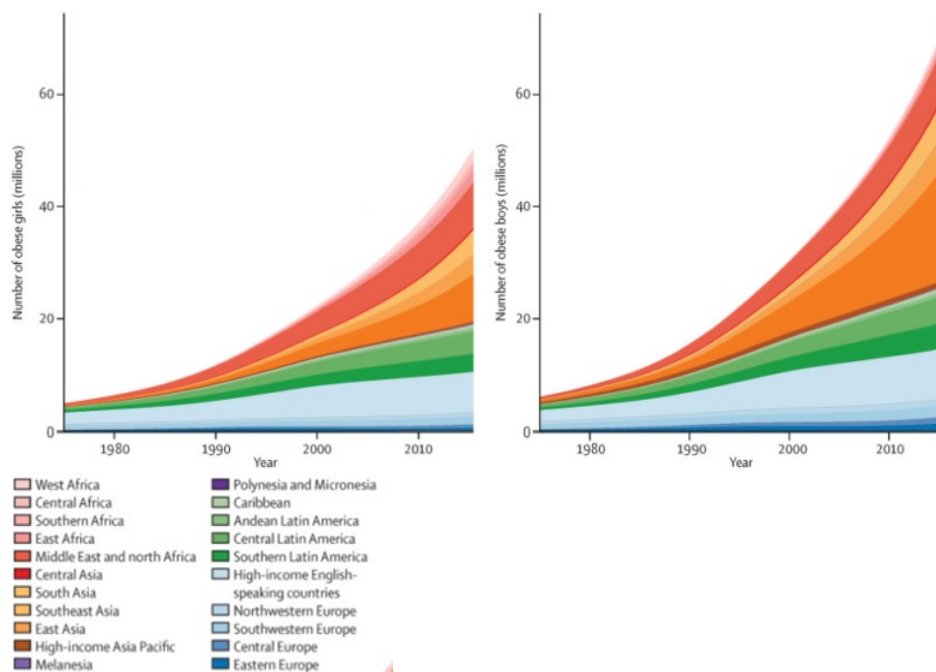
Tabel 2.2 Penentuan Status Gizi Menurut Kriteria Waterlow dan CDC 2000

STATUS GIZI	BB/TB (% median)	IMT CDC 2000
Obesitas	> 120	> Persentil 95
Overweight	> 110	Persentil 85-95
Normal	> 90	
Gizi Kurang	70 - 90	
Gizi Buruk	< 70	

Sumber: IDAI, 2011

## 2. Epidemiologi obesitas remaja

Tren anak-anak, dan remaja berusia 5–19 tahun dengan obesitas menurut wilayah disajikan pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Prevalensi obesitas anak dan remaja tahun 1975-2016 (Purnell, 2018)

Angka kejadian obesitas pada anak remaja terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. Sebanyak 5 juta anak perempuan dan 6 juta anak laki-laki dengan obesitas pada tahun 1975 meningkat menjadi 50 juta anak perempuan dan 74 juta anak laki-laki pada tahun 2016. Peningkatan angka kejadian obesitas terus berlanjut selama beberapa dekade saat dewasa (Purnell, 2018).

Peningkatan prevalensi obesitas di seluruh dunia diperkirakan terutama didorong oleh kemajuan ekonomi dan teknologi di semua masyarakat berkembang di seluruh dunia (Whitaker and Dietz, 1998). Tingkat ekonomi yang tinggi memungkinkan melakukan pembelian televisi, mobil, makanan olahan, dan lebih banyak makanan yang dimakan di luar rumah, yang semuanya berkaitan dengan tingginya tingkat obesitas pada anak-anak dan orang dewasa (Purnell, 2018).

### **3. Etiologi dan faktor risiko obesitas remaja**

Etiologi obesitas pada remaja merupakan multifaktorial, faktor eksogen, dan faktor biologis yang dijelaskan sebagai berikut (Peebles, 2008):

#### **a. Pengaruh pertumbuhan prenatal dan anak usia dini**

Periode pertumbuhan tertentu dari masa kanak-kanak sangat berpengaruh pada berat badan di masa depan. Periode prenatal sekarang dipahami sebagai masa pertumbuhan kritis, dengan kekurangan prenatal, diabetes gestasional, dan berat badan lahir tinggi

berkorelasi positif dengan tingkat obesitas di kemudian hari. Selain itu, onset dini "rebound adipositas" (didefinisikan sebagai usia di mana adipositas mencapai titik terendah setelah masa bayi dan kemudian meningkat) berhubungan terbalik dengan IMT dan secara positif berkorelasi dengan gangguan toleransi glukosa di kemudian hari (Whitaker and Dietz, 1998). Pubertas juga merupakan waktu pertumbuhan yang sangat dinamis dan perubahan komposisi tubuh, dan menarche dini juga telah terbukti meningkatkan risiko kemudian berkembang menjadi obesitas dan sindrom metabolik (Peebles, 2008).

b. Pengaruh eksogen

Asupan makanan yang berlebihan merupakan kontributor utama untuk perkembangan obesitas. Makanan cepat saji, makanan kemasan, lebih sedikit buah dan sayuran, dan tambahan gula merupakan kontributor utama kenaikan berat badan. Makanan olahan susu juga memiliki pengaruh protektif pada berat badan. Asupan kalsium dari makanan olahan susu berkorelasi negatif dengan perubahan 2 tahun pada total berat badan dan lemak tubuh pada remaja perempuan, bahkan ketika tingkat olahraga dan asupan energi diperhitungkan, dan juga dikaitkan dengan penurunan resistensi insulin (Peebles, 2008).

c. Aktivitas fisik yang kurang optimal

Aktivitas fisik secara langsung berkaitan dengan obesitas pada remaja awal. Berbagai pola makan, tidak banyak bergerak, dan

perilaku aktivitas dipelajari, dan faktor yang terbukti dapat memprediksi BMI yang lebih tinggi pada remaja laki-laki adalah penurunan aktivitas fisik dan efeknya kurang pada remaja perempuan (Singh, Rajoura and Honnakamble, 2019).

d. Perilaku menetap

Pola ketidakaktifan dan gaya hidup tidak sehat sering ditemukan pada masa remaja (Amisola and Jacobson, 2003). Dua puluh lima persen dari jam bangun anak-anak dihabiskan untuk menonton televisi atau bermain video game, dimana peningkatan waktu menonton televisi berkorelasi dengan peningkatan IMT dan perkembangan tipe 2 diabetes. Selain itu, televisi merupakan sumber utama pengaruh media terhadap pilihan makanan dan obesitas. Bahkan paparan singkat iklan makanan yang ditayangkan di televisi telah diketahui memengaruhi preferensi makanan anak-anak usia prasekolah. Ada kemungkinan bahwa membatasi paparan iklan makanan dari media akan berdampak positif pada komposisi tubuh pada anak-anak (Robinson *dkk.*, 2003).

e. Genetika

Beberapa sindrom genetik, seperti sindrom Prader-Willi, Turner, dan Lawrence-Moon-Biedl menyebabkan obesitas. Gangguan tersebut umumnya disertai dengan pertumbuhan linier yang buruk relatif terhadap berat badan yang berlebihan dan defisiensi mental serta hipogonadisme yang sering terjadi. Lokus genetik lain telah diidentifikasi dalam beberapa tahun terakhir sebagai lokus yang sangat

terkait dengan obesitas, seperti lokus yang mengkode reseptor melanokortin 4. Perubahan pada reseptor ini telah terbukti menyebabkan makan berlebihan dan fenotipe obesitas (Branson *dkk.*, 2003).

f. Faktor risiko keluarga

Sebuah studi prospektif terhadap 150 anak sejak lahir hingga usia 9,5 tahun menemukan faktor risiko terkuat obesitas pada masa kanak-kanak adalah kelebihan berat badan orang tua, yang dimediasi oleh temperamen anak. Setelah usia 7 tahun, anak-anak dengan 2 orang tua kelebihan berat badan secara konsisten meningkatkan IMT, dibandingkan dengan anak-anak dengan orang tua yang tidak kelebihan berat badan atau 1 orang tua yang kelebihan berat badan (Agras *dkk.*, 2004).

Obesitas orang tua juga melipatgandakan risiko obesitas dewasa di antara anak-anak obesitas dan non-obesitas. Pola makan keluarga juga dapat memengaruhi obesitas dan makan bersama keluarga secara positif berkaitan dengan peningkatan kualitas makanan pada anak remaja di bawah 10 tahun (Larson *dkk.*, 2007). Pola makan yang tidak teratur berpotensi berkembang menjadi pola makan berlebihan dan obesitas pada masa remaja (Stice, Agras and Hammer, 1999).

g. Faktor psikologi

Remaja yang depresi cenderung memiliki IMT yang lebih tinggi dalam kehidupan dewasanya daripada remaja yang tidak depresi (Stunkard, Faith and Allison, 2003).

h. Faktor hormonal/fisiologis

Beberapa hormon merupakan kontributor patogenesis obesitas. Resistensi insulin telah terbukti meningkatkan penambahan berat badan, dan kadar insulin plasma puasa secara signifikan lebih besar pada remaja obesitas daripada pada kelompok kontrol. Gangguan pada jalur lipolisis yang dimediasi insulin juga berperan dalam asal mula obesitas dan diabetes mellitus tipe 2. Leptin disekresikan dari adiposit dan membantu memoderasi asupan makanan dan pengeluaran energi, dan tingkat sirkulasi berkorelasi dengan lemak tubuh dan IMT (Blaak, 2003).

Leptin secara aktif meningkat selama tahun-tahun peripubertal, bahkan sebelum munculnya hormon-hormon pubertas lainnya, dan diperkirakan mempengaruhi inisiasi pubertas. Anak laki-laki memiliki tingkat leptin yang lebih rendah daripada anak perempuan, dan penurunan pada anak laki-laki bertepatan dengan peningkatan kadar testosteron selama masa pubertas (Moran and Phillip, 2003).

Ghrelin adalah hormon lambung dengan sifat adipogenik, dan peningkatan kadar dianggap berkontribusi pada hiperfagia. Telah terbukti memodulasi hormon hipofisis (Pagotto *dkk.*, 2002). Hormon



lain yang mempengaruhi obesitas adalah hormon pelepas kortikotropin (CRH), vasopresin arginin, hormon perangsang melanosit, glukokortikoid, neuropeptida Y (NPY), dan katekolamin, norepinefrin dan epinefrin. Sebagian besar membantu meningkatkan berat badan, dan dapat meningkatkan simpanan lemak perut visceral, serta perubahan metabolisme yang merugikan (Cavagnini *dkk.*, 2000).

#### **4. Dampak obesitas remaja pada resistensi insulin**

Resistensi insulin dapat meningkatkan risiko pengembangan diabetes, terkait erat dengan indeks obesitas pada remaja yang tampak sehat. Ketujuh indeks obesitas (berat badan, IMT, WC, WHR, WHtR, SFT, lemak tubuh) menunjukkan hubungan positif yang signifikan dengan resistensi insulin. Hubungan yang lebih kuat antara tingkat HOMA-IR dan indeks obesitas tercatat pada pria daripada perempuan. Resistensi insulin yang menyertai obesitas diketahui berperan kunci dalam perkembangan diabetes (Lim *dkk.*, 2015).

Obesitas yang dimulai pada masa kanak-kanak telah terbukti tidak hanya memengaruhi timbulnya diabetes tipe 2 tetapi juga menjadi prediktor paling konsisten dari perubahan merugikan yang mengarah ke diabetes, tanpa memandang usia, ras, atau jenis kelamin. Mekanisme terjadinya gangguan regulasi glukosa dan diabetes mungkin serupa antara orang dewasa dan remaja; Namun, tidak pasti kapan dan faktor mana yang berkontribusi terhadap resistensi insulin pada remaja karena

faktor risiko metabolik yang berbeda dapat dikaitkan dengan perkembangan resistensi insulin pada kelompok usia yang berbeda. Dalam studi prospektif pada anak-anak dan remaja, prediktor diabetes yang paling signifikan adalah WC pada anak usia 5 sampai 9 tahun; Glukosa 2 jam, IMT dan HbA1c pada anak usia 10-14 tahun; dan glukosa 2 jam, WC dan HbA1c pada subjek berusia 15 hingga 19 tahun (Franks *dkk.*, 2007). (Lim *dkk.*, 2015) menemukan bahwa tujuh indeks obesitas berhubungan positif dengan resistensi insulin bahkan pada remaja yang tampak sehat, dan bahkan peningkatan sedang (75-94 persentil) pada indeks obesitas berkaitan dengan risiko resistensi insulin.

Perbedaan jenis kelamin ditemukan berhubungan antara indeks obesitas dan resistensi insulin. Rata-rata kadar HOMA-IR menunjukkan hubungan progresif positif dengan indeks obesitas pada remaja pria. Namun, nilai HOMA-IR tidak terkait dengan persen lemak tubuh pada remaja perempuan. Pengukuran antropometri sederhana dari obesitas umum, seperti berat badan untuk tinggi badan dan IMT dapat memprediksi resistensi insulin akibat obesitas pada remaja perempuan lebih baik daripada pengukuran ketebalan lipatan kulit atau analisis bioimpedansi. Akan tetapi, status hormonal pada masa pubertas, terutama pada remaja perempuan, dapat mempengaruhi hubungan antara obesitas dan metabolisme glukosa. Dalam sebuah penelitian pada anak-anak dan remaja obesitas, resistensi insulin lebih sering terjadi pada remaja obesitas pada tahap Tanner yang lebih tinggi dibandingkan pada tahap

Tanner yang lebih rendah (Shalitin *dkk.*, 2005). Resistensi insulin selama masa pubertas berkaitan dengan peningkatan kadar hormon pertumbuhan akibat peningkatan lipolisis dan konsentrasi asam lemak bebas. Sumbu faktor pertumbuhan hormon pertumbuhan/insulin-like berkontribusi pada peningkatan fisiologis sementara dalam resistensi insulin selama pubertas normal (Moran *dkk.*, 2008). Aksis faktor pertumbuhan hormon pertumbuhan/insulin-like dan resistensi insulin terlibat dalam mekanisme adrenark selama prapubertas, dan resistensi insulin mencapai puncaknya selama pertengahan pubertas. Sensitivitas insulin selama perkembangan normal pra-pubertas dan pubertas berbeda antara laki-laki dan perempuan (Lim *dkk.*, 2015).

Terdapat tiga perbedaan yang mempengaruhi hubungan dengan resistensi insulin antara pria dan perempuan. Pertama, perempuan mempunyai perkembangan fisik dan seksual lebih awal dibandingkan laki-laki dan mencapai Tanner tahap IV-V lebih awal daripada laki-laki. Kedua, massa lemak tubuh dan distribusi lemak tubuh berbeda antara remaja laki-laki dan perempuan (He *dkk.*, 2004). Ketiga, hormon seks selama masa pubertas seperti estrogen dapat mempengaruhi resistensi insulin; peningkatan kadar estrogen pada perempuan dapat meningkatkan sensitivitas insulin karena perannya dalam menekan sekresi glukagon dan melindungi respons insulin pankreas terhadap glukosa (Godsland, 2005). Perbedaan perkembangan dan status hormonal antara laki-laki dan perempuan dapat menjelaskan, setidaknya sebagian, perbedaan jenis

kelamin yang dicatat dalam hubungan antara indeks obesitas dan resistensi insulin (Lim *dkk.*, 2015).

Remaja perempuan memasuki masa pubertas lebih awal dan memiliki lebih banyak massa lemak, dan perbedaan ini dapat menjadi faktor perancu saat membandingkan jenis kelamin. Selain itu, resistensi insulin fisiologis selama masa pubertas tidak dapat dibedakan dari resistensi insulin yang timbul dari obesitas (Atabek, Pirgon and Kurtoglu, 2007).

## **5. Obesitas dan gangguan siklus haid**

Obesitas menyebabkan banyak masalah ginekologi dan kebidanan seperti anovulasi, ketidakteraturan haid (terutama perpanjangan dan peningkatan jumlah perdarahan haid), infertilitas, aborsi dan hasil kehamilan yang tidak normal (YÜKSEL and YÜKSEL, 2019). Obesitas berkaitan dengan tingginya insiden gangguan siklus haid. Siklus haid biasanya 28-30 hari. Perempuan yang memiliki siklus panjang atau tidak teratur sering kali menunjukkan gangguan ovulasi atau penurunan kesuburan. Jika IMT sebesar 22-23, kejadian gangguan haid paling rendah. Risiko gangguan haid dua kali lipat pada perempuan dengan IMT 24-25 dan lima kali lipat lebih tinggi pada perempuan dengan IMT 35 atau lebih. Jenis obesitas merupakan ciri yang menonjol dalam gangguan haid. Gangguan tersebut lebih sering terjadi pada perempuan dengan obesitas tipe lemak visceral (tipe tubuh bagian atas atau tipe pria) dibandingkan

dengan tipe obesitas subkutan (tipe tubuh bagian bawah atau tipe perempuan). Ketika rasio pinggang-pinggul meningkat, kejadian gangguan haid meningkat, begitu pula akan terjadi infertilitas. Massa lemak tubuh secara signifikan lebih tinggi pada perempuan dengan gangguan haid (Kurachi *dkk.*, 2005).

Obesitas menyebabkan resistensi terhadap intoleransi glukosa dan insulin. Kadar insulin juga meningkat untuk menyeimbangkan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar insulin menyebabkan produksi androgen di stroma ovarium. Globulin pengikat hormon seks pada hati jumlahnya menurun (Daniiliis and Dinas, 2009). Gangguan hormon tiroid dapat menyebabkan gangguan pada siklus haid. Sementara tirotoksikosis biasanya menyebabkan hipomenore dan polmenore, hipotiroidisme berhubungan dengan oligomenore (Krasssas, Poppe and Glinioer, 2010).

(Kulie *dkk.*, 2011) dalam studi cross-sectional menyatakan bahwa sebanyak 30% perempuan yang kelebihan berat badan dan 47% obesitas mengalami ketidakteraturan siklus haid. (Mustaqeem *dkk.*, 2015) dalam penelitian terhadap 220 pasien menemukan ketidakteraturan siklus haid sebanyak 24% pada kelompok obesitas, 14,09% pada pasien kelebihan berat badan dan 9,5% pada pasien berat badan normal. (YÜKSEL and YÜKSEL, 2019) dalam penelitiannya menyatakan bahwa sebanyak 69% perempuan kelompok obesitas dan 32% dari kelompok non-obesitas mengalami ketidakteraturan siklus haid, dan terdapat perbedaan yang signifikan secara statistik pada kedua kelompok. Keterlibatan jaringan

lemak dalam produksi hormon dan metabolisme seperti organ endokrin dan efek hormon pada siklus haid dan menyebabkan ketidakteraturan siklus haid.

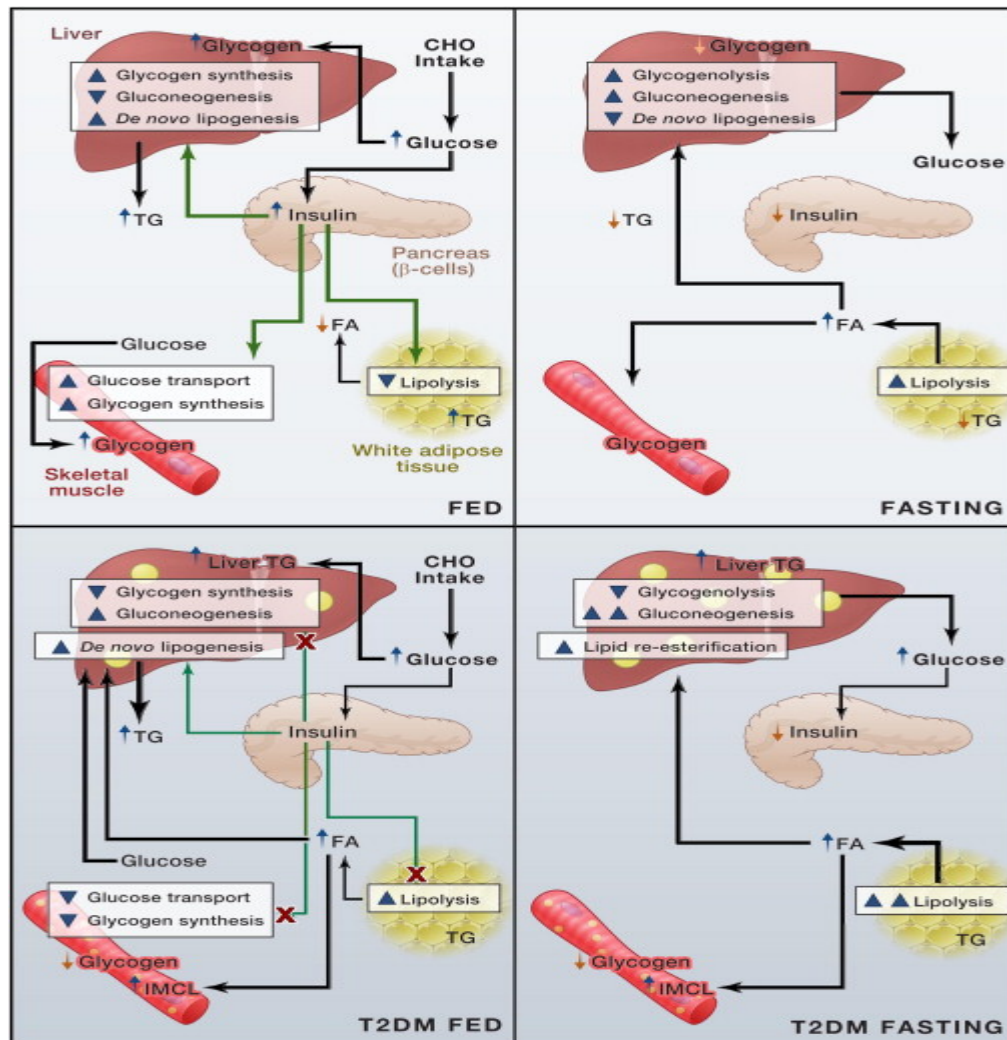
(YÜKSEL and YÜKSEL, 2019) menyatakan bahwa pasien dengan hipotiroidisme lebih umum terjadi pada kelompok obesitas. Namun, tidak ada perbedaan signifikan kadar TSH antara perempuan obesitas dan non obesitas. Resistensi insulin muncul melalui mekanisme genetik dan lingkungan. Penyebab genetik termasuk reseptor insulin, transporter glukosa dan mutasi protein sinyal. Faktor lingkungan meliputi hidup menetap, nutrisi tidak sehat, obesitas, obat-obatan, toksisitas glukosa, peningkatan asam lemak bebas dan usia lanjut (Lutsey, Steffen and Stevens, 2008).

#### **D. Resistensi Insulin**

##### **1. Pengertian resistensi insulin**

Resistensi insulin adalah suatu kondisi yang ditandai dengan respons melemahnya aksi insulin, yang mengakibatkan penurunan pengambilan glukosa oleh sel-sel jaringan otot dan adiposa, penurunan produksi glikogen hati, dan peningkatan produksi glukosa hati (Giannini *dkk.*, 2008). Resistensi insulin merupakan kegagalan insulin untuk bekerja secara normal pada jaringan yang ditargetkan, yang menghambat pengambilan dan konversi glukosa (Frayn, 2007).

Resistensi insulin adalah gangguan metabolisme kompleks yang tidak dapat dijelaskan dengan jalur etiologis tunggal. Akumulasi metabolit lipid ektopik, aktivasi jalur respon protein terbuka (UPR), dan jalur imun bawaan semuanya telah terlibat dalam patogenesis resistensi insulin. Namun, jalur ini juga terkait erat dengan perubahan penyerapan asam lemak, lipogenesis, dan pengeluaran energi yang dapat memengaruhi deposisi lipid ektopik. Pada akhirnya, perubahan seluler dapat bertemu untuk meningkatkan akumulasi metabolit lipid spesifik (diasilgliserol dan/atauceramide) di hati dan otot rangka, jalur akhir umum yang mengarah ke gangguan pensinyalan insulin dan resistensi insulin (Samuel and Shulman, 2012).



Gambar 2.5 Aksi insulin (Samuel and Shulman, 2012)

Pada gambar 2.5 sebelah kiri menggambarkan aksi insulin dalam keadaan diberi makan, diet karbohidrat (CHO) meningkatkan glukosa plasma dan meningkatkan sekresi insulin dari sel  $\beta$  pankreas. Insulin memiliki banyak aksi untuk meningkatkan penyimpanan kalori makanan. Di otot rangka, insulin meningkatkan transportasi glukosa, memungkinkan masuknya glukosa dan sintesis glikogen. Di hati, insulin mendorong sintesis glikogen dan lipogenesis de novo sekaligus menghambat glukoneogenesis. Di jaringan adiposa, insulin menekan lipolisis dan



meningkatkan lipogenesis. Pada Gambar 2.5 sebelah kanan, dalam keadaan berpuasa, sekresi insulin menurun. Penurunan insulin berfungsi untuk meningkatkan glukoneogenesis hati dan meningkatkan glikogenolisis. Produksi lipid hati berkurang sementara lipolisis adiposa meningkat (Samuel and Shulman, 2012).

Pada Gambar 2.5 bawah terjadi pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Akumulasi lipid ektopik mengganggu pensinyalan insulin (tanda "x" merah). Dengan akumulasi lipid intramyocellular (IMCL), serapan glukosa otot rangka yang dimediasi oleh insulin terganggu. Akibatnya, glukosa dialihkan ke hati. Di hati, peningkatan lipid hati juga mengganggu kemampuan insulin untuk mengatur glukoneogenesis dan mengaktifkan sintesis glikogen. Sebaliknya, lipogenesis tetap tidak terpengaruh dan, bersama dengan peningkatan pengiriman glukosa makanan, menyebabkan peningkatan lipogenesis dan memperburuk penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD). Tindakan insulin yang terganggu di jaringan adiposa memungkinkan peningkatan lipolisis, yang akan mendorong re-esterifikasi lipid di jaringan lain (seperti hati) dan selanjutnya memperburuk resistensi insulin, ditambah dengan penurunan sel  $\beta$  pankreas (digambarkan oleh garis-garis kecil yang berasal dari pankreas), hiperglikemia berkembang (Samuel and Shulman, 2012).

## **2. Resistensi insulin pada remaja**

Remaja merupakan masa pubertas yaitu periode perkembangan manusia di mana pertumbuhan fisik dan kematangan seksual terjadi,

ditandai dengan penurunan sensitivitas insulin dan peningkatan kompensasi sekresi insulin (Solorzano and McCartney, 2010). Perubahan lain yang terkait dengan pubertas termasuk tingginya tingkat faktor pertumbuhan insulin 1 (IGF-1), hormon pertumbuhan (GH), dan hormon seksual (Sorensen *dkk.*, 2009). Beberapa tahap pematangan pubertas dikaitkan dengan peningkatan sekresi insulin dan indeks HOMA, dan secara umum diharapkan bahwa perubahan ini akan kembali ke nilai normal pada akhir pubertas (Barja *dkk.*, 2011).

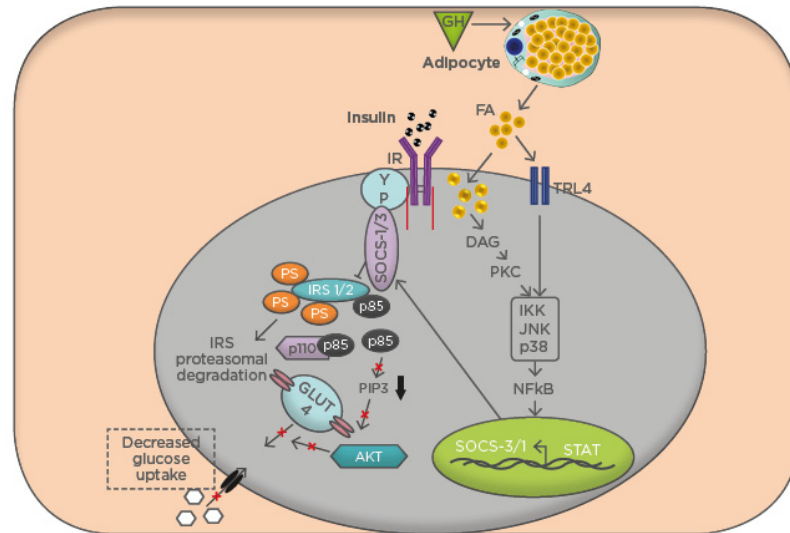
Studi cross-sectional dan longitudinal menunjukkan bahwa remaja menjadi resisten insulin sementara selama perkembangan pubertas. Transisi dari Tanner perkembangan pubertas tahap 1 (pra-pubertas) ke tahap perkembangan pubertas Tanner 3 (perempuan: payudara membesar dan aroela, laki-laki: pertumbuhan penis panjang, kurang lebar, beberapa rambut kemaluan pada kedua jenis kelamin) sekitar 30% terjadi penurunan sensitivitas insulin (Goran, Ball and Cruz, 2003). Penurunan besar terjadi tanpa memandang jenis kelamin, etnis, dan status obesitas (Ball *dkk.*, 2006). Namun, pubertas bukan merupakan factor tunggal, status minoritas, dan adipositas memberikan pengaruh independen pada tingkat keparahan resistensi insulin pubertas (Spruijt-Metz, 2011).

Pada remaja sehat, setelah makan, karbohidrat (baik pati maupun gula kompleks) dalam makanan langsung dipecah menjadi molekul glukosa, yang masuk ke aliran darah. Pada konsentrasi glukosa tertentu, pankreas dirangsang untuk melepaskan insulin ke dalam aliran darah.

Insulin kemudian harus melewati endotel kapiler dan menempel pada reseptor insulin pada sel otot, jaringan adiposa dan organ lain, memungkinkan pengambilan glukosa dan konversi glukosa menjadi energi. Adipositas yang meningkat dapat meningkatkan kadar FFA, yang memaksa hati, otot, dan jaringan lain untuk beralih ke peningkatan penyimpanan dan oksidasi lemak untuk produksi energi, yang menyebabkan penurunan kapasitas jaringan ini untuk menyerap, menyimpan, dan memetabolisme glukosa (Spruijt-Metz, 2011).

Resistensi insulin dapat berkembang sebagai adaptasi metabolik untuk meningkatkan sirkulasi asam lemak bebas (FFA), secara konstan dilepaskan dari jaringan adiposa. Jika pankreas gagal memproduksi cukup insulin untuk mengkompensasi resistensi insulin ini, atau jika reseptor insulin gagal berfungsi dengan baik, pengambilan dan konversi glukosa dapat terganggu. Resistensi insulin dikompensasi oleh hiperinsulinemia, yaitu peningkatan sekresi insulin pankreas oleh sel beta dan / atau penurunan pembersihan insulin oleh hati. Ketika sel beta gagal untuk mengimbangi, diabetes tipe 2 dapat terjadi (Spruijt-Metz, 2011).

Secara umum, hormon pertumbuhan (Growth Hormone/GH) dianggap meningkatkan resistensi insulin. Resistensi insulin selama pubertas, sebagian disebabkan oleh peningkatan konsentrasi GH yang bersirkulasi. Mekanisme resistensi insulin yang diinduksi GH disajikan pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6 Mekanisme resistensi insulin akibat kondisi hormon pertumbuhan berlebih (Nishad *dkk.*, 2018)

Jalur untuk stimulasi insulin dari transpor glukosa di otot melibatkan aktivasi protein reseptor insulin, yang mengunci IRS-1 dan IRS-2 dan memfosforilasi protein ini pada residu tirosin (pY). Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) membentuk subunit pengaturan p85 $\alpha$  dari PI3K (p85-p110), menghasilkan fosforilasi PIP3 yang terikat membran. Produksi phospholipids at the 3' position (PIP3) diperlukan untuk aktivasi Akt dan pensinyalan untuk translokasi GLUT4. Kelebihan p85 $\alpha$  bertindak sebagai molekul pensinyalan dominan-negatif dengan memblokir asosiasi PI3K (p85-p110) dengan IRS-1 dan dengan demikian melemahkan aktivasi PI3K. Hilangnya aktivasi PI3K dari peningkatan p85 dan peningkatan fosforilasi serin IRS-1 keduanya menyebabkan penurunan translokasi GLUT4 ke membran plasma dan mengakibatkan penurunan pengambilan glukosa yang distimulasi insulin ke otot rangka. Dengan demikian, GH

menimbulkan resistensi insulin dengan meningkatkan ekspresi subunit regulasi p85 $\alpha$  dari PI3K (Nishad *dkk.*, 2018).

Ekspresi p85 yang diinduksi GH akan menghasilkan p85 $\alpha$  homodimer mengikat IRS-1 secara kompetitif dan memblokir sinyal insulin. Sebaliknya, dalam keadaan kekurangan GH, subunit p110 berikatan dengan isoform p85 lainnya, seperti p85 $\beta$ , dan meningkatkan pensinyalan insulin. Peningkatan p85 $\alpha$  pada otot rangka menginduksi resistensi insulin dalam kondisi GH berlebih. Mekanisme alternatif untuk resistensi insulin yang diinduksi GH adalah melalui peningkatan FFA plasma yang bergantung pada GH. Penghambatan oksidasi glukosa oleh asam lemak juga disebut efek siklus Randle. Pembentukan TG dari asam lemak menghasilkan akumulasi diasilgliserol dan ceramide. Intermediet re-esterifikasi ini mengaktifkan isoform protein kinase C, yang menurunkan regulasi pensinyalan insulin dengan berbagai mekanisme (Nishad *dkk.*, 2018).

### **3. Epidemiologi resistensi insulin pada remaja obesitas**

Pada anak-anak dengan obesitas, resistensi insulin meningkat secara signifikan, terutama pada anak perempuan (Chiarelli and Marcovecchio, 2008). Resistensi insulin didiagnosis pada 33,20% sampel remaja dan anak usia remaja berusia 5-14 tahun (Romualdo, De Nóbrega and Escrivão, 2014). Sebanyak 38% IR pada remaja obesitas dengan usia 12 sampai 15 tahun dan sebanyak 57,2% terjadi pada remaja perempuan (Pulungan, Puspitadewi and Sekartini, 2013). Pada populasi anak-anak,

obesitas dianggap sebagai faktor risiko utama yang berkaitan dengan perkembangan resistensi insulin. Resistensi insulin diamati pada 50% anak-anak dan remaja dengan obesitas dan dianggap sebagai hubungan umum dan faktor yang mempromosikan kaskade perubahan metabolisme yang diamati pada pasien dengan obesitas (Yehuda-Shnaidman and Schwartz, 2012).

(Cardenas-Vargas *dkk.*, 2018) dalam penelitiannya menyatakan bahwa kelompok dengan obesitas mempunyai kadar glukosa puasa, insulin puasa, dan HOMA-IR dengan nilai yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Pada cut off HOMA-IR > 3,16, sebanyak 40% dari kelompok dengan obesitas memiliki HOMA-IR di atas 3,16. (Ortega-Cortés and Hurtado-López, 2014) melaporkan bahwa proporsi resistensi insulin dari kelompok obesitas sebesar 60,4% dengan cut off HOMA-IR  $\geq$  3,0.

#### **4. Mekanisme resistensi insulin pada obesitas**

Resistensi insulin berkaitan dengan rendahnya kolesterol lipoprotein densitas tinggi, ukuran lingkaran pinggang, dan serangkaian perubahan metabolik klinis dan individu. Resistensi insulin memiliki rerata umur, indeks massa tubuh, lingkaran abdomen, median trigliserida, kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) yang lebih tinggi (Romualdo, De Nóbrega and Escrivão, 2014).

Patogenesis resistensi insulin terkait obesitas, melibatkan peningkatan asam lemak bebas dan beberapa hormon yang dilepaskan oleh jaringan adiposa. Akumulasi lemak dalam otot dan kompartemen

viseral memperburuk resistensi insulin dan dengan demikian memicu sindrom metabolik (Thota *dkk.*, 2017). Peningkatan adipositas, terutama adipositas visceral (lemak yang terakumulasi di sekitar perut), berhubungan langsung dengan resistensi insulin pada orang dewasa dan remaja (Spruijt-Metz, 2011).

Obesitas berkaitan dengan kerentanan genetik, asupan kalori yang berlebihan, dan aktivitas fisik yang rendah. Insulin penting untuk mengatur metabolisme glukosa, mengendalikan internalisasi glukosa sel perifer dan konversi glukosa hati menjadi glikogen (Thota *dkk.*, 2017). Resistensi insulin yang tidak disertai penyakit disebabkan oleh disregulasi sel perifer, yang diakibatkan oleh peningkatan stimulus sekresi insulin pankreas. Fase awal dari gangguan toleransi glukosa dan hilangnya sensitivitas insulin penting dalam patogenesis dan perkembangan akumulasi lemak ektopik (Kahn, Hull and Utzschneider, 2006).

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dapat disebabkan oleh massa lemak yang berlebihan dan juga dapat menyebabkan perkembangan obesitas. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia, selain sebagai akibat dari obesitas, juga dapat berkontribusi pada perkembangan obesitas. Selain itu, peningkatan massa lemak dan resistensi insulin dikaitkan dengan status inflamasi, peningkatan pelepasan asam lemak non-esterifikasi, gliserol, hormon, sitokin pro-inflamasi dan faktor lain yang berkontribusi terhadap perkembangan resistensi insulin (Karpe, Dickmann and Frayn, 2011). Oleh karena itu, hubungan antara obesitas, disfungsi

sel- $\beta$  dan resistensi insulin sangat kompleks. Pada remaja, resistensi insulin dapat dikaitkan dengan glukosa darah puasa normal karena hiperinsulinemia kompensasi pankreas (Li *dkk.*, 2009). Oleh karena itu, insulin dan kadar C-peptida lebih menunjukkan fungsi pankreas daripada tes toleransi glukosa untuk mengidentifikasi gangguan metabolisme glukosa, dan kurang invasif dan memakan waktu (Cruz *dkk.*, 2004).

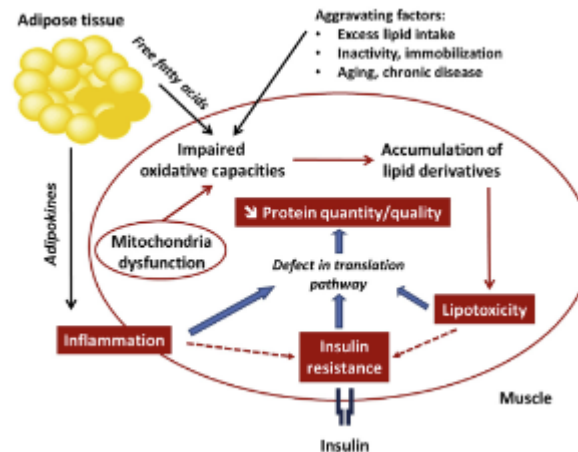
Resistensi insulin berkaitan dengan obesitas disebabkan efek lipolitik dari adiposit, yang menyebabkan sejumlah besar asam lemak bebas dan gangguan sekresi adipokin, keduanya terlibat dalam modulasi sensitivitas insulin (Castro *dkk.*, 2014). Resistensi insulin merupakan tanda pertama dari metabolisme glukosa yang terganggu. Dalam kasus resistensi insulin, produksi insulin oleh sel  $\beta$  pankreas meningkat, menyebabkan hiperinsulinemia (Levy-Marchal *dkk.*, 2010). Kegagalan respon kompensasi ini menyebabkan gangguan toleransi glukosa (IGT) dan akhirnya diabetes mellitus tipe 2. Selain itu, resistensi insulin sering dikaitkan dengan MetS, yang komponennya adalah obesitas (sentral), tekanan darah tinggi, trigliserida tinggi, HDL rendah, dan gangguan glukosa plasma puasa (FPG) (Kurtoglu *dkk.*, 2010).

Obesitas merupakan faktor risiko penting dari resistensi insulin. Banyak faktor telah ditemukan untuk menginduksi resistensi insulin melalui jalur yang berbeda, seperti peningkatan asam lemak non-esterified (NEFAs), disfungsi adiposit, leptin, adiponektin, status inflamasi kronis, faktor nekrosis tumor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), monosit



chemoattractant protein-1 (MCP-1), dan distribusi lemak (Guilherme *dkk.*, 2008). Di antara faktor-faktor tersebut, NEFA, yang dilepaskan dari adiposit disfungsional, mungkin merupakan faktor paling kritis tunggal dalam memodulasi sensitivitas insulin (Alberti *dkk.*, 2009). Obesitas dan peningkatan ALT (alanine Aminotransferase) telah terbukti berhubungan dengan resistensi insulin. Koeksistensi kedua faktor tersebut menunjukkan adanya mekanisme yang menghubungkan antara obesitas dan resistensi insulin. Hasilnya menunjukkan efek sinergis pada resistensi insulin. Koeksistensi parameter ini lebih baik daripada sindrom metabolik untuk mengevaluasi resistensi insulin dalam praktik klinis (Eckel, Grundy and Zimmet, 2005).

Obesitas berkaitan dengan perubahan struktural dan metabolik otot rangka. Akumulasi metabolit lipid dan disfungsi konsekuensial dari pemanfaatan glukosa di otot tanda awal obesitas yang diinduksi resistensi insulin, seperti kapasitas otot mitokondria untuk mengoksidasi kelebihan asam lemak dibatasi. Infiltrasi lemak juga berhubungan dengan modifikasi tipe serat otot, dengan penurunan massa otot dan gangguan otot fungsi (Bischoff *dkk.*, 2016).



Gambar 2.7 Mekanisme resistensi insulin berkaitan dengan obesitas (Bischoff *dkk.*, 2016)

Keterlibatan adipositas, terutama deposisi lipid ektopik, dalam respon metabolik otot terhadap insulin menunjukkan hal itu pergantian protein otot sangat dipengaruhi, sebagian besar selama perkembangan kronis obesitas, dalam kaitannya dengan lainnya gangguan metabolisme seperti lipotoksisitas, peradangan, atau insulin resistensi (Bischoff *dkk.*, 2016).

## 5. Pengukuran resistensi insulin

Berbagai metode telah dilaporkan untuk mengukur resistensi insulin diantaranya adalah tes langsung, yang untuk menganalisis efek yang telah ditentukan dari jumlah yang diberikan insulin (tes toleransi insulin, tes tekanan supresi insulin, dan penjepitan), dan tes tidak langsung, yang efek insulin endogen (insulin puasa, penilaian model homeostasis (HOMA), dan tes toleransi glukosa oral (TTGO)). Indeks HOMA untuk resistensi insulin (HOMA-IR) adalah metode yang banyak digunakan orang dewasa dan telah divalidasi pada anak-anak dan remaja dengan membandingkan dengan hasil berdasarkan (Romualdo, De Nóbrega and

Escrivão, 2014). Pada penelitian ini dijelaskan mengenai HOMA-IR, yang dijelaskan sebagai berikut:

a. HOMA-IR

The Homeostasis Model Assessment (HOMA) adalah model hubungan dinamika glukosa dan insulin yang memprediksi konsentrasi glukosa dan insulin kondisi-state puasa untuk berbagai kemungkinan kombinasi resistensi insulin dan fungsi sel  $\beta$ . Kadar insulin bergantung pada respons sel  $\beta$  pankreas terhadap konsentrasi glukosa, sedangkan konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi insulin melalui hati. Dengan demikian, kekurangan fungsi sel  $\beta$  menyebabkan respon yang berkurang dari sel  $\beta$  terhadap sekresi insulin yang distimulasi glukosa. Demikian pula, resistensi insulin tercermin dari berkurangnya efek supresi insulin pada produksi glukosa hati (Gutch *dkk.*, 2015).

HOMA menggunakan perkiraan yang dijelaskan dengan persamaan sederhana untuk menentukan indeks pengganti resistensi insulin. Ini ditentukan oleh produk glukosa puasa dan insulin puasa, dibagi dengan konstanta. Rumus untuk model HOMA adalah (Patarrao, Lutt and Macedo, 2014):

$$HOMA = \frac{\text{kadar insulin puasa } \left(\frac{\mu U}{ml}\right) \times \text{kadar glukosa puasa } \left(\frac{mmol}{l}\right)}{22,5}$$

Penyebut 22,5 adalah faktor normalisasi, yaitu produk insulin plasma puasa normal 5 $\mu$ U/ml dan glukosa plasma puasa normal 4,5Ymmol/l yang diperoleh dari individu "ideal dan normal". Oleh karena itu, untuk individu

dengan normal sensitivitas insulin, HOMA = 1 (Patarrao, Lutt and Macedo, 2014).

HOMA-IR telah dianggap sebagai parameter diagnostik yang baik (Kumari *dkk.*, 2015a). Indeks HOMA (homeostasis model assessment), yang paling umum digunakan dalam praktik klinis karena sederhana dan memiliki korelasi tinggi dengan klem hiperinsulinemik-euglikemik, teknik standar emas untuk penilaian IR. Adanya nilai cut off HOMA yang berbeda di seluruh populasi adalah kelemahan utama dari teknik ini, karena hal ini mempersulit pemilihan, perbandingan, dan oleh karena itu pembentukan konsensus umum tentang nilai yang sesuai untuk penilaian IR. Pada populasi anak, terutama selama masa pubertas, nilai HOMA-IR secara umum lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa dengan nilai cut off 3,16 (Cardenas-Vargas *dkk.*, 2018).

## **6. Dampak resistensi insulin**

Resistensi insulin telah terbukti memediasi perkembangan dislipidemia, hipertensi, gangguan toleransi glukosa, diabetes mellitus tipe 2 dan steatosis hati (Chiarelli and Marcovecchio, 2008). Selain sebagai faktor risiko untuk diabetes mellitus tipe 2, resistensi insulin juga dinyatakan sebagai faktor risiko independen untuk pengembangan penyakit kardiovaskular dengan mempotensiasi onset dislipidemia (Castro *dkk.*, 2014). Resistensi insulin secara langsung menyebabkan sejumlah penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan kanker (Jee, Kim and Lee, 2005).

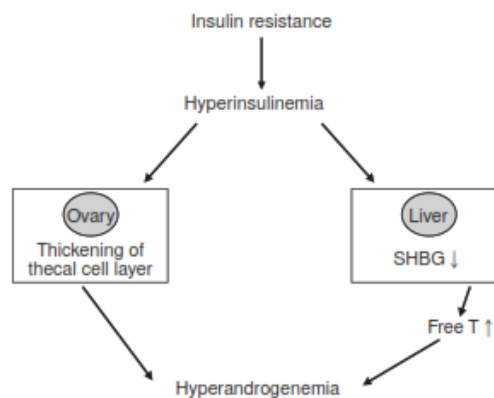
## 7. Gangguan siklus haid remaja dengan resistensi insulin

Penelitian terhadap 233 perempuan dengan usia rata-rata  $25,6 \pm 8$  tahun. Indeks massa tubuh rata-rata  $44,6 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ . Sebanyak 84,55% perempuan mengalami resistensi insulin. Ada hubungan bermakna antara pola haid dengan kadar insulin puasa (Almassinokiani, Akbari and Soheilipour, 2007). (Kumari *dkk.*, 2015a) mengukur resistensi insulin dengan metode HOMA-IR, yang menunjukkan nilai yang lebih tinggi pada pasien dengan ketidakteraturan siklus haid dibandingkan dengan kontrol. Kadar glukosa puasa dan postprandial, memiliki nilai normal karena peningkatan kadar glukosa hanya dimulai ketika (bahkan dengan kadar insulin serum yang tinggi) reseptor resisten sedemikian rupa sehingga kadar glukosa tidak dapat dikontrol; pada tahap ini, pasien mengalami intoleransi glukosa, suatu tahap yang kemudian mengarah ke diabetes tipe 2. Hubungan antara ketidakteraturan siklus haid dan diabetes tipe 2 paling kuat pada perempuan dengan IMT lebih dari  $25 \text{ kg/m}^2$ , yang menunjukkan bahwa obesitas meningkatkan risiko diabetes tipe 2 dan ketidakteraturan haid (Shim *dkk.*, 2011).

Efek insulin pada pasien obesitas berbeda dengan individu normal. Lipolisis meningkat secara signifikan pada obesitas, terutama di perut. Hal ini menyebabkan penurunan sensitivitas insulin di hati (Yıldız, 2008). Mekanisme efek obesitas terhadap fungsi ovarium terdiri dari 1) gangguan metabolisme estrogen, 2) penurunan sex hormone-binding globulin

(SHBG), 3) resistensi insulin dan hiperinsulinemia, dan 4) kelainan leptin (Kurachi *dkk.*, 2005).

Resistensi insulin berkaitan dengan defek reseptor pasca insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia selain faktor-faktor lain seperti pengurangan pembersihan insulin hati dan peningkatan sensitivitas pankreas yang mengarah ke respons biologis abnormal, dengan peningkatan konsentrasi insulin yang bersirkulasi yang merupakan patogenesis anovulasi (Franks, 2008). Hiperinsulinemia ini bertanggung jawab atas perkembangan hiperandrogenisme yang menginduksi anovulasi (Bonny, Appelbam and Connor, 2012). Mekanisme gangguan siklus haid pada perempuan obesitas dipaparkan pada Gambar 2.8.



Gambar 2.8 Hubungan antara resistensi insulin dan hiperandrogenemia pada perempuan obesitas (Kurachi *dkk.*, 2005)

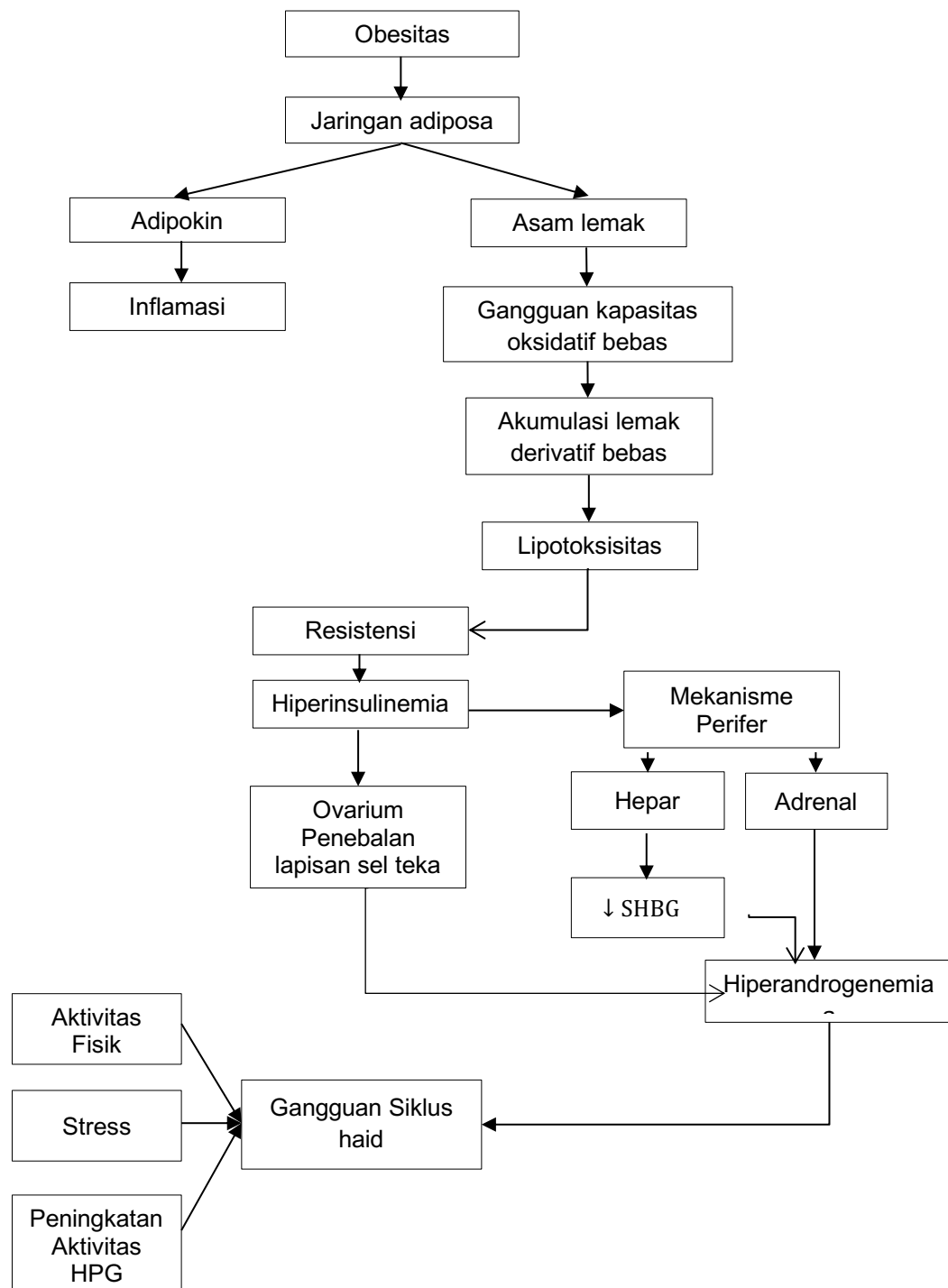
Resistensi insulin menginduksi hiperandrogenemia melalui dua mekanisme, promosi produksi androgen di ovarium dan penghambatan produksi globulin pengikat hormon seks (SHBG) di hati. Ciri khas profil hormon darah pada perempuan obesitas adalah tingginya kadar hormon

androgen dan luteinizing (LH). Hormon luteinizing (LH) berkorelasi dengan kadar glukosa serum, dan dalam kendali glukosa serum yang baik menghasilkan fungsi haid yang optimal (Naz, Dovom and Tehrani, 2020).

Obesitas tipe lemak visceral, mengalami resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Hal ini menyebabkan penebalan lapisan sel teka di ovarium, dan mengakibatkan peningkatan produksi androgen. Selain itu, hiperinsulinemia menginduksi penurunan SHBG di hati, dan penurunan SHBG selanjutnya dapat meningkatkan androgen aktif (testosteron bebas), yang memengaruhi ovulasi dan siklus haid (Kurachi *dkk.*, 2005). Kadar testosteron yang meningkat telah dilaporkan sebagai penyebab oligomenore pada perempuan tanpa hiperandrogenisme klinis (Shim *dkk.*, 2011).

Griffin *dkk.* melaporkan bahwa hampir 25% - 30% perempuan pada usia subur dengan diabetes menderita kelainan haid (Griffin *dkk.*, 1994). (Strotmeyer *dkk.*, 2003) telah menilai perbedaan siklus haid pada 143 perempuan penderita diabetes, 186 perempuan tanpa diabetes, dan 156 perempuan kontrol, dan hasil penelitian menunjukkan bahwa perempuan dengan diabetes tipe 1 mengalami beberapa masalah haid seperti haid yang berat, haid tidak teratur, haid yang berlangsung lama lebih dari 6 hari, dan panjang siklus lebih dari 31 hari lebih dari yang diamati pada saudara perempuan atau kontrol. Kelainan haid yang paling umum pada perempuan dengan diabetes adalah amenore sekunder dan oligomenore (Livshits and Seidman, 2009).

## E. Kerangka Teori

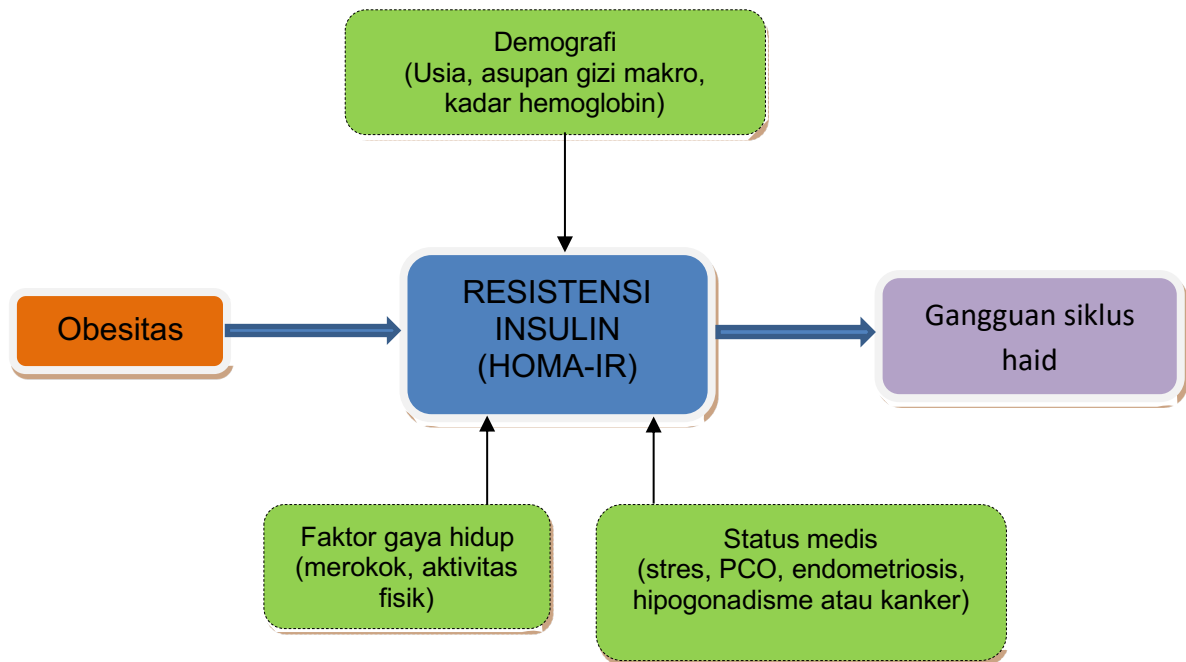


**Gambar 2.9** Kerangka Teori





Sumber: (Bischoff *dkk.*, 2016)(Naz, Dovom and Tehrani, 2020); (Bouzas, Samaria Ali Cader, *dkk.*, 2014)



## F. Kerangka Konsep



Keterangan:

-  : variabel terikat
-  : variabel antara
-  : Variabel bebas
-  : Variabel perancu

**Gambar 2.10** Kerangka Konsep Penelitian