

KARYA AKHIR

**Analisis Kadar Estradiol dan Testosteron pada
Laki-laki dengan Obesitas Sentral**

***Analysis of Estradiol and Testosterone Levels in
Men with Central Obesity***

NAMA

EFELINA SUTANTO



**PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

Analisis Kadar Estradiol dan Testosteron pada Laki-laki dengan Obesitas Sentral

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Klinik
Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu

Disusun dan Diajukan Oleh

Efelina Sutanto

C108213204

Kepada

**BAGIAN PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

KARYA AKHIR

ANALISIS KADAR ESTRADIOL DAN TESTOSTERON PADA LAKI-LAKI DENGAN OBESITAS SENTRAL

Yang disusun dan diajukan oleh

EFELINA SUTANTO

Nomor Pokok C108213204

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


pada tanggal 18 April 2018

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,


Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D, SpPK(K)
Pembimbing Utama


dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), Ph.D
Pembimbing Anggota

Ketua KPPS Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas


Dr. dr. Syafri K. Arif, Sp.An-KIC-KAKV

Dekan
Fakultas Kedokteran Unhas


Prof. dr. Budu, Ph.D, M.MedEd,Sp.M(K)



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : **Efelina Sutanto**

Nomor Pokok : **C108213204**

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 7 April 2018

Yang menyatakan,

Efelina Sutanto

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan yang Maha Esa atas limpahan kasih dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Analisis Kadar Estradiol dan Testosteron pada Laki-laki dengan Obesitas Sentral”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/Pembimbing Utama dan dr. Uleng Bahrin, SpPK(K), PhD selaku Anggota Penasihat / Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Arifin Seweng, MPH sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr.Agussalim Bukhari, M.Med, PhD, SpGK(K), sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr.Ruland DN Pakasi, SpPK(K) Sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H.Ibrahim Abd.Samad, SpPK(K) dan dr.Hj. Adriani Badji, SpPK yang senantiasa mendukung pendidikan penulis sejak awal mendidik, membimbing dengan penuh ketulusan hati dan memberi nasehat kepada penulis.
3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, PhD, SpPK(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS dr. Uleng Bahrn, SpPK (K), PhD., guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, Dr. dr. Tenri Esa, SpPK, MSi, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, semangat, dan mengajar penulis.
6. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Rachmawati A. Muhiddin SpPK(K) guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, semangat, dan mengajar penulis.
7. Penasihat akademik, dr. Fitriani Mangarengi SpPK(K) guru kami yang senantiasa memberi semangat, arahan dan bimbingan kepada penulis.

8. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
9. Supervisor Departemen Ilmu Patologi Klinik, dr. Liong Boy Kurniawan, MKes, SpPK yang telah mengizinkan penulis turut serta dalam pohon penelitian beliau serta memberikan masukan dan bimbingan dalam penyusunan karya akhir ini.
10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
11. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS.Stella Maris, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Direktur UTD PMI Kota Makassar, Kepala Unit Pelayanan Transfusi Darah DinkesProvinsi Sulawesi Selatan, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
12. Kepala Unit Penelitian Fakultas Kedokteran UNHAS beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.

13. Seluruh mahasiswa yang telah bersedia menjadi subyek dalam penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya.
14. Teman-teman sejawat PPDS Departemen Ilmu Patologi Klinik, khususnya dr. Fitri Octavia, dr. Chelvi Wijaya, dr. Ayudiah Puspita, dr. Arfandhy, dan dr. Suriyani Jamalyang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.
15. Teman-teman sejawat PPDS yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel, dr. Chelvi Wijaya, dr. Rahmi Rifany Latif, dr. Melissa Heidy Wongsari, dr. Saraswati Wulandari dan Yondri Tasidjawa ,S.Si yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
16. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Effendy Sutanto dan Ibunda Lily Itungatas doa tulus, kasih sayang dan dukungan semangat maupun material selama ini. Serta kedua mertua saya Herry Phoaniary dan Yustina Horax, saudara-saudara saya dan saudara ipar

saya serta seluruh keluarga besar atas dukungannya mengiringi penulis selama menjalani pendidikan.

Khususnya kepada suami saya, Ronald Phoaniary yang penuh pengertian, dan putra-putri tercinta Rachelle Phoaniary dan Reiner Phoaniary, dengan penuh kerendahan hati saya ucapkan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan setinggi-tingginya atas segala pengorbanan, pengertian, kesabaran, dukungan dan doa yang tulus selama ini telah mengiringi saya dalam menjalani pendidikan. Semoga kebahagiaan dan perlindungan Tuhan YME senantiasa mengiringi perjalanan hidup kami.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf setulus-tulusnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di masa yang akan datang. Amin

Makassar, April 2018

Efelina Sutanto

ABSTRAK

EFELINA. Analisis Kadar Estradiol dan Testosteron pada Laki-laki dengan Obesitas Sentral
(dibimbing oleh Mansyur Arif dan Uleng Bahrin)

Obesitas merupakan suatu penyakit multifaktorial dengan akumulasi lemak berlebihan di jaringan adiposa yang dapat menyebabkan peningkatan pelepasan dan sekresi sitokin-sitokin proinflamasi, adipokin, asam lemak bebas dan estrogen dari jaringan adiposa. Obesitas sentral pada laki-laki dihubungkan dengan kadar testosteron plasma yang rendah, yang terjadi melalui beberapa mekanisme. Jaringan adiposa diketahui dapat mempengaruhi pelepasan gonadotropin dari kelenjar hipofisis, baik secara langsung melalui peningkatan sekresi sitokin maupun secara tidak langsung melalui peningkatan konversi androgen yang bersirkulasi menjadi estrogen. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan sampel mahasiswa Fakultas Kedokteran Unhas Makassar yang berusia 18-25 tahun. Penelitian ini dilakukan pada bulan Desember 2017 dengan menggunakan sampel simpan yang dikumpulkan sejak bulan September-Oktober 2017, dari 90 orang terdiri dari 46 sampel obesitas sentral dan 44 sampel non obesitas sentral. Semua sampel dilakukan pengukuran antropometri dan diperiksa kadar testosteron dan estradiol dengan metode ECLIA menggunakan alat Cobas® e411 (Roche, Jerman). Data dianalisis secara statistik dengan uji t tidak berpasangan dan uji *Mann Whitney*

Hasil penelitian menunjukkan perbedaan bermakna kadar testosteron antara kelompok obesitas sentral ($5,24 \pm 1,13$ ng/mL) dan kelompok non obesitas sentral ($7,05 \pm 1,44$ ng/ml) ($p < 0,001$). Tidak ada perbedaan bermakna kadar estradiol pada kelompok obesitas sentral ($34,66 \pm 10,23$ pg/mL) dan non obesitas sentral ($33,43 \pm 10,51$ pg/mL) ($p = 0,575$). Disimpulkan kadar testosteron menurun pada obesitas sentral.

Kata kunci: obesitas, obesitas sentral, testosteron, estradiol, infertilitas pria

ABSTRACT

Efelina. Analysis of Estradiol and Testosterone Levels in Men with Central Obesity(Supervised by **Mansyur Arif** and **Ulung Bahrn**)

Obesity is a multifactorial disease with excessive fat accumulation in adipose tissue, which can increase release and secretion of proinflammatory cytokines, adipokines, free fatty acids and estrogens from adipose tissue. Central obesity in men is associated with low plasma testosterone levels, which occur through several mechanisms. Adipose tissue is known to affect the release of gonadotropins from the pituitary gland, either directly through increased secretion of cytokines or indirectly by increasing the conversion of androgens that circulate into estrogens. This cross-sectional study was conducted on Faculty of Medicine student, Hasanuddin University Makassar, aged 18-25 years old on September-December 2017. Obtained sample of 90 people consisting of 46 samples of central obesity group and 44 samples of non-central obesity group. All samples were anthropometry measured and tested for testosterone and estradiol with ECLIA method using Cobas® e411 (Roche, Germany). Data were analyzed statistically with unpaired t test and Mann Whitney test. The results showed significant differences in testosterone levels between the central obese group (5.24 ± 1.13 ng / ml) and non-central obese group (7.05 ± 1.44 ng / mL) ($p < 0.001$). There were no significant difference in estradiol levels in the central obese group (34.66 ± 10.23 pg/mL) and non-central obese group (33.43 ± 10.51 pg/mL) ($p = 0.575$). It was concluded that testosterone levels decreased in men with central obesity.

Keywords: obesity, central obesity, testosterone, estradiol, male infertility

DAFTAR ISI**Halaman**

SAMPUL/JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Obesitas Sentral	
1. Definisi	6
2. Epidemiologi	8

3. Etiologi	10
4. Patofisiologi	15
5. Diagnosis	21
6. Komplikasi	28
B. Testosteron	32
C. Estradiol	37
D. Obesitas Sentral dengan Testosteron dan Estradiol pada pria	40
III. KERANGKA PENELITIAN	
A. Kerangka Teori	44
B. Kerangka Konsep	45
IV. METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	46
B. Tempat dan Waktu Penelitian	46
C. Populasi Penelitian	46
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	47
E. Perkiraan Besar Sampel	47
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	48
G. Izin Subjek Penelitian	48
H. Cara Kerja	49
I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	50
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	54
K. Metode Analisis	55

L. Skema Alur Penelitian	56
V. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. HASIL PENELITIAN	57
B. PEMBAHASAN	62
C. RINGKASAN HASIL PENELITIAN	67
VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. SIMPULAN	68
B. SARAN	68
DAFTAR PUSTAKA	69
LAMPIRAN	74

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
BAB II	
1. Prevalensi berat badan berlebih di wilayah Asia Tenggara dan Asia Selatan tahun 2008	9
2. Peran adipokin pada obesitas sentral	20
3. Klasifikasi IMT menurut WHO kriteria Asia Pasifik	23
4. Ukuran lingkaran pinggang yang direkomendasikan untuk diagnosis obesitas sentral berdasarkan etnis dan jenis kelamin	24
BAB V	
5. Karakteristik subyek penelitian	57
6. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok	58
7. Hubungan obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol	59
8. Perbedaan kadar testosteron dan estradiol berdasarkan persentase total lemak tubuh	62

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
BAB II	
1. Anatomi jaringan adiposa abdomen	7
2. Kecenderungan prevalensi obesitas (IMT >25) pada laki-laki umur >18 tahun di Indonesia tahun 2007, 2010, dan 2013	9
3. Morfologi seluler lemak coklat dan lemak putih	19
4. Macam-macam alat <i>Bio-electrical Impedance Analysis</i>	26
5. Biosintesis hormon testosteron	33
6. Regulasi umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-testis pada pria	35
7. Aromatisasi testosteron menjadi estradiol	37
8. Mekanisme katalisis enzim aromatase	38
9. Hubungan obesitas dan produksi testosteron	42
BAB V	
10. Kadar testosteron menurut kelompok sampel	60
11. Kadar estradiol menurut kelompok sampel	61

DAFTAR SINGKATAN

ADIPOQ	: Gen Adiponectine
ATP	: Adenosine Triphosphate
BMR	: Basal Metabolic Rate
BIA	: Bio-electrical Impedance Analysis
C19	: Carbon 19
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CCK	: Cholecystokinin
DHT	: Dihidrotestosteron
E1	: Estron
E2	: Estradiol
E3	: Estriol
ECLIA	: Electrochemiluminescence Immunoassay
ER- α	: Estrogen Receptor - α
ER- β	: Estrogen Receptor - β
FKUH	: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GLUT-4	: Glucose Transporter 4
GnRH	: Gonadotropins Releasing Hormone
HDL	: High Density Lipoprotein
HNF-4 α	: Hepatocyte Nuclear Factor-4-alpha
HPA	: Hipotalamik Pituitari Adrenal
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh

KEPK	: Komisi Etik Penelitian Kesehatan
LDL	: Low Density Lipoprotein
LH	: Luteinizing Hormone
MMAS	: Massachusetts Male Aging Study
NCEP ATP III	: National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III
NPY	: Neuro Peptida Y
OSA	: Obstructive Sleep Apneu
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
RLPP	: Rasio Lingkar Pinggang Panggul
RSPTN UH Hasanuddin	: Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
SHBG	: Sex Hormone Binding Globulin
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
USA	: United States of America
WHO	: World Health Organization
WHR	: Waist-Hip Ratio
WHtR	: Waist to Height Ratio

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan Etik	74
2. Naskah penjelasan untuk responder (subyek)	75
3. Formulir persetujuan mengikuti penelitian	77
4. Kuesioner penelitian	78
5. Data dasar penelitian	79
6. Curriculum Vitae	82

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Obesitas merupakan kondisi kelebihan akumulasi lemak pada jaringan adiposa (total lemak tubuh $\geq 25\%$ pada laki-laki dan $\geq 30\%$ pada perempuan) yang disertai gangguan distribusi lemak di seluruh tubuh. Berdasarkan distribusi lemak, obesitas dibedakan menjadi dua jenis yakni obesitas sentral dan obesitas perifer (WHO, 2016; Barret et al., 2010). Obesitas sentral merupakan kondisi kelebihan lemak yang terpusat pada daerah perut (*intra-abdominal fat*). Tingginya akumulasi lemak terutama pada daerah perut (*intra-abdominal fat*) memicu jaringan adiposa menghasilkan hormon dalam jumlah yang tidak normal, seperti tingginya sekresi insulin dan kortisol, rendahnya hormon pertumbuhan dan penurunan kadar testoteron pada laki-laki. Selain itu jaringan adiposa juga mensekresikan sitokin-sitokin proinflamasi yang menyebabkan suatu inflamasi kronik sehingga obesitas sentral dianggap sebagai faktor risiko yang berkaitan erat dengan beberapa penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, hipertensi, osteoarthritis dan hipotestosteronemia (Fui et al., 2014 ;WHO, 2016).

Obesitas kini telah menjadi masalah kesehatan dan gizi masyarakat dunia. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa di dunia mengalami kelebihan berat

badan (*overweight*) dan sekitar 600 juta dari mereka mengalami obesitas (WHO, 2016). Prevalensi obesitas sentral di Indonesia mengalami peningkatan dari 18,8% (2007) menjadi 26,6% (2013). Prevalensi penduduk laki-laki dewasa obesitas pada tahun 2013 sebanyak 19,7% (RISKESDAS, 2013).

Obesitas pada laki-laki dihubungkan dengan kadar testosteron plasma yang rendah dan disfungsi ereksi (Jastrzebska et al., 2014). Jaringan adiposa diketahui dapat mempengaruhi pelepasan gonadotropin dari kelenjar hipofisis, baik secara langsung melalui peningkatan sekresi sitokin maupun secara tidak langsung melalui peningkatan konversi androgen yang bersirkulasi menjadi estrogen (Mammi et al, 2012)

Defisiensi testosteron pada orang dewasa dapat berakibat menurunnya libido, energi, massa otot dan mineral tulang. Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa defisiensi testosteron berhubungan dengan sindrom metabolik yang meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler hingga lima kali lipat. Kadar testosteron rendah berhubungan dengan resistensi insulin, meningkatnya massa lemak, menurunnya kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), meningkatnya kadar trigliserida, dan hipertensi (Fernandez-Miro et al., 2016).

Laki-laki obese memiliki sel lemak lebih banyak didalam tubuhnya. Sel lemak ini melepaskan enzim *aromatase* yang memfasilitasi perubahan testosteron menjadi estradiol. Proses aromatisasi lebih dominan terjadi di

jaringan perifer dibandingtestis. Perbandingan antara testosteron dan estradiol dalam tubuh normal adalah 50:1, makin bertambah berat badan maka makin banyak hormon testosteron yang berubah menjadi estradiol (Schulster, 2016).

Penelitian oleh Schneider dkk. melaporkan terdapat produksi berlebihan dan peningkatan kadar estradiol dalam darah pada laki-laki obesitas. Juga didapatkan produksi dan kadar testosteron dalam darah menurun, sedangkan aksis hipotalamus-hipofisis-gonad dalam keadaan normal. Kadar estradiol perifer yang tinggi mempunyai efek umpan balik negatif terhadap pelepasan GnRH (*Gonadotropins Releasing Hormone*) sehingga kadar LH (*Luteinizing Hormone*) dan testosteron menurun (Raven et al., 2006)

Beberapa penelitian lain juga melaporkan terjadi peningkatan kadar estradiol pada laki-laki obesitas dan terdapat hubungan langsung antara estradiol dan BMI, tetapi tidak semua penelitian menemukan hasil demikian. Hasil yang berbeda ini mungkin disebabkan karena pengukuran obesitas menurut IMT tidak membedakan antara lemak visceral yang memiliki aktivitas *aromatase* rendah dengan lemak subkutan yang memiliki aktivitas *aromatase* 10 kali lebih tinggi (Kacker, 2012)

Penelitian mengenai hubungan kadar testosteron dan estradiolpada laki-laki dengan obesitas sentraldi Indonesia khususnya di Makassar sepanjang pengetahuan peneliti belum pernah dilakukandan berdasarkan latar belakang di atas makapeneliti tertarikuntuk melakukan penelitian

mengenai hubungan obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol pada laki-laki.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat hubungan kadar testosteron dan estradiol pada laki-laki dengan obesitas sentral?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar testosteron dan estradiol pada laki-laki dengan obesitas sentral

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya kadar testosteron pada laki-laki obesitas sentral
- b. Diketuainya kadar testosteron pada laki-laki non obesitas sentral
- c. Diketuainya hubungan obesitas sentral pada laki-laki dengan kadar testosteron
- d. Diketuainya kadar estradiol pada laki-laki obesitas sentral
- e. Diketuainya kadar estradiol pada laki-laki non obesitas sentral
- f. Diketuainya hubungan obesitas sentral pada laki-laki dengan kadar estradiol

D. Hipotesis

1. Kadar testosteron pada laki-laki obesitas sentral lebih rendah dibanding non obesitas sentral
2. Kadar estradiol pada laki-laki obesitas sentral lebih tinggi dibanding non obesitas sentral

E. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kadar testosteron dan estradiol dengan obesitas sentral pada laki-laki yang menjadi faktor risiko sindrom metabolik.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut tentang peranan testosteron dan estradiol pada patomekanisme dan manajemen obesitas sentral.
3. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai acuan untuk memprediksi terjadinya penurunan kadar testosteron dan peningkatan kadar estradiol pada laki-laki obesitas sentral sehingga dapat dilakukan edukasi untuk upaya pencegahan obesitas

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

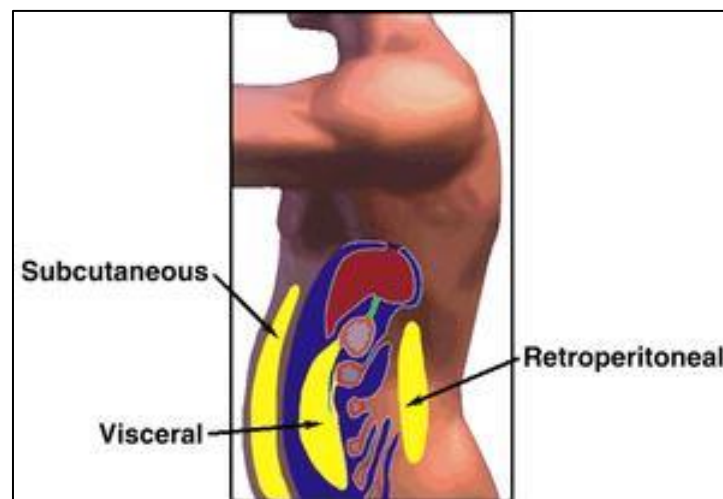
A. Obesitas Sentral

a) Definisi

Obesitas didefinisikan sebagai suatu penyakit multifaktorial dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan. Obesitas merupakan suatu kelainan kompleks pengaturan nafsu makan dan metabolisme energi yang dikendalikan oleh beberapa faktor biologik spesifik. Faktor genetik diketahui sangat berpengaruh bagi perkembangan penyakit ini (Sudoyo, 2014).

Obesitas timbul sebagai akibat energi yang masuk melebihi energi yang dikeluarkan oleh tubuh. Bila energi dalam jumlah besar (dalam bentuk makanan) masuk ke dalam tubuh melebihi jumlah yang dikeluarkan, maka berat badan akan bertambah dan sebagian besar kelebihan energi tersebut akan di simpan sebagai lemak. Lemak disimpan terutama di adiposit pada jaringan subkutan dan rongga intraperitoneal, walaupun hati dan jaringan tubuh lainnya seringkali menimbun cukup lemak pada orang obesitas. Perkembangan obesitas pada orang dewasa juga terjadi akibat penambahan jumlah dan peningkatan ukuran adiposit (Guyton, 2010).

Obesitas berhubungan erat dengan distribusi lemak tubuh. Distribusi lemak dalam tubuh dibagi menjadi 2 macam yaitu disimpan pada area pinggul dan paha (*“pear-shaped”* / obesitas perifer) atau disimpan terpusat disekitar abdomen (*“apple-shaped”* / obesitas sentral) (WHO, 2016). Distribusi penumpukan lemak pada laki-laki umumnya di daerah abdomen sedangkan pada perempuan di bagian pinggul dan paha. Penumpukan lemak di daerah perut (obesitas sentral) lebih berimplikasi buruk terhadap kesehatan. Keadaan obesitas terutama obesitas sentral, meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular karena keterkaitannya dengan sindrom metabolik (WHO, 2000; Flier, 2012).



Gambar 1. Anatomi Jaringan Adiposa Abdomen
(Sumber : www.nhlbi.nih.gov)

Obesitas sentral merupakan kondisi kelebihan lemak yang terpusat pada daerah abdomen (*intra-abdominal fat*). Lemak daerah abdomen terdiri dari lemak subkutan dan lemak intra-abdominal. Lemak subkutan terdapat di bawah kulit sedangkan lemak intra-abdominal terbagi dua yakni lemak viseral (lemak intraabdomen

terletak di kavum peritoneal) dan lemak retroperitoneal. Lemak visceral terdiri dari lemak omentum dan mesenterium. (Victorino, 2012; Sudoyo dkk., 2014; Tchernof dan Despres, 2013). Jaringan lemak visceral (*intra-abdominal fat*) memiliki sel per unit massa lebih banyak, aliran darah lebih tinggi, reseptor glukokortikoid (kortisol) dan androgen (testosteron) lebih banyak serta katekolamin lebih besar dibandingkan dengan jaringan lemak bawah kulit (*subcutaneous adipose*) (WHO, 2000).

b) Epidemiologi

Berat badan lebih dan obesitas sudah menjadi suatu epidemik hampir di seluruh dunia bukan hanya di negara-negara maju, insidens obesitas di negara-negara berkembang juga semakin meningkat termasuk di Indonesia (Sudoyo dkk., 2014). Saat ini lebih dari 1,9 miliar orang dewasa di dunia mengalami *overweight* dan kurang lebih 600 juta dari mereka mengalami obesitas (WHO, 2016). Jika *trend* ini terus berlanjut, diperkirakan pada tahun 2025 prevalensi obesitas secara global akan mencapai 18% pada laki-laki dan 21 % pada perempuan (Ezzati, 2016).

Indonesia berada pada urutan ke-5 diantara negara-negara Asia Tenggara dan Asia Selatan dengan prevalensi obesitas pada laki-laki sebesar 4,7%. Pada umumnya, obesitas lebih sering ditemukan

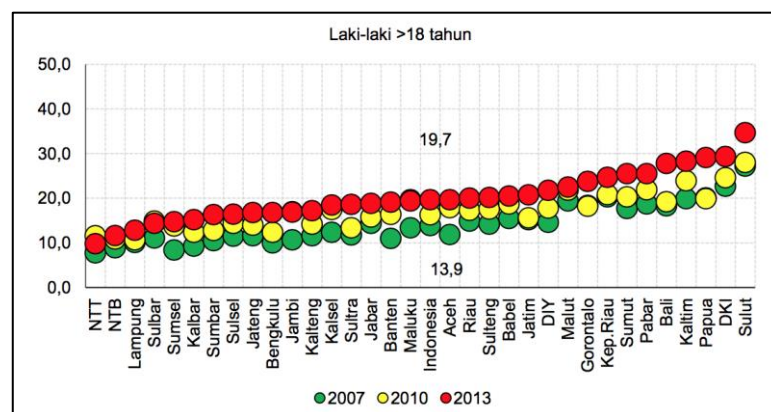
pada kelompok masyarakat strata sosial ekonomi lebih tinggi (WHO, 2011).

Tabel 1. Prevalensi Berat Badan Berlebih di Wilayah Asia Tenggara dan Asia Selatan Tahun 2008

Member countries	Overweight (BMI \geq 25 kg/m 2)			Overweight (BMI \geq 30 kg/m 2)		
	Male	Female	Both sexes	Male	Female	Both sexes
Bangladesh	7.6	7.8	7.7	1.0	1.3	1.1
Bhutan	25	24	24	4.7	6.6	5.5
India	10	13	11	1.3	2.5	1.9
Indonesia	16	25	21	2.5	6.9	4.7
Maldives	29	53	41	6.5	26	16
Myanmar	14	24	19	2.0	6.1	4.1
Nepal	9.8	8.9	9	1.4	1.6	1.5
Sri Lanka	17	27	22	2.6	7.3	5.0
Thailand	26	36	31	4.9	12	8.5

Sumber :WHO, 2011

Prevalensi obesitas secara nasional pada tahun 2013 adalah 26.6 %. Angka ini meningkat dibandingkan tahun 2007 (18,8%). Prevalensi penduduk laki-laki dewasa obese tahun 2013 sebesar 19,7%, lebih tinggi dari tahun 2010 (13,9%) dan tahun 2007 (7,8%) dengan prevalensi terendah berada di provinsi Nusa Tenggara Timur (9,8%) dan tertinggi di provinsi Sulawesi Utara (34,7%). (RISKESDAS, 2013).



Gambar 2. Kecenderungan prevalensi obesitas (IMT > 25) pada laki-laki umur > 18 tahun di Indonesia tahun 2007, 2010, dan 2013 (RISKESDAS, 2013).

Peningkatan prevalensi obesitas ini berdampak buruk pada masalah kesehatan dan menurunnya kualitas hidup. Secara khusus, obesitas memiliki kontribusi penting pada insiden penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus, kanker, osteoarthritis, gangguan kerja, dan *sleep apneu* (Seidel dan Halberstadt, 2015).

c) Etiologi

Penyebab obesitas sangatlah kompleks. Meskipun faktor genetik berperan penting dalam menentukan asupan makanan dan metabolisme energi, gaya hidup dan faktor lingkungan dapat berperan dominan pada banyak orang dengan obesitas. Didugabahnya sebagian besar obesitas disebabkan oleh karena interaksi antara faktor genetik dan faktor lingkungan, antara lain aktifitas, gaya hidup, sosial ekonomi dan nutrisi (Guyton, 2010).

Beberapa faktor berikut menjadi etiologi terjadinya obesitas sentral:

a. Genetik

Faktor genetik yang berhubungan dengan obesitas secara intensif dipelajari dalam dekade terakhir. Saat ini telah ditemukan 135 gen yang dikaitkan dengan obesitas. Kebanyakan mutasi gen terjadi pada jalur leptin/melanokortin pada sistem saraf pusat yang berperan pada regulasi homeostasis energi tubuh. Dari beberapa penelitian didapatkan faktor keturunan dapat mempengaruhi massa

lemak tubuh total sebesar 50% (Tchernof dan Despres, 2013; Rao et al, 2014).

Banyak faktor hormonal dan neural yang berperan dalam pengaturan berat badan ditentukan secara herediter dan genetik sehingga adanya kelainan pada ekspresi atau interaksi gen tersebut dapat meningkatkan berat badan. Jumlah, ukuran sel adiposa, dan distribusi lemak tubuh juga dipengaruhi oleh gen. Banyak gen yang terlibat dan ada beberapa yang menjadi perhatian seperti gen *Ob* yang menghasilkan leptin dengan *adiponectine* (ADIPOQ). Mutasi pada gen *Ob*, *ADIPOQ*, dan reseptor leptin dapat menyebabkan obesitas atau sindrom metabolik (Mahan L. dan Raymond J., 2017).

b. Umur

Umur merupakan faktor risiko obesitas sentral yang tidak dapat diubah. Seiring dengan bertambahnya umur, prevalensi obesitas sentral mengalami peningkatan (Erem et al, 2014). Prevalensi obesitas sentral ditemukan lebih tinggi pada umur lebih tua sebab terjadi penurunan massa otot dan perubahan beberapa jenis hormon yang memicu penumpukan lemak perut, selain itu terjadiperlambatan metabolisme, kurangnya aktivitas fisik, dan frekuensi konsumsi pangan yang lebih sering(Janghorbani et al. 2013).

c. Jenis Kelamin

Laki-laki dan perempuan memiliki perbedaan dalam distribusi lemak tubuh, yaitu pada akumulasi lemak pada laki-laki lebih sering terjadi di tubuh bagian atas (badan dan perut), sedangkan pada perempuan terjadi akumulasi lemak pada tubuh bagian bawah (pinggul dan paha). Kecenderungan pada laki-laki untuk terjadinya akumulasi lemak visceral menjadi faktor yang menyebabkan obesitas pada laki-laki lebih berbahaya daripada perempuan (Tchernof dan Despres, 2013).

d. Hormon Seks

Hormon seks memegang peranan penting dalam distribusi lemak di dalam tubuh. Rendahnya hormon testosteron yang beredar dalam sirkulasi dihubungkan dengan obesitas sentral pada laki-laki, tetapi bukti bahwa kadar testosteron bebas berhubungan dengan pola distribusi lemak masih belum pasti. Beberapa penelitian melaporkan laki-laki obesitas sentral memiliki kadar testosteron bebas yang rendah (Tchernof dan Despres, 2013).

e. Etnis

Terdapat perbedaan dalam distribusi jaringan adiposa di antara berbagai populasi di seluruh dunia. Beberapa populasi cenderung menyimpan kelebihan lemak di adiposa subkutan, sementara populasi lain lebih cenderung menumpuk jaringan adiposa di rongga visceral. Oleh karena itu, etnis perlu

dipertimbangkan dalam identifikasi obesitas terutama dalam penentuan nilai *cut-off* pengukuran antropometrik (Tchernof dan Despres, 2013).

Meta analisis dari 32 studi menunjukkan adanya perbedaan IMT yang bermakna antara orang Ethiopia, Cina, Indonesia, Thailand, Kaukasia, Amerika Afrika yang memiliki umur dan jenis kelamin yang sama. Perbedaan tersebut juga terlihat pada kecenderungan terjadinya obesitas sentral. Subjek kaukasia memiliki lebih banyak lemak viseral dibandingkan dengan orang Afro-Amerika, sedangkan orang Asia dan India lebih rentan terhadap terjadinya akumulasi lemak viseral dibandingkan individu dari etnis lainnya. Kebanyakan hipotesis mengenai penyebab perbedaan ini adalah genetik dan epigenetik yang mengatur kecenderungan penyimpanan lemak (Tchernof dan Despres, 2013).

f. Aksis Hipotalamik-Pituitari- Adrenal, stress, dan glukokortikoid

Stres menyebabkan pelepasan hormon kortisol yang meningkatkan nafsu makan sehingga stress kronik dengan peningkatan kortisol yang konstan akan menyebabkan peningkatan nafsu makan yang berujung pada obesitas, terutama obesitas sentral yang dimediasi oleh aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA) (Mahan L. dan Raymond J., 2017).

Efek glukokortikoid dengan obesitas sentral dihubungkan dengan sindrom Cushing. Pada sindrom Cushing terjadi

peningkatan konsentrasi glukokortikoid yang menyebabkan obesitas sentral, dislipidemia, resistensi insulin, dan hipertensi (Tchernof dan Despres, 2013; Bose et al., 2009)

g. Diet, merokok dan konsumsi alkohol

Perilaku konsumsi makanan/minuman berkaitan erat dengan obesitas. Secara umum, pola makan dengan asupan tinggi serat, buah, sayuran, dan produk susu rendah lemak berbanding terbalik dengan obesitas, sementara pola makan banyak daging, karbohidrat, dan yang manis memiliki korelasi positif dengan obesitas. Konsumsi daging dilaporkan sangat terkait dengan penambahan berat badan di beberapa penelitian prospektif. Mekanisme yang mendasari hal ini masih belum jelas (Yu et al., 2015).

Studi lain melaporkan bahwa minum alkohol dan merokok berhubungan dengan IMT atau obesitas. Merokok dapat meningkatkan resistensi insulin dan berhubungan dengan akumulasi lemak di abdominal (Chiolero et al., 2008). Merokok berhubungan negatif dengan peningkatan berat badan (IMT) tetapi positif berhubungan dengan lingkar perut pada laki-laki. Mekanisme biologi antara merokok dengan pola distribusi lemak masih belum jelas. (Xu et al., 2007).

Tingginya asupan minuman beralkohol, tidak konsisten berhubungan dengan IMT. Hal ini mungkin disebabkan minuman

beralkohol berhubungan dengan obesitas sentral melalui mekanisme non energi, seperti pengaruhnya terhadap hormon steroid yang meningkatkan simpanan lemak perut. Tingginya asupan minuman beralkohol, menyebabkan penurunan konsentrasi testoteron pada laki- laki, dan rendahnya sekresi hormon steroid yang menyebabkan akumulasi lemak visceral (Riserus dan Ingelsson, 2007)

h. Gaya hidup sedentari/ sedentary lifestyle

Gaya hidup sedentari yaitu gaya hidup yang kurang aktivitas fisik yang dapat membuat seseorang kelebihan kalori. Penelitian menunjukkan aktivitas fisik yang teratur dan berolahraga berhubungan dengan menurunnya lingkaran pinggang (Tchernof dan Despres, 2013).

d) Patofisiologi

Obesitas terjadi akibat ketidakseimbangan jumlah kalori yang masuk dibanding yang dikeluarkan oleh tubuh serta penurunan aktifitas fisik (*sedentary lifestyle*) yang menyebabkan penumpukan lemak di sejumlah bagian tubuh. Pengontrolan nafsu makan dan tingkat kekenyangan seseorang diatur oleh mekanisme neurohumoral yang dipengaruhi oleh genetik, nutrisi, lingkungan, dan sinyal psikologis. Pengaturan keseimbangan energi diperankan oleh hipotalamus melalui

3 proses fisiologis, yaitu pengendalian rasa lapar dan kenyang, laju pengeluaran energi dan regulasi sekresi hormon (Barret et al., 2010).

Proses dalam pengaturan penyimpanan energi ini terjadi melalui sinyal-sinyal eferen (yang berpusat di hipotalamus) setelah mendapatkan sinyal aferen dari perifer (jaringan adiposa, usus dan jaringan otot). Sinyal-sinyal tersebut dapat bersifat anabolik (meningkatkan rasa lapar serta menurunkan pengeluaran energi) dan dapat pula bersifat katabolik (anoreksia, meningkatkan pengeluaran energi). Sinyal tersebut dibagi menjadi 2 kategori, yaitu sinyal pendek dan sinyal panjang. Sinyal pendek mempengaruhi porsi makan dan waktu makan, serta berhubungan dengan faktor distensi lambung dan peptida gastrointestinal, yang diperankan oleh *cholecystokinin* (CCK) sebagai stimulator dalam peningkatan rasa lapar. Sinyal panjang diperankan oleh *fat-derived hormone* yakni leptin dan insulin yang mengatur penyimpanan dan keseimbangan energi (Sherwood, 2016).

Apabila asupan energi melebihi dari yang dibutuhkan, maka jaringan adiposa meningkat disertai dengan peningkatan kadar leptin dalam peredaran darah. Leptin merangsang *anorexigenic center* (pusat pengatur rasa kenyang) di hipotalamus agar menurunkan produksi *Neuro Peptida Y* (NPY) sehingga terjadi penurunan nafsu makan. Demikian pula sebaliknya bila kebutuhan energi lebih besar dari asupan energi, maka jaringan adiposa berkurang dan terjadi rangsangan pada *orexigenic center* (pusat pengatur rasa lapar) di

hipotalamus yang menyebabkan peningkatan nafsu makan. Pada sebagian besar penderita obesitas terjadi resistensi leptin, sehingga tingginya kadar leptin tidak menyebabkan penurunan nafsu makan (Flier, 2012).

Jaringan adiposa merupakan suatu model terintegrasi antara sistem endokrin dan *signaling* dalam regulasi metabolisme energi. Jaringan adiposa mengandung pembuluh darah dan persyarafan yang berperan dalam memelihara kebutuhan keseimbangan energi dan penyimpanan energi (Flier, 2012). Jaringan adiposa tersusun atas kumpulan sel-sel adiposit. Sel-sel adiposit pada orang obesitas meningkat dalam bentuk ukuran (hipertrofi) dan jumlah (hiperseluler). Hipertrofi ditandai dengan membesarnya ukuran sel lemak yang biasa terjadi pada obesitas sentral dan berhubungan dengan gangguan metabolik seperti intoleransi glukosa, dislipidemia, hipertensi, dan penyakit arteri koroner. Hiperseluler biasanya terjadi pada obesitas anak dan obesitas pada orang dewasa jika IMT-nya lebih dari 40kg/m² (Osama, 2017; Bray G. dan Bouchard C., 2004).

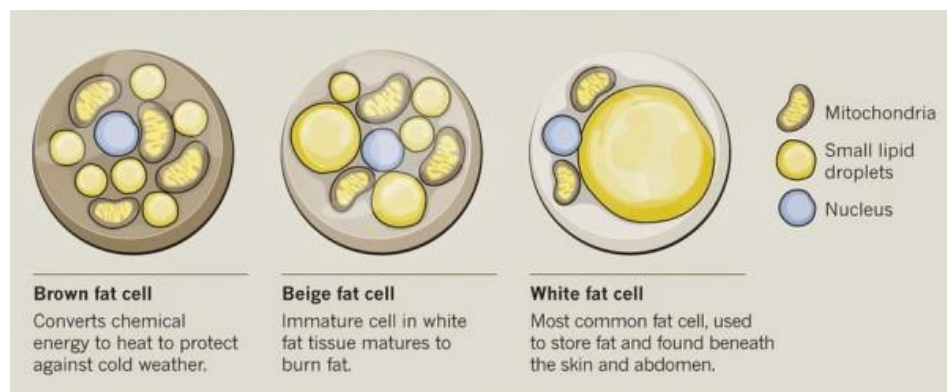
Jumlah lemak ditentukan oleh keseimbangan antara sintesis lemak (lipogenesis) dan pemecahan lemak (lipolisis). Lipogenesis adalah proses deposisi lemak dan meliputi sintesis asam lemak dan kemudian sintesis trigliserida yang terjadi di hati dan jaringan adiposa. Energi yang berasal dari lemak, karbohidrat, dan protein yang melebihi kebutuhan tubuh akan disimpan dalam jaringan lemak. Hormon yang

mempengaruhi lipogenesis, seperti insulin, hormon pertumbuhan, dan leptin. Insulin menstimulasi lipogenesis, sedangkan hormon pertumbuhan menurunkan lipogenesis. Leptin membatasi penyimpanan lemak, tidak hanya dengan mengurangi masukan makanan, tetapi juga merangsang pengeluaran gliserol dari adiposit dengan menstimulasi oksidasi asam lemak dan menghambat lipogenesis. Lipolisis merupakan pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke sirkulasi untuk kemudian menjadi sumber energi bagi jaringan yang membutuhkan. Ukuran sel lemak menentukan respon lipolisis. Analisis sel lemak menunjukkan bahwa sel lemak dengan ukuran lebih besar memiliki laju lipolisis yang lebih tinggi, baik basal maupun yang distimulasi (Sudoyo dkk, 2014).

Sel-sel adiposit berasal dari sel preadiposit lalu berdiferensiasi melalui dua jalur adipogenik menjadi lemak putih (*white fat*) dan lemak cokelat (*brown fat*). Lemak putih lebih banyak ditemukan pada orang dewasa. Lemak putih sebenarnya tampak bewarna kekuningan karena akumulasi berbagai macam pigmen. Sel adiposa jenis ini berbentuk globular berukuran besar (*unilocular*) tak bermembran. Jaringan lemak putih mempunyai 3 fungsi, yaitu isolasi panas, bantalan mekanik, dan sumber energi. Jaringan lemak putih berperan utama dalam regulasi transpor lipid (Despres, 2006).

Jaringan lemak cokelat banyak ditemukan pada bayi baru lahir dan anak-anak, sedangkan pada orang dewasa jumlahnya sedikit.

Jaringan lemak cokelat berfungsi untuk mempertahankan panas tubuh (termogenesis). Jaringan lemak cokelat banyak mengandung sitokrom mitokondria yang dikelilingi oleh globul-globul lipid multilokular. Morfologi ini mendukung peran lemak cokelat dalam proses pemakaian simpanan lemak dalam waktu cepat. Selain itu, jaringan lemak cokelat mengandung *thermogenin* yang menghasilkan lebih banyak panas dibandingkan *Adenosine Triphosphate* (ATP) (Melmed et al., 2016).



Gambar 3. Morfologi seluler lemak cokelat dan lemak putih (Sumber : Sherwood, 2016)

Jaringan adiposa tidak hanya berperan sebagai jaringan penyimpan trigliserida, tetapi juga memiliki fungsi endokrin. Substansi bioaktif dan sitokin-sitokin yang dihasilkan disebut adipokin atau adipositokin. Adipokin lebih banyak diproduksi oleh jaringan adiposa putih dan berperan dalam homeostasis berbagai proses fisiologis. Adipokin yang dapat ditemukan berupa *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), resistin, leptin dan adiponektin (Sudoyo dkk, 2014; Mahan L. dan Raymond J., 2017). Peneluaran adipokin berlebihan pada orang obesitas dapat

menyebabkan inflamasi ringan kronik, gangguan metabolisme glukosa dan lipid serta berperan pada timbulnya penyakit metabolik dan kardiovaskuler pada obesitas (Tabel 2) (Tchernof dan Despres, 2013; Despres J., 2006).

Tabel 2. Peran adipokin pada obesitas sentral

Adipokin	Peran	Sekresi pada obesitas sentral
Adiponektin	Anti-aterogenik, mengurangi resiko terjadinya diabetes	↓
IL-6	Meningkatkan inflamasi, diabetes, proaterogenik	↑
TNF- α	Proaterogenik/pro diabetik	↑
C-reactive protein	Meningkatkan inflamasi, proaterogenik	↑
Resistin	Meningkatkan resistensi insulin	↑

Sumber : Despres J., 2006

Kelebihan lemak visceral berhubungan erat dengan timbulnya risiko penyakit. Di daerah intra abdominal terdapat vena porta yang merupakan saluran pembuluh darah tunggal bagi jaringan adiposa dan berhubungan langsung dengan hati. Lemak visceral memiliki aktivitas lipolitik lebih besar sehingga mobilisasi asam lemak akan lebih cepat. Asam lemak bebas tersebut akan langsung dibawa ke hati (Sudoyo dkk, 2014).

Lemak visceral lebih cenderung menyebabkan perubahan kadar hormon dibanding lemak yang tersimpan di bagian tubuh yang lain. Hal ini terutama disebabkan oleh peningkatan aktivitas enzim *aromatase* dan pengeluaran hormon-hormon yang berasal dari jaringan lemak

putih yang banyak ditemukan pada laki-laki obesitas. Laki-laki obesitas cenderung memiliki kadar estrogen yang tinggi dan testosteron yang rendah. (Cabler et al., 2010)

Hubungan antara obesitas dan rendahnya kadar testosteron merupakan proses yang kompleks dan multifaktorial. Perubahan hormon testosteron abnormal ini dapat disebabkan karena gangguan sekresi dan metabolisme, masalah pada transpor dan kerjanya pada target organ. Jaringan adiposa diketahui dapat mempengaruhi pelepasan gonadotropin dari kelenjar hipofisis, baik secara langsung melalui peningkatan sekresi sitokin maupun secara tidak langsung melalui peningkatan konversi androgen yang bersirkulasi menjadi estrogen (Mammi et al, 2012). Kelebihan estrogen disebabkan oleh peningkatan enzim *aromatase* sitokrom P450 yang diekspresikan oleh jaringan adiposa putih yang menyebabkan peningkatan konversi androgen menjadi estrogen. (Pelusi dan Pasquali, 2012; Cabler et al., 2010)

Kekurangan hormon androgen atau hipogonadisme yang ditemukan pada laki-laki yang mengalami obesitas atau memiliki sindrom metabolik dapat menyebabkan masalah disfungsi ereksi dan spermatogenesis yang berujung pada infertilitas. (Cabler et al., 2010)

e) Diagnosis

Obesitas dapat dinilai dengan berbagai cara atau metode antara lain pengukuran IMT, pengukuran lingkaran pinggang, lingkaran pinggul, lingkaran lengan atas, tebal lipatan kulit maupun evaluasi lemak tubuh total dengan menggunakan *Bio-electrical Impedance Analysis (BIA)* dan *Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)*. Namun pengukuran IMT merupakan cara penentuan yang paling umum digunakan. Sedangkan untuk obesitas sentral dapat dinilai dengan mengukur lingkaran pinggang, rasio lingkaran pinggang-pinggul (RLPP), *waist to height ratio (WHtR)*, dapat pula menggunakan CT (Computed Tomography) scan dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) (Susantiningih, 2015).

a) Indeks Massa Tubuh

Indeks massa tubuh (IMT) adalah ukuran yang menyatakan komposisi tubuh, perimbangan antara berat badan dengan tinggi badan. Indeks masa tubuh (IMT) diukur berdasarkan rasio berat badan (Kg) terhadap tinggi badan kuadrat (m^2). Ini merupakan cara sederhana yang mudah digunakan namun IMT memiliki keterbatasan yaitu tidak memperhitungkan variasi distribusi lemak tubuh dan memiliki keterbatasan yang cukup besar dalam prediksi akumulasi lemak intra-abdominal (Guyton dan Hall, 2010). Individu yang memiliki otot tinggi tanpa memiliki lemak berlebihan bisa saja memiliki $IMT >25kg/m^2$, tetapi ini merupakan sebagian masalah

kecil dalam perbatasan kategori, sehingga tetap praktis untuk digunakan (Gandy et al., 2011).

Pengukuran IMT pada suatu populasi sulit diinterpretasikan secara individual karena terdapat fenotip yang berbeda antar etnis dan bangsa (WHO, 2000). Indonesia menggunakan klasifikasi berat badan lebih dan obesitas WHO sesuai dengan kriteria Asia Pasifik (Tabel 3) (Sudoyo, 2014).

Tabel 3. Klasifikasi IMT menurut WHO Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	<18,5
Normal	18,5-22,9
Berat badan lebih :	
Berisiko	23-24,9
Obesitas I	25-29,9
Obesitas II	≥30

Sumber :Sudoyo, 2014

b) Lingkar Pinggang

Pengukuran lingkar pinggang merupakan cara paling praktis dalam penentuan obesitas sentral. *World Health Organization* menyarankan agar lingkar pinggang sebaiknya diukur pada pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi dengan kedua tungkai dilebarkan 20-30 cm. Pasien diminta untuk tidak menahan perutnya dan diukur memakai pita dengan tegangan pegas yang konstan (Sudoyo, 2014). Jumlah air, makanan, gas dalam saluran cerna akan mempengaruhi akurasi pengukuran ini

sehingga pengukuran lingkaran pinggang disarankan untuk dilakukan dalam keadaan puasa (WHO, 2011).

Lingkar pinggang menggambarkan lemak tubuh dan diantaranya tidak termasuk sebagian besar berat tulang(kecuali tulang belakang) atau massa otot yang besar yang mungkin akan bervariasi dan mempengaruhi hasil pengukuran. Ukuran lingkaran pinggang berkorelasi baik dengan rasio lingkaran pinggang dan panggul, baik pada laki-laki maupun perempuan serta dapat memperkirakan luasnya obesitas abdominal yang tampaknya sudah mendekati deposit lemak abdominal bagian viseral. Lingkaran pinggang juga berkorelasi baik dengan IMT(Sudoyo, 2014).

Tabel 4. Ukuran lingkaran pinggang yang direkomendasikan untuk diagnosis obesitas sentral berdasarkan etnis dan jenis kelamin

Bangsa / grup etnis		Lingkaran Pinggang
Eropa	Pria	≥ 94 cm
Di USA, berlaku sesuai NCEP ATP III	Wanita	≥ 80 cm
(\geq Pria 102 cm, Wanita \geq 88 cm)		
Asia Pasifik	Pria	≥ 90 cm
Berdasarkan China, Melayu, Asia dan Indian	Wanita	≥ 80 cm
China	Pria	≥ 90 cm
	Wanita	≥ 80 cm
Jepang	Pria	≥ 90 cm
	Wanita	≥ 80 cm
Amerika tengah dan selatan	Menggunakan data Asia Pasifik sampai ada data yang lebih valid	
Sub Saharan Afrika	Menggunakan data Eropa sampai ada data yang lebih valid	
Mediteranian & Timur Tengah	Menggunakan data Eropa sampai ada data yang lebih valid	

Sumber: International Diabetes Federation, 2006

Studi menunjukkan bahwa obesitas abdominal yang digambarkan dengan ukuran lingkar pinggang, dengan *cut-off* yang berbeda antara laki-laki dan perempuan, juga disesuaikan dengan etnis lebih sensitif dalam memprediksi gangguan metabolik dan risiko kardiovaskuler (Sudoyo, 2014).

c) Rasio lingkar pinggang-pinggul

Cara lainnya adalah dengan mengukur rasio lingkar pinggang dan lingkar pinggul yaitu *waist-hip ratio* (WHR) atau dikenal dengan rasio lingkar pinggang panggul (RLPP) yang merupakan alternatif yang praktis untuk di klinik (Sudoyo, 2014). Menurut WHO batasan WHR atau RLPP untuk obesitas abdominal adalah laki-laki $\geq 0,90$ dan perempuan $\geq 0,85$ (WHO, 2011).

d) *Waist to height ratio*

Waist to height ratio (WHtR) dihitung dengan cara lingkar pinggang dibagi dengan tinggi badan. Rasio ini menjadi alternatif pengukuran antropometrik untuk menentukan obesitas sentral. Rasio ini secara umum lebih sensitif dibandingkan IMT untuk mendeteksi risiko penyakit akibat obesitas. Nilai rasio 0,5 dapat digunakan sebagai *cut-off* yang dapat digunakan pada kedua jenis kelamin dan juga etnis yang berbeda-beda (Yoo, 2016).

e) *Bio-electrical Impedance Analysis (BIA)*

Bio-electrical impedance analysis merupakan suatu metode pengukuran komposisi tubuh yang non-invasif dan tidak membutuhkan biaya mahal. Pengukuran dengan metode ini dapat mengukur persen lemak tubuh cukup akurat dibandingkan dengan pemeriksaan antropometri. Jika dibandingkan dengan MRI / CT scan yang merupakan *gold standard* dalam pengukuran lemak visceral, BIA memiliki sensitivitas dan spesifisitas cukup baik yakni 86,1% dan 92,4%. (Fernandes RA et al, 2007)

Bio-electrical impedance analyzer mampu menganalisa komposisi cairan tubuh secara tidak langsung dengan mencatat perubahan *impedance* arus listrik segmen tubuh. (Khalil, 2014). *Impedance* merupakan perubahan frekuensi arus listrik yang melewati jaringan tubuh. Alat ini merupakan evolusi dari timbangan berat badan yang bekerja sebagai elektroda untuk mengukur sinyal listrik pada tubuh, sehingga nilai massa otot, lemak tubuh, kadar air tubuh, lemak visceral (lemak dalam organ), *Basal Metabolic Rate* (BMR) dan massa tulang dapat diketahui (Khalil, 2014).



Gambar 4. Macam-macam alat *Bio-electrical Impedance Analysis*

(Sumber : Tanita, 2017)

Prinsip BIA adalah mengukur perubahan arus listrik jaringan tubuh yang didasarkan pada asumsi bahwa jaringan tubuh adalah merupakan konduktor silinder ionik, lemak bebas ekstraseluler dan intraseluler berfungsi sebagai resistor dan kapasitor. Arus listrik dalam tubuh adalah jenis ionik dan berhubungan dengan jumlah ion bebas dari garam, asam dan basa, juga berhubungan dengan konsentrasi, mobilitas, dan temperatur medium. Jaringan terdiri dari sebagian besar air dan elektrolit yang merupakan penghantar listrik yang baik, sementara lemak dan tulang merupakan penghantar listrik yang buruk(Khalil, 2014).

f)

Dual-energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

Metode ini umum digunakan untuk mengukur kepadatan mineral tulang dan jumlah lemak tubuh. Metode ini memiliki kelebihan karena menggunakan radiasi dosis rendah dan memiliki keakuratan dalam pengukuran lemak tubuh, namun DEXA tidak dapat membedakan antara lemak tubuh subkutan dan lemak visceral (Kim Y.J. et al., 2013). Dual energy X-ray absorptiometry memiliki sensitivitas dan spesifisitas cukup baik dalam mendiagnosis obesitas yakni 74% dan 91% (Conde dan Monteiro, 2006)

g) Computed Tomography (CT) scan dan MRI

Pemeriksaan dengan CT scan dan MRI merupakan *gold standar* dalam pengukuran lemak visceral karena dapat secara langsung menghitung jumlah lemak tubuh dan membedakan lemak visceral dari lemak subkutan. Namun kedua pemeriksaan ini cukup mahal dan paparan radiasi sinar x lebih tinggi dibandingkan dengan DEXA, selain itu prosedur pemeriksaan yang cukup memakan waktu karena daerah lemak tubuh harus dinilai secara manual (Kim Y.J. et al., 2013).

f) Komplikasi

a. Resistensi Insulin dan Diabetes Melitus tipe 2

Menurut WHO 40-60% pasien obesitas akan berkembang menjadi Diabetes Melitus tipe 2. Jaringan adiposa menginduksi

resistensi insulin melalui berbagai mekanisme. Adiposa dapat melepaskan asam lemak bebas yang dapat berpengaruh pada proses pembentukan sinyal insulin. Asam lemak bebas juga mempunyai kemampuan mengganggu pelepasan glukosa dari hepar. Obesitas sentral merupakan contoh penimbunan lemak tubuh yang berbahaya karena lipolisis di daerah ini sangat efisien dan lebih resisten terhadap efek insulin dibandingkan adiposit di daerah lain. Jaringan adiposa juga membuat dan melepaskan beberapa adipositokin. Adipositokin yang paling penting adalah TNF- α , yang berperan menginduksi resistensi insulin melalui *Glucose Transporter 4* (GLUT 4) dan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas (Pusparini, 2007).

b. Dislipidemia

Secara umum dislipidemia yang sering dijumpai pada obesitas sentral adalah hipertrigliseridemia dan HDL rendah. Kadar kolesterol total dan *low density lipoprotein* (LDL) relatif normal, tetapi banyak partikel LDL yang lebih kecil dan padat dari normal (apolipoprotein B tinggi). Partikel LDL kecil kurang efisien berikatan dengan reseptor LDL yang menjadi rute pembersihan normal mereka sehingga jumlah semakin meningkat (Tchernof dan Despres, 2013).

Beberapa faktor yang menyebabkan partikel *small dense* LDL (sdLDL) lebih bersifat aterogenik, yaitu ukurannya yang lebih kecil memudahkan sdLDL masuk ke dalam dinding vaskuler selain itu

sdLDL sangat mudah teroksidasi. Setelah sdLDL masuk ke dinding pembuluh darah, reseptor pada makrofag dapat mengenali sdLDL ini dan memakannya sehingga terbentuklah sel busa yang merupakan awal mula terbentuknya plak aterosklerosis (Tchernof dan Despres, 2013).

Berlawanan dengan LDL, HDL bersifat antiaterogenik. Partikel HDL pada obesitas sentral juga lebih kecil ukurannya karena adanya hipertrigliseridemia. Kombinasi dari trigliserida tinggi, kolesterol HDL rendah, dan partikel sdLDL disebut "*atherogenic lipid triad*" dan merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler. Dislipidemia berhubungan dengan obesitas sentral merupakan faktor risiko mayor penyakit kardiovaskuler dan termasuk dalam sindrom metabolik (Tchernof dan Despres, 2013).

c. Hipertensi

Obesitas sentral dapat memicu terjadinya hipertensi. Obesitas dapat memicu terjadinya resistensi insulin. Keadaan hiperinsulinemia ini dapat menyebabkan vasokonstriksi dan reabsorpsi natrium di ginjal, yang pada akhirnya mengakibatkan hipertensi. Mekanisme lain yang mendasari terjadinya hipertensi adalah gangguan sekresi angiotensin II dan aldosteron. Obesitas juga menyebabkan kelainan struktur pada ginjal yang menyebabkan berkurangnya fungsi nefron dan meningkatnya tekanan darah. Obesitas terutama obesitas sentral menyebabkan

deposit lemak ektopik yang berperan penting pada patofisiologi hipertensi (Tchernof dan Despres, 2013).

Hipertensi merupakan faktor risiko kuat untuk terjadinya komplikasi kardiovaskuler seperti hipertrofi ventrikel kiri, aritmia atrium dan ventrikel, gagal jantung diastol, gagal jantung sistol dan penyakit jantung iskemik. Hipertensi juga merusak sistem saraf dan ginjal (Tchernof dan Despres, 2013).

d. Penyakit kardiovaskuler

Lingkar pinggang dan rasio pinggang-pinggul merupakan prediktor terhadap kematian akibat penyakit kardiovaskuler dan infark miokard yang lebih baik daripada IMT (Tchernof dan Despres, 2013).

e. Kanker

Kanker yang paling banyak berhubungan dengan obesitas sentral ialah kanker kolorektal. Mekanisme yang mendasari hal ini masih terus diteliti, seperti insulin, *insuline like growth factor*, hormon seks, inflamasi, sitokin, hipoksia, stress oksidatif. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan hubungan obesitas dan obesitas sentral terhadap kanker tersebut (Tchernof dan Despres, 2013).

f. *Sleep apneu*

Sindrom *Obstructive sleep apneu* (OSA) merupakan gangguan yang ditandai dengan episode berulang dari obstruksi jalan napas

bagian atas yang terjadi selama tidur. *Obstructive sleep apneu* terjadi karena adanya penumpukan lemak pada bagian dada atau saluran pernafasan yang menyebabkan mengecilnya ukuran lumen faring akibat jaringan lemak dalam jalan napas atau pada dinding lateral, menurunnya tekanan proteksi dari otot jalan napas atas akibat deposit lemak pada otot tersebut, menurunnya ukuran jalan napas bagian atas sebagai akibat sekunder dari efek massa pada dinding toraks dan traksi trakea akibat besarnya abdomen (Pilar dan Shehadeh, 2008; Tchernof dan Despres, 2013).

Obstructive sleep apneus sendiri menyebabkan menurunnya kualitas tidur dan aktivitas fisik, selain itu dapat meningkatkan nafsu makan sehingga memudahkan terjadinya deposit lemak visceral sehingga kedua keadaan ini dapat saling memperberat (Pilar dan Shehadeh, 2008; Tchernof dan Despres, 2013).

g. Infertilitas

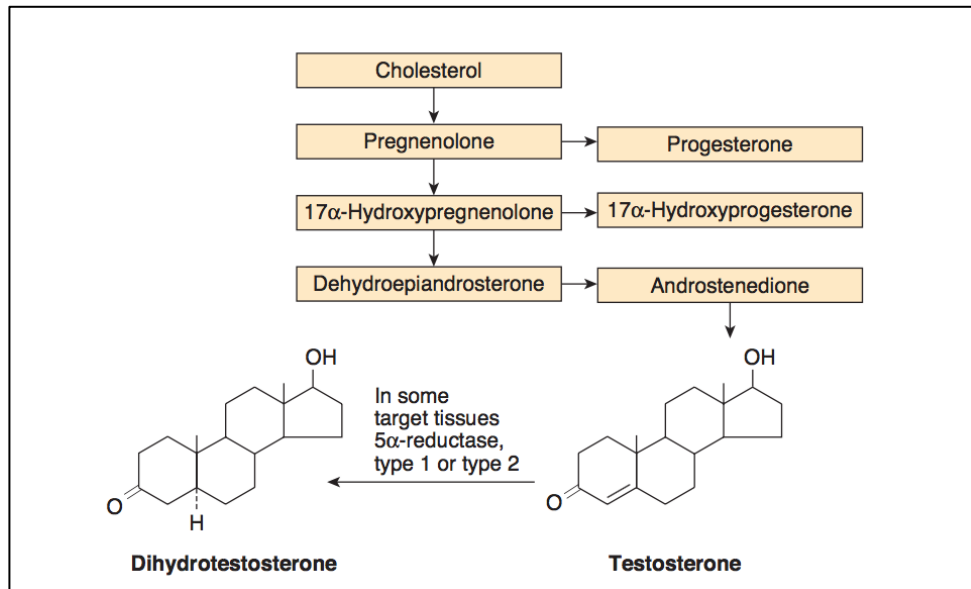
Obesitas pada laki-laki dihubungkan dengan infertilitas pada beberapa studi. Obesitas dapat dipertimbangkan sebagai salah satu etiologi gangguan fertilitas pada laki-laki. Mekanisme yang menjelaskan efek obesitas pada hal ini seperti kadar hormon reproduksi yang abnormal, meningkatnya pelepasan hormon dari adiposa dan adipokin yang berkaitan dengan obesitas. Beberapa penelitian melaporkan adanya korelasi obesitas dan disfungsi ereksi. Menurunnya konsentrasi sperma, morfologi abnormal,

motilitas abnormal juga dilaporkan terjadi pada obesitas, meskipun tidak semua studi memberikan kesimpulan yang sama (Cabler, S., 2010; Katib, A., 2015).

B. Testosteron

Testosteron merupakan hormon steroid yang terdiri dari 19 karbon ($C_{19}H_{28}O_2$) dan memiliki gugus -OH pada posisi C17. Hormon ini dibentuk oleh sel Leydig testis dari kolesterol dan juga disekresi oleh korteks adrenal dalam jumlah kecil dari perubahan *androstenedione*. Testosteron berperan pada perkembangan genitalia eksterna dan karakteristik seksual sekunder pada laki-laki. Sebagian dari hormon yang disekresikan digunakan untuk proses spermatogenesis, sisanya disekresi dalam sirkulasi darah.

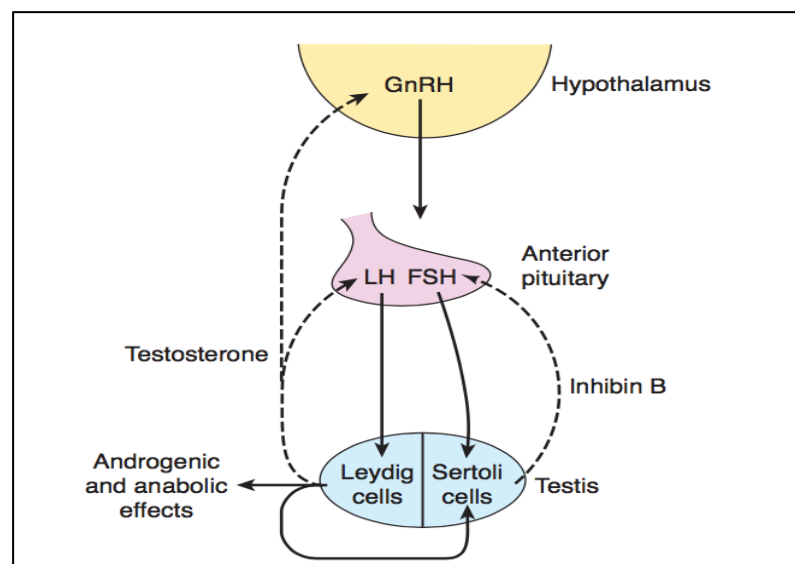
Testosteron yang beredar dalam plasma 98% terikat dengan protein. Sebanyak 65% terikat dengan SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), 33% terikat pada albumin, sisanya berupa testosteron bebas (2%). *Sex hormone-binding globulin* (SHBG) merupakan *alpha-globulin* memiliki kapasitas pengikatan rendah namun afinitas tinggi terhadap testosteron. Sebaliknya albumin memiliki kapasitas tinggi tetapi afinitas yang rendah. *Sex hormone-binding globulin* disintesis oleh hepatosit dan produksinya dipengaruhi oleh hormon estrogen, tiroid, androgen, dan insulin (Barret et al., 2010; Guyton dan Hall, 2010; Burtis et al., 2012).



Gambar 5. Biosintesis Hormon Testosteron (Barret et al, 2010)

Efek biologis dari testosteron diperantarai oleh testosteron bebas dan testosteron yang terikat dengan albumin yang mudah terlepas sehingga kedua bentuk ini disebut *bioavailable testosterone*. Testosteron yang disekresi akan bersirkulasi dalam darah selama 30 menit hingga 2-4 jam dan setelah itu, testosteron kemudian masuk ke dalam jaringan dan diubah menjadi dihidrotestosteron (DHT) oleh enzim *5α-reductase*. Dihidrotestosteron kemudian berikatan dengan reseptor dalam inti sel sehingga mempengaruhi sintesis protein dan pertumbuhan sel. Testosteron yang tidak terikat dengan jaringan akan dikonversi secara cepat oleh hepar dan diekskresikan ke dalam usus melalui empedu atau ke dalam urin dalam bentuk *17-ketosteroid* (*androsterone* dan *etiocholanolone*). Hanya sebagian kecil yang diubah menjadi estradiol (Guyton dan Hall, 2014; Melmed et al, 2016).

Testosteron berperan dalam pembentukan karakteristik maskulin dari tubuh. Jumlah sekresi testosteron meningkat saat pubertas menyebabkan pembesaran penis, skrotum, dan testis. Efek testosteron lainnya yaitu pertumbuhan rambut pubis, hipertrofi pada mukosa laring dan membesarnya laring sehingga membuat suara khas pada laki-laki, meningkatkan pembentukan protein dan otot, meningkatkan matriks tulang dan deposit kalsium di tulang, meningkatkan metabolisme basal tubuh, dan meningkatkan jumlah eritrosit. Dalam proses spermatogenesis, testosteron mengaktifasi resptor androgen yang berada pada membran basalis tubulus seminiferus sehingga memacu proses inisiasi spermatogenesis serta akan menghambat proses apoptosis dari sel germinal (Guyton dan Hall, 2010).



Gambar 6. Regulasi umpan balik aksis hipotalamus-hipofisis-testis pada laki-laki (Barret et al., 2010)

Sekresi testosteron oleh sel Leydig terjadi karena perangsangan oleh LH yang disekresi hipofisis anterior sehingga jumlah testosteron yang

disekresi meningkat sebanding dengan jumlah LH. Sekresi testosteron oleh testis memberikan umpan balik negatif ke hipotalamus untuk menurunkan sekresi GnRH dan ke hipofisis anterior untuk menghambat sintesis LH, sehingga jika kadar testosteron meningkat, maka efek umpan balik negatif ini akan berjalan secara otomatis melalui hipotalamus dan hipofisis, sehingga kadar testosteron kembali normal. Demikian pula sebaliknya, jika kadar testosteron terlalu rendah, maka merangsang hipotalamus mensekresikan GnRH dalam jumlah banyak sehingga sintesis LH oleh hipofisis anterior meningkat, dan akhirnya meningkatkan sekresi testosteron oleh testis. Konsentrasi testosteron dalam tubuh berfluktuasi secara sirkadian dengan kadar tertinggi ditemukan sekitar pukul 08.00 dan kadar terendah ditemukan sekitar pukul 20.00. Sebanyak 4-9 mg/hari (13.9–31.33 $\mu\text{mol/hari}$) testosteron disekresikan pada laki-laki normal. Kadar testosteron akan menurun seiring pertambahan usia sekitar 1% per tahun mulai pada usia 30 tahun (Barret et al., 2010; Bishop et al., 2010).

Menurunnya kadar testosteron pada laki-laki mengindikasikan adanya hipogonadisme parsial atau total yang disebabkan oleh kelainan primer, sekunder atau tersier. Kegagalan primer pada testis dapat disebabkan oleh kelainan genetik, kelainan perkembangan, trauma testis, infeksi, penyakit autoimun, dan orkidektomi. Hipogonadisme sekunder/tersier yang juga disebut hipogonadotropik hipogonadisme dapat disebabkan oleh kelainan bawaan pada hipotalamus dan hipofisis, tumor,

trauma kepala, dan obat-obatan (Mayo, 2011; Rose, 2012). Obat-obatan yang dapat menurunkan kadar testosteron seperti kortikosteroid, estrogen, fibrat, statin, opiat, sedangkan yang dapat meningkatkan kadar testosteron adalah fenitoin, tamoxifen (Wilson, 2008).

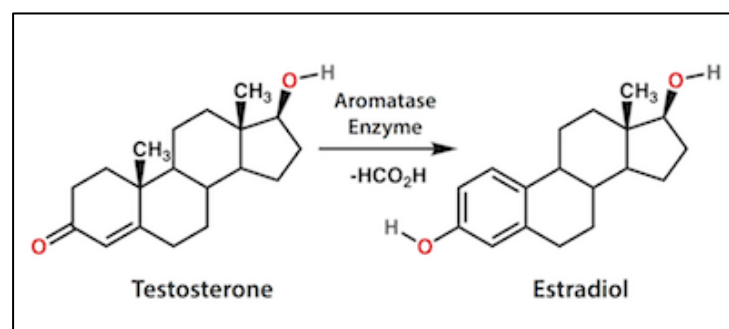
Proses aromatisasi berlebihan dari testosteron menjadi estrogen di jaringan adiposa juga dapat menyebabkan hipotestosteronemia. Manifestasi dari hipotestosteronemia dapat berupa disfungsi ereksi, menurunnya libido, menurunnya massa otot, peningkatan jaringan adiposa, osteoporosis, menurunnya energi dan kualitas hidup, depresi. Kadar testosteron yang meningkat dapat disebabkan oleh tumor testis atau adrenal (Mayo, 2011; Rose, 2012).

Beberapa penelitian menunjukkan terdapat hubungan terbalik antara kadar testosteron serum dengan glukosa darah puasa dan insulin. Laki-laki dengan diabetes melitus tipe 2, sindrom metabolik, osteoporosis, riwayat infertilitas, terapi steroid, kecanduan alkohol sebaiknya memeriksakan kadar testosteron secara rutin untuk mengetahui adanya hipotestosteronemia (Hackett et al, 2014).

C. Estradiol

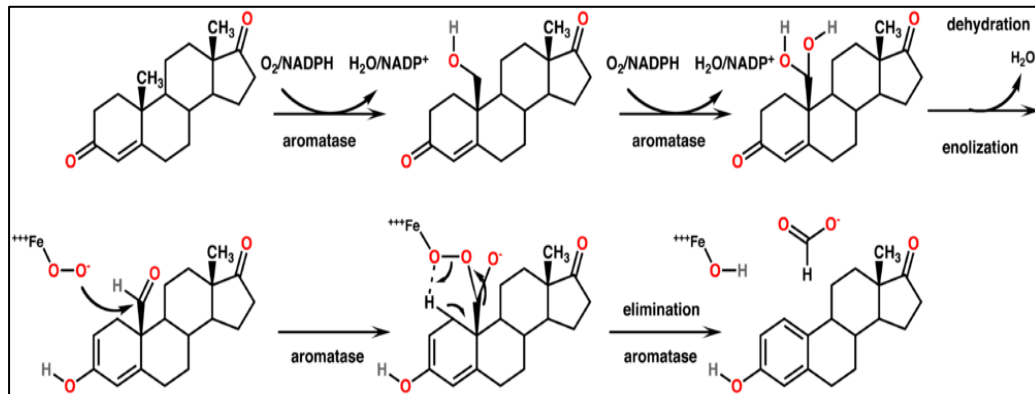
Estrogen merupakan hormon seks utama pada perempuan, namun estrogen juga memiliki peranan penting pada fungsi seksual laki-laki. Terdapat tiga bentuk estrogen di dalam tubuh yakni estron (E1), estradiol (E2), dan estriol (E3). Estradiol merupakan bentuk biologis estrogen yang

paling aktif pada laki-laki. Estradiol memiliki fungsi penting dalam memodulasi libido, fungsi ereksi dan spermatogenesis. Sekitar 20% estradiol dihasilkan oleh sel Leydig, sekitar 60% dibentuk dari aromatisasi testosteron di jaringan perifer dan 20% sisanya berasal dari konversi estron. Perubahan testosteron menjadi 17β -estradiol (E2) dibantu oleh enzim microsomal yaitu *P450 aromatase* (Vermeulen et al., 2012).



Gambar 7. Aromatisasi testosteron menjadi estradiol (Vaz, 2013)

Aromatase (estrogen syntase) merupakan salah satu anggota famili dari enzim sitokrom P450. *Aromatase* terdapat pada membran retikulum endoplasma, membentuk kompleks dengan koenzimnya yakni *NADPH-sitokrom P450 reduktase* yang mengkatalisis aromatisasi androgen menjadi estrogen dengan tiga hidroksilasi berturut-turut dan menghilangkan atom karbon pada posisi 19 dari androgen (Beshay, 2013). Faktor-faktor yang dapat meningkatkan aktivitas *aromatase* ialah usia, obesitas, insulin, gonadotropin dan alkohol. Sedangkan faktor-faktor yang dapat menurunkan aktivitas enzim ini yaitu prolaktin, hormon anti-Mullerian dan *glyphosate*. (Gasnier dan Seralini, 2009)



Gambar 8. Mekanisme katalisis enzim *aromatase* (Vaz, 2013)

Estradiol bersirkulasi dalam bentuk terikat dengan SHBG (37%), terikat pada albumin (61%), dan dalam bentuk bebas (2-3%). Fraksi estradiol yang terikat albumin memiliki afinitas rendah dan mudah dipisahkan. Estradiol yang terikat albumin dan yang bebas merupakan bentuk aktif secara biologis (*bioavailable*). Konsentrasi estradiol dalam tubuh berfluktuasi secara sirkadian dengan kadar tertinggi ditemukan sekitar pukul 08.00 - 10.00 dan kadar terendah ditemukan sekitar pukul 21.00-22.00. (Wijetilleka S. et al, 2016)

Fungsi estradiol diperantarai oleh adanya reseptor estrogen. Hanya sel yang memiliki reseptor estrogen yang akan merespon terhadap estrogen. Terdapat dua jenis reseptor estrogen yaitu reseptor estrogen alpha ($ER-\alpha$) dan reseptor estrogen beta ($ER-\beta$). Jaringan adiposa subkutan dan visceral sama-sama mengekspresikan $ER-\alpha$ dan $ER-\beta$. Reseptor estrogen alfa ($ER-\alpha$) memainkan peran utama dalam aktivitas adiposit dan dimorfisme seksual dalam distribusi lemak. Laki-laki rata-rata memiliki total lemak tubuh yang lebih sedikit tetapi memiliki lebih banyak

jaringan adiposa sentral / intra-abdomen, sedangkan perempuan cenderung menyimpan lebih banyak lemak subkutan di daerah gluteal / femoralis. (Lizcano dan Guzman, 2013)

Kadar estradiol memiliki korelasi yang signifikan dengan massa lemak total, didapatkan kadar estradiol lebih tinggi pada kelompok obese dibanding kelompok non obese dengan usia yang relatif sama. Kadar estrogen yang tinggi pada laki-laki dapat memberikan gejala seperti pembesaran payudara (ginekomastia), penumpukan lemak di abdomen, cepat lelah, penurunan massa otot, dan gangguan emosional. Sebagian besar dari gejala-gejala ini juga ditemukan pada keadaan hipotestosteronemia (Vermeulen et al., 2002).

Kelebihan estrogen juga memberikan *feedback* negatif pada aksis hipotalamus-hipofisis-testis. Peningkatan estradiol menyebabkan penurunan sekresi GnRH dan respon hipofisis terhadap rangsangan GnRH sehingga kadar FSH, LH dan testosteron serum menurun. Estrogen juga berefek langsung pada proses spermatogenesis dengan mempengaruhi maturasi sel-sel germinativum. Paparan berlebih dari estrogen dapat memicu terjadinya apoptosis pada sel spermatogenik melalui jalur mitokondria sehingga mengganggu aktivitas spermatogenesis dari testis dan menurunkan jumlah sperma (Vermeulen et al., 2002).

Peningkatan estradiol selain karena obesitas, dapat juga disebabkan karena pengaruh faktor genetik seperti adanya mutasi pada gen yang mengkode enzim *aromatase* yakni gen CYP19 dapat

menyebabkan peningkatan kadar estradiol. Polimorfisme pada gen *aromatase* juga dihubungkan dengan peningkatan insiden ginekomastia. Selain itu peningkatan estradiol juga dipengaruhi oleh konsumsi alkohol yang dapat menghambat metabolisme estradiol di hati atau obat-obatan seperti obat antiepileptik (fenitoin, carbamazepin) yang dapat meningkatkan potensiasi aktifitas enzim *aromatase* (Kacker et al, 2012)

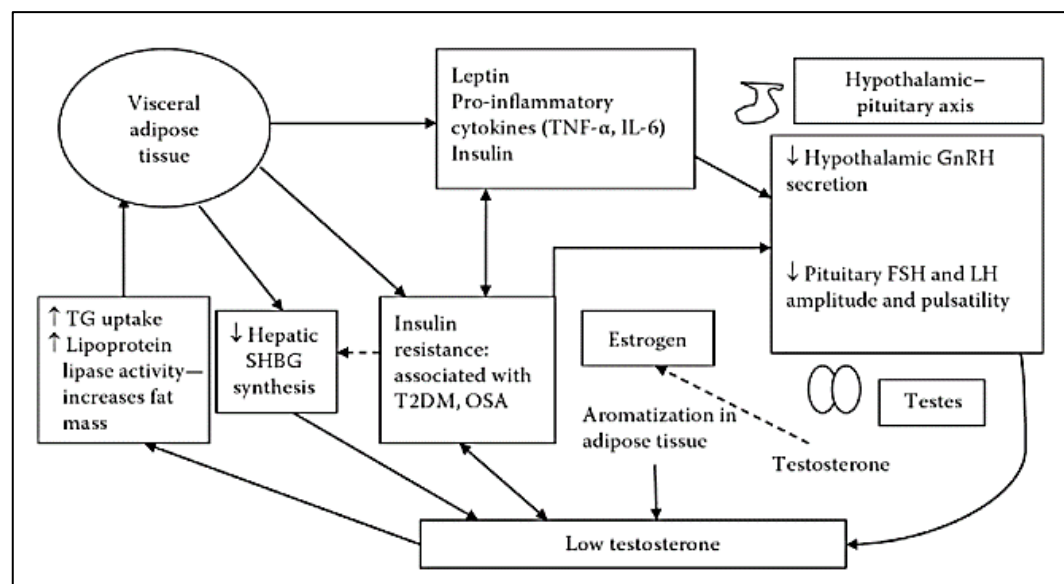
D. Obesitas Sentral dengan Testosteron dan Estradiol pada laki-laki

Beberapa penelitian observasional menunjukkan bahwa obesitas menyebabkan penurunan kadar testosteron. Dalam studi prospektif *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), keadaan obesitas dapat mengakibatkan penurunan kadar testosteron yang setara dengan penurunan akibat penuaan sekitar 10 tahun dari kadar usia seharusnya. Temuan serupa juga dilaporkan dalam penelitian kohort terhadap laki-laki Eropa dan Australia. Penurunan berat badan, baik dengan diet maupun operasi, meningkatkan kadar testosteron sebanding dengan jumlah berat yang hilang. (Fui et al., 2014).

Testosteron berperan dalam menginduksi diferensiasi sel induk menjadi sel otot dan menghambat pembentukan adiposit. Testosteron pada laki-laki menghambat aktivitas lipoprotein lipase dan masuknya trigliserida ke adiposit di jaringan lemak abdomen (Hohl, 2017). Penurunan kadar testosteron pada laki-laki obesitas dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, yaitu aromatisasi estradiol, gangguan GnRH

hipotalamus dan sekresi LH dan FSH hipofisis, menurunnya sintesis testosteron oleh sel Leydig testis, dan menurunnya produksi SHBG (Tremellen dan Pearce, 2015).

Peningkatan aromatisasi testosteron di jaringan adiposa menyebabkan peningkatan kadar estradiol. Estradiol kemudian berikatan dengan reseptor di hipotalamus menyebabkan menurunnya frekuensi pulsasi GnRH dan berkurangnya sekresi LH di hipofisis sehingga menurunkan sintesis testosteron di sel Leydig. Penurunan GnRH juga menyebabkan menurunnya sekresi FSH sehingga menurunkan reseptor LH di sel Leydig dan akhirnya menumpulkan respon terhadap LH. Frekuensi dan amplitudo pulsasi GnRH dan LH secara signifikan melemah pada laki-laki obesitas berat (Tremellen dan Pearce, 2015; Hohl, 2017).



Gambar 9. Hubungan obesitas dan produksi testosteron (Tremellen dan Pearce, 2015)

Leptin berkorelasi dengan kadar testosteron total dan bebas. Meningkatnya leptin pada obesitas menyebabkan resistensi leptin kronik yang menekan sekresi normal GnRH hipotalamus. Neuron GnRH tidak memiliki reseptor leptin. Keduanya dihubungkan oleh peptida yang disekresi oleh neuron spesifik di hipotalamus yakni kisspeptin. Neuron GnRH di hipotalamus memiliki reseptor kisspeptin dan neuron kisspeptin mengekspresikan reseptor leptin. Resistensi leptin, inflamasi, dan estrogen menghambat pelepasan kisspeptin (Tremellen dan Pearce, 2015; Kelly dan Jones, 2013).

Sitokin-sitokin proinflamasi yang disekresikan oleh jaringan adiposa seperti TNF- α dan IL-6 dapat mengganggu sinyal insulin dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia yang menekan sekresi GnRH dan LH. Selain itu, sitokin dan hormon tersebut secara langsung berefek pada proses steroidogenesis sehingga menurunkan sintesis testosteron di sel Leydig. Leptin yang beredar di sirkulasi kemudian terikat pada reseptor leptin di sel Leydig kemudian menghambat efek stimulasi dari LH pada sel Leydig dan menghambat konversi dari prekursor steroid *17-hydroxyprogesteron* menjadi testosteron di dalam sel. Meningkatnya produksi hormon kortisol di jaringan adiposa abdominal secara langsung menekan steroidogenesis di sel Leydig testis (Tremellen dan Pearce, 2015; Hohl, 2017).

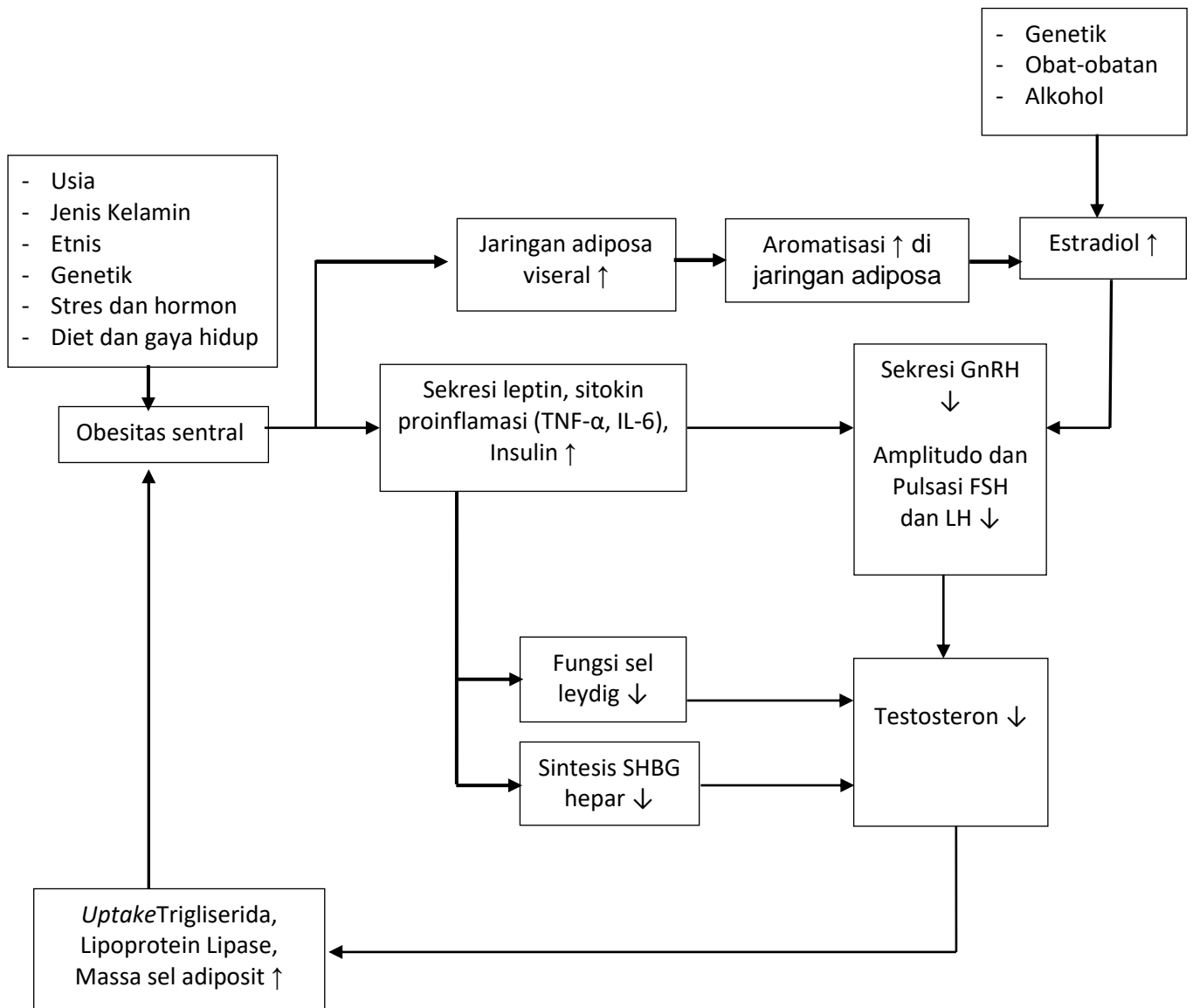
Obesitas berhubungan dengan penurunan kadar SHBG. Obesitas sentral menyebabkan penurunan faktor transkripsi nukleus di hepar yaitu

hepatocyte nuclear factor-4-alpha (HNF-4 α) sehingga menurunkan sintesis SHBG. Menurunnya sirkulasi SHBG menyebabkan menurunnya sirkulasi testosteron dan transportasi testosteron ke jaringan, dan menurunnya SHBG menyebabkan aromatisasi testosteron bebas menjadi estradiol di jaringan adiposa meningkat. Namun, rendahnya kadar SHBG berhubungan lebih kuat dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2, sehingga resistensi insulin dan diabetes tipe 2 dapat merencanakan penurunan kadar SHBG pada obesitas (Tremellen dan Pearce, 2015; Saad et al, 2012).

Hubungan antara obesitas dan hipogonadisme bersifat kompleks dan dua arah, yaitu obesitas berhubungan dengan kadar testosteron dan SHBG yang rendah, sedangkan hipogonadisme dan menurunnya SHBG juga dapat menyebabkan akumulasi lemak visceral yang menyebabkan meningkatnya adipositas (Tremellen dan Pearce, 2015).

BAB III

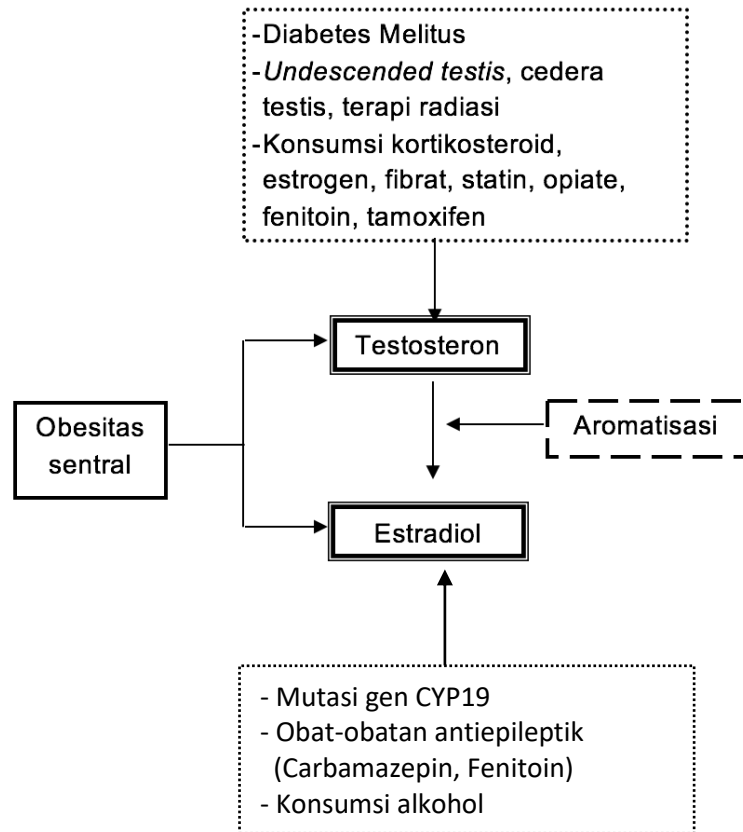
A. Kerangka Teori



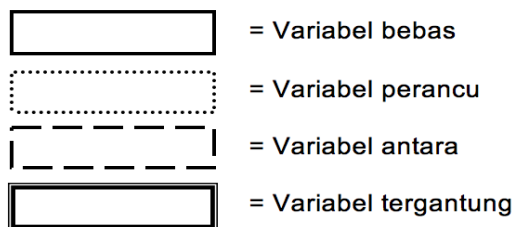
Keterangan :

SHBG = Sex Hormone Binding Globulin
 GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone
 LH = Luteinizing Hormone
 FSH = Follicle Stimulating Hormone

B. Kerangka Konsep



Keterangan:



BAB IV

METODE PENELITIAN

A. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik *cross sectional*.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian

- a. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar untuk pengambilan sampel
- b. Instalasi Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) dan Unit Penelitian FKUH/ Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin (RSPTN UH) untuk pemeriksaan spesimen.

2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai pada bulan September - Desember 2017.

C. Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

D. Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian (kriteria inklusi).

E. Perkiraan Besar Sampel

Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus untuk uji t tidak berpasangan adalah:

$$n_1 = n_2 = 2 \left[\frac{(Z_\alpha + Z_\beta) S^2}{X_1 - X_2} \right]$$

Keterangan:

Z_α = Nilai standar untuk 0,05 = 1,96

Z_β = Nilai standar untuk 0,2 = 0,842

S = Simpangan baku dari selisih rerata = 13

$X_1 - X_2$ = Selisih rerata dua kelompok yang bermakna = 8

$$n = 2 \left[\frac{(1,64 + 0,842) 13^2}{8} \right] = 32,3 \text{ dibulatkan menjadi } 33 \text{ sampel}$$

Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 33 sampel untuk masing-masing kelompok sehingga total sampel minimal 66 sampel.

F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Laki-laki dengan usia 18-25 tahun.
- b. Bersedia ikut dalam penelitian dengan mengisi dan menandatangani *informed consent*.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Subyek menderita penyakit diabetes melitus
- b. Subyek menderita kelainan pada testis seperti *undescended testis*, cedera testis, terapi radiasi, varises testis.
- c. Subjek menggunakan obat kortikosteroid, estrogen, fibrat, statin, opiate, fenitoin, tamoxifen, carbamazepin.
- d. Sampel serum ikterik, lipemik, atau hemolisis.

G. Izin Subyek Penelitian

Dalam pelaksanaan penelitian ini, setiap tindakan dilakukan atas izin dan sepengetahuan pasien yang dijadikan sampel penelitian melalui lembar *informed consent* dan dinyatakan memenuhi persyaratan etik untuk dilaksanakan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - RSPTN UH - RSUP Dr.Wahidin Sudirohusodo Makassar.

H. Cara Kerja

1. Alokasi Subyek

Penelitian dilakukan pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

2. Cara Penelitian

- a. Dilakukan pencatatan identitas penderita yang memenuhi kriteria inklusi dan memberikan penjelasan lengkap mengenai apa yang akan dilakukan terhadap mereka dan bila setuju mereka akan mengisi dan menandatangani *informed consent*.
- b. Subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi selanjutnya akan dilakukan pemeriksaan antropometri, yaitu lingkaran pinggang, berat badan, tinggi badan menggunakan alat ukur yang tersedia dan pengukuran % total lemak tubuh menggunakan metode BIA.
- c. Dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 3 cc menggunakan *vacuum tube* dengan penutup warna merah (tanpa antikoagulan). Serum diperoleh setelah tabung yang berisi darah dibiarkan membeku selama 30 menit pada suhu ruangan dan disentrifus selama 5 menit dengan kecepatan 3000 rpm.
- d. Dilakukan tes testosteron dan estradiol serum dengan metode *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) di Unit Penelitian FKUH/RSPTN UH.

I. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium

1. Kadar testosteron

a. Persiapan sampel

Sampel yang digunakan sebaiknya adalah sampel pagi hari untuk meminimalkan variasi biologis (CDC, 2012). Sampel serum dapat disimpan selama 1 minggu pada suhu 2-8 °C atau sampai 6 bulan pada suhu -20°C (Roche, 2014).

b. Alat dan bahan Penelitian (Roche, 2014)

- 1) Mikropipet dan tip
- 2) Alat Cobas®e411
- 3) Reagen M yang berisi mikropartikel yang dilapisi streptavidin
- 4) Reagen R1 yang berisi Antibodi monoklonal anti-testosteron yang terikat biotin
- 5) Reagen R2 yang berisi derivatif testosteron yang berlabel ruthenium
- 6) Kontrol
- 7) Kalibrator
- 8) *Pro cell dan Clean cell*
- 9) *AssayCup dan AssayTip*

c. Prinsip Tes

Tes testosteron serum ini berdasarkan pada prinsip *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) kompetitif yang dikerjakan selama 18 menit. Sampel sebanyak 20 µL diinkubasikan

dengan antibodi monoklonal spesifik testosteron yang terikat biotin. Testosteron dalam sampel akan berikatan pada antibodi ini. Setelah itu, ditambahkan mikropartikel yang dilapisi streptavidin dan derivatif testosteron berlabel ruthenium. Kompleks tersebut kemudian terikat dengan fase padat melalui ikatan streptavidin dan biotin. Kompleks tersebut kemudian dimasukkan di *measuring cell* sehingga mikropartikel tertarik ke permukaan elektroda secara magnetik. Substansi yang tidak terikat akan dicuci dengan *procell*. Listrik kemudian dialirkan ke elektroda dan menginduksi emisi yang diukur dengan *photomultiplier*(Roche, 2014).

d. Cara Kerja(Roche, 2014)

- 1) Strip reagen dan SPReagen dicek dan dipastikan sama dengan suhu kamar
- 2) Ditekan order, lalu ditekan sampel ID dan enter
- 3) Ditekan posisi sampel pada disk dan enter
- 4) Ditekan tombol tes yang diminta (testosteron)
- 5) Sampel dipipet sebanyak 20 μ l dan ditempatkan pada posisinya
- 6) Ditekan start
- 7) Bila pada layar monitor status sampel berubah dari proses menjadi *complete*, maka alat telah selesai bekerja
- 8) Hasil akan keluar dalam bentuk *print out*

e. Nilai Rujukan

Nilai rujukan testosteron totalserum untuk laki-laki adalah 2,8-8,0 ng/mL (Roche, 2014).

2. Kadar Estradiol

a. Persiapan sampel

Sampel serum dapat disimpan selama 1 minggu pada suhu 2-8 °C atau sampai 6 bulan pada suhu -20°C (Roche, 2016).

b. Alat dan bahan Penelitian(Roche, 2016)

- 1) Mikropipet dan tip
- 2) Alat Cobas® e411
- 3) Reagen M yang berisi mikropartikel yang dilapisi streptavidin
- 4) Reagen R1 yang berisi Antibodi monoklonal anti-estradiol yang terikat biotin
- 5) Reagen R2 yang berisi Antibodi monoklonal anti-estradiol yang berlabel ruthenium
- 6) Kontrol
- 7) Kalibrator
- 8) *Pro cell dan Clean cell*
- 9) *AssayCup dan AssayTip*

c. Prinsip Tes

Tes estradiol serum ini berdasarkan pada prinsip kompetitif *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA) yang dikerjakan selama 18 menit. Sampel sebanyak 25 µL diinkubasikan dengan antibodi monoklonal spesifik estradiol yang terikat biotin dan mesterolone yang melepaskan ikatan estradiol dengan protein. Kemudian ditambahkan antibodi monoklonal spesifik

estradiolberlabel ruthenium dan membentuk kompleks. Setelah itu, ditambahkan mikropartikel yang dilapisi streptavidin dan kompleks tersebut kemudian terikat dengan fase padat melalui ikatan streptavidin dan biotin. Kompleks tersebut kemudian dimasukkan di *measuring cell* sehingga mikropartikel tertarik ke permukaan elektroda secara magnetik. Substansi yang tidak terikat akan dicuci dengan *procell*. Listrik kemudian dialirkan ke elektroda dan menginduksi emisi yang diukur dengan *photomultiplier* (Roche, 2016).

d. Cara Kerja(Roche, 2016)

- 1) Strip reagen dan SPReagen dicek dan dipastikan sama dengan suhu kamar
- 2) Ditekan order, lalu ditekan sampel ID dan enter
- 3) Ditekan posisi sampel pada disk dan enter
- 4) Ditekan tombol tes yang diminta (Estradiol)
- 5) Sampel dipipet sebanyak 25 μ l dan ditempatkan pada posisinya
- 6) Ditekan start
- 7) Bila pada layar monitor status sampel berubah dari proses menjadi *complete*, maka alat telah selesai bekerja
- 8) Hasil akan keluar dalam bentuk *print out*

e. Nilai Rujukan

Nilai rujukan Estradiol serum untuk laki-laki usia ≥ 18 tahun adalah 7,6– 43pg/mL atau 28-156 pmol/L (Roche, 2016).

J. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

1. Laki-laki obesitas sentral adalah subjek jenis kelamin laki-laki dengan lingkar pinggang ≥ 90 cm berdasarkan klasifikasi WHO untuk daerah Asia Pasifik, yang diukur dalam posisi tubuh berdiri tegak, pada pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi, nilainya dinyatakan dalam cm.
2. Laki-laki non obesitas sentral adalah subjek jenis kelamin laki-laki dengan lingkar pinggang < 90 cm berdasarkan klasifikasi WHO untuk daerah Asia Pasifik, yang diukur dalam posisi berdiri tegak, pada pertengahan antara batas bawah iga dan krista iliaka, dengan menggunakan ukuran pita secara horizontal pada saat ekspirasi, nilainya dinyatakan dalam cm.
3. Persentase lemak total tubuh adalah lemak tubuh total subyek yang diukur dengan metode *Bio-electrical Impedance Analysis* dengan alat Tanita BC-541 (Tanita Corp, Jepang), nilainya dinyatakan dalam persen.
4. Kadar testosteron adalah kadar testosteron total di dalam sampel serum yang diambil pada pagi hari (antara pukul 07.00 - 09.00) dan diukur menggunakan alat Cobas[®] e411 (Roche, Jerman) berdasarkan prinsip *ECLIA* yang dinyatakan dalam satuan ng/mL. Nilai rujukan testosteron serum untuk laki-laki usia ≥ 18 tahun adalah 2,8 - 8,0 ng/mL.

5. Kadar estradiol serum adalah kadar estradiol dalam sampel serum yang diambil pada pagi hari (antara pukul 07.00 - 09.00) dan diukur menggunakan alat Cobas® e411 (Roche, Jerman) yang dinyatakan dalam satuan pg/mL. Nilai rujukan *Estradiol* serum untuk laki-laki usia ≥ 18 tahun adalah 7,6 – 43pg/mL.

K. Metode Analisis

Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan sesuai tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai, yaitu:

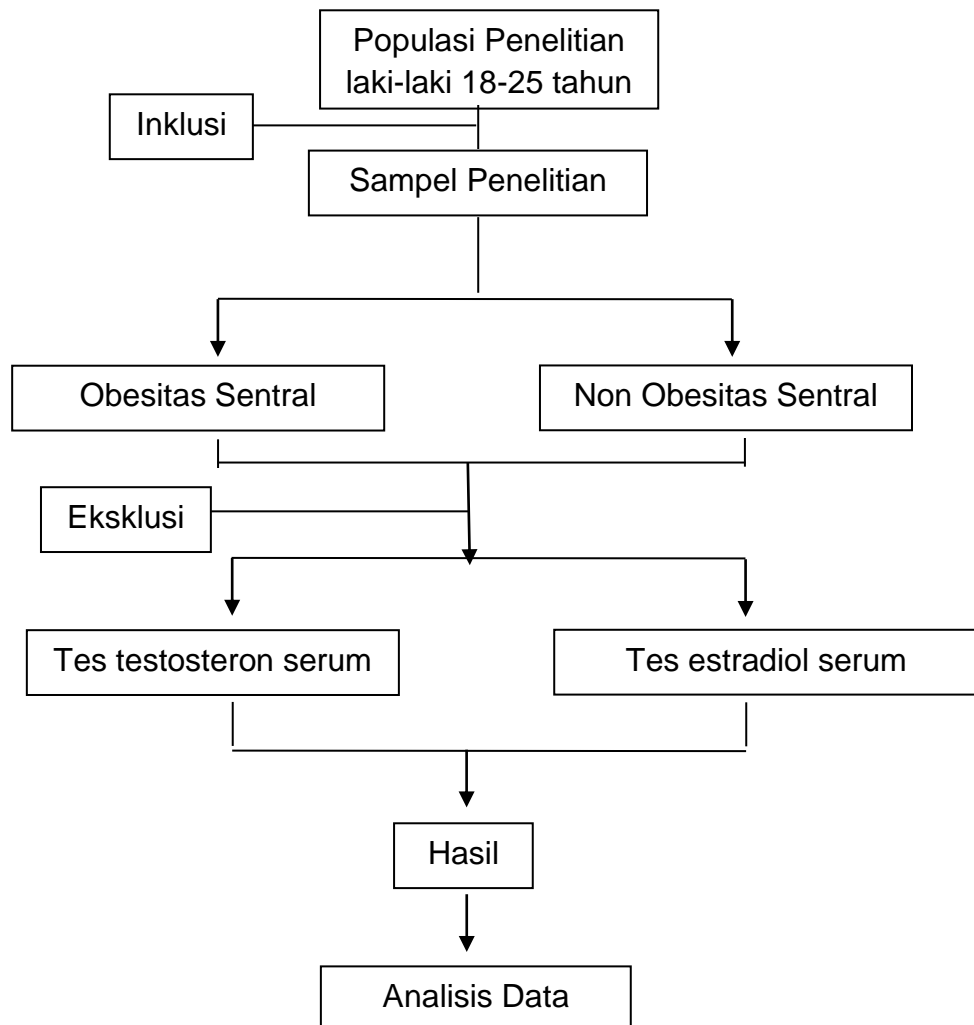
1. Analisis univariat

Analisis univariat digunakan untuk deskripsi data dasar berupa distribusi frekuensi, nilai rerata, simpang baku dan rentangan.

2. Analisis bivariat

Uji normalisasi data menggunakan tes Kolmogorov-Smirnov dengan nilai kemaknaan $p > 0,05$. Analisis hubungan antara obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol menggunakan Independent t-test. Hasil uji signifikan ada hubungan jika nilai $p < 0,05$.

L. Skema Alur Penelitian



BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

1. Karakteristik Sampel Penelitian

Penelitian ini dilakukan dari bulan September sampai Desember 2017. Selama periode tersebut diperoleh 90 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Kelompok subyek terbanyak yakni yang berusia antara 21-25 tahun (61,1%), sebanyak 46 orang (51,1%) memiliki IMT ≥ 25 dan lingkar pinggang ≥ 90 cm, dan sebanyak 51 orang (56,7%) memiliki total lemak tubuh $< 25\%$. Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	N	Persentase (%)
Umur (tahun)	≤ 20	35 38,9
	21-25	55 61,1
IMT (Kg/m ²)	$< 18,5$	11 12,2
	18,5-22,9	32 35,6
	23-24,9	1 1,1
	≥ 25	46 51,1
Lingkar Pinggang (cm)	< 90	44 48,9
	≥ 90	46 51,1
Total lemak tubuh (%)	< 25	51 56,7
	≥ 25	39 43,3

Sumber : Data Primer

Sampel penelitian kemudian dibagi atas 2 kelompok, yaitu 46 sampel obesitas sentral (51,1%) dan 44 sampel non obesitas sentral (48,9%). Tabel 6 menunjukkan karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral.

Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan kelompok

Variabel	Kelompok		p*
	Obesitas Sentral Rerata±SD (n=46)	Non Obesitas sentral Rerata±SD (n=44)	
Umur (tahun)	21,8±1,9	21,0±2,0	0,055
Antropometri			
Berat badan (kg)	86,1±11,4	55,6±5,6	<0,001
Tinggi badan (cm)	167,2±7,1	166,8±5,1	0,748
Lingkar Pinggang (cm)	102,5±7,7	75,5±4,6	<0,001
IMT (kg/m ²)	30,8±3,7	20,0±1,9	<0,001
BIA			
Total Lemak Tubuh (%)	28,4 ±3,6	14,8±4,0	<0,001

Sumber: Data primer

Keterangan : BIA : *Bio-electrical impedance analysis*

* *Independent t-test*

Dari Tabel 6 didapatkan rata-rata umur pada kelompok obesitas sentral 21,8 tahun sedangkan pada kelompok non obesitas sentral 21 tahun dandengan *independent t-test* menunjukkan nilai $p=0,055$, yang artinya umur pada kedua kelompok tersebut homogen. Berdasarkan pengukuran antropometri didapatkan perbedaan bermakna berat badan, lingkar pinggang, dan IMT pada kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral, sedangkan untuk tinggi badan tidak terdapat perbedaan bermakna. Pengukuran total lemak tubuh dengan BIA menunjukan

terdapat perbedaan bermakna antara kelompok obesitas sentral (28,4 ±3,6 %) dengan kelompok non obesitas sentral (14,8±4,0 %).

2. Kadar testosteron dan estradiol pada obesitas sentral

Uji Kolmogorov-Smirnov menunjukkan kadar testosteron dan estradiol terdistribusi normal, sehingga digunakan *independent t-test* untuk mencari nilai kemaknaan kadar testosteron dan estradiol diantara kedua kelompok. Pada Tabel 7 dapat dilihat kadar hormon testosteron pada kelompok obesitas sentral signifikan lebih rendah dibandingkan kadar testosteron pada kelompok non obesitas sentral ($p < 0,001$).

Tabel 7. Hubungan obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol

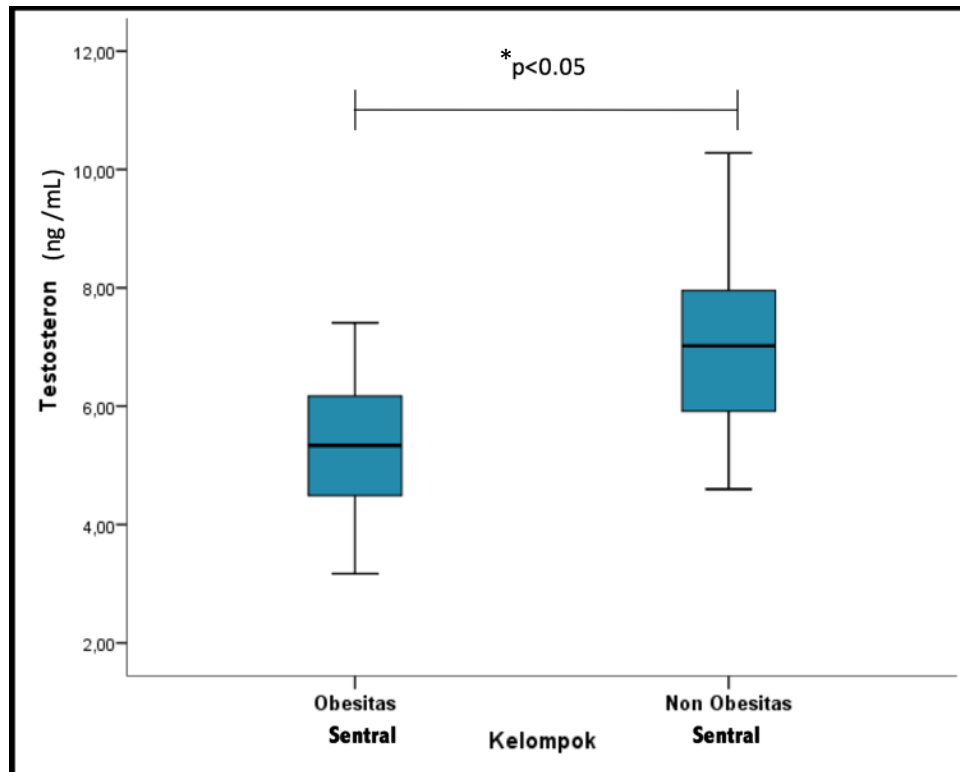
Variabel	Kelompok		p*
	Obesitas Sentral (n=46)	Non Obesitas sentral (n=44)	
Testesteron (ng/mL)			
Rerata±SD	5,24±1,13	7,05±1,44	
Median	5,34	7,02	<0,001
Range	3,17-7,41	4,60-10,28	
Estradiol (pg/mL)			
Rerata±SD	34,66±10,23	33,43±10,51	0,575
Median	34,60	33,97	
Range	10,54-56,54	17,03-66,70	

Sumber: Data primer

Keterangan : * *Independent t-test*

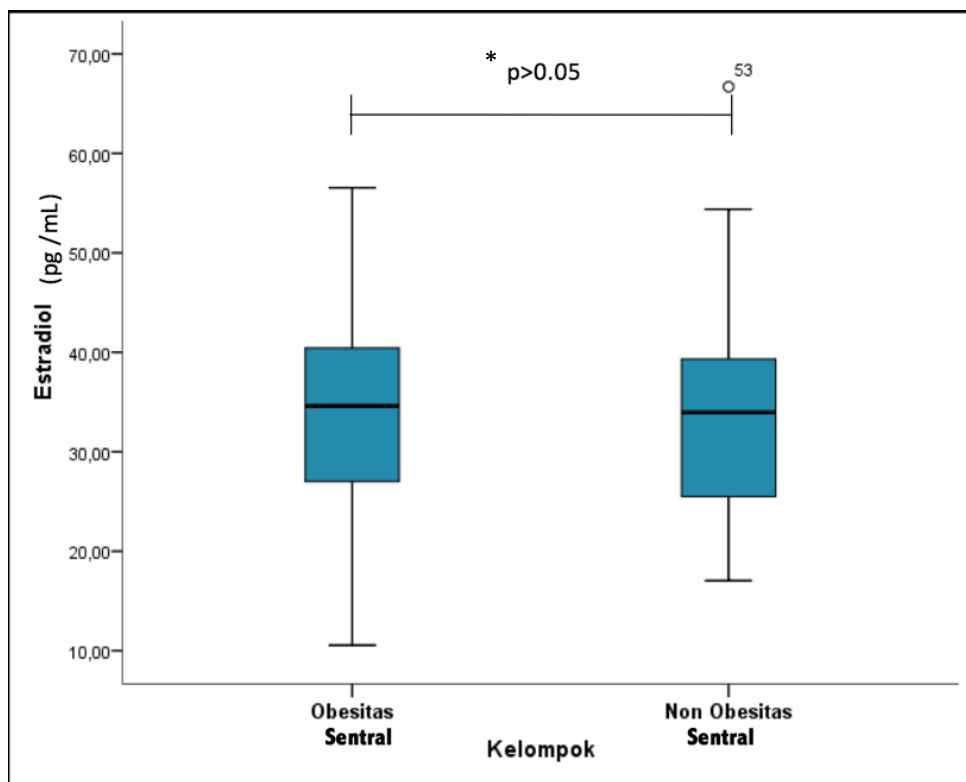
Hal ini menunjukkan adanya hubungan signifikan antara obesitas sentral dengan kadar testosteron yang rendah. Jika mengacu pada nilai rujukan kadar testosteron (2,8-8,0 ng/mL), maka bisa disimpulkan bahwa

tidak ada sampel pada kedua kelompok yang mempunyai kadar testosteron di bawah batas nilai normal (Gambar 9).



Gambar 10. Kadar Testosteron Menurut Kelompok Sampel
* *Independent t- test*

Mean kadar estradiol pada subyek obesitas sentral lebih tinggi dibandingkan dengan subyek non obesitas (34,66 pg/mL vs 33,43 pg/mL). Namun *independent-t test* menunjukkan bahwa perbedaan tersebut tidak signifikan ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan tidak ada hubungan signifikan antara obesitas sentral dengan kadar hormon estradiol. Jika mengacu pada nilai rujukan kadar estradiol (7,6-43,0pg/mL), maka bisa disimpulkan bahwa sampel pada kedua kelompok rata-rata masih memiliki kadar estradiol dalam batas nilai normal (Gambar 10).



Gambar 11. Kadar Estradiol Menurut Kelompok Sampel
* *Independent t-test*

3. Perbedaan kadar testosteron dan estradiol antara kelompok obesitas dan non obesitas berdasarkan persentase total lemak tubuh

Tabel 8 menunjukkan perbedaan kadar testosteron dan estradiol antara kelompok obesitas (n=39) dan non obesitas (n=51) berdasarkan persentase total lemak tubuh. Kadar testosteron pada kelompok obesitas secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok non obesitas ($p < 0,001$). Tidak terdapat hubungan bermakna antara obesitas dengan kadar estradiol ($p = 0,169$).

Tabel 8. Perbedaan kadar testosteron dan estradiol berdasarkan persentase total lemak tubuh

	Total Lemak Tubuh (%)		p*
	≥25 (n=39)	<25 (n=51)	
Testosteron (ng/mL)	5,20±1,09	6,84±1,52	<0,001
Estradiol (pg/mL)	35,77±9,98	32,75±10,50	0,169

Sumber: Data primer

Keterangan : * *Independent t-test*

B. Pembahasan

Penelitian untuk menganalisis kadar testosteron dan estradiol obesitas sentral dilakukan dari bulan September sampai Desember 2017 pada 90 laki-laki yang terdiri atas 46 subyek kelompok obesitas sentral dan 44 subyek kelompok non obesitas sentral. Kelompok umur yang dipilih menjadi subyek penelitian yang berusia antara 18-25 tahun karena mulai meningkatnya prevalensi obesitas sentral bahkan pada usia muda. Usia dewasa muda, yaitu 18-25 tahun berada dalam masa transisi dari masa remaja menjadi dewasa. Meskipun saat ini diketahui bahwa obesitas kebanyakan menyerang orang dewasa usia menengah, namun *trend* obesitas pada orang dewasa muda juga terus meningkat, terutama pada mahasiswa. Hal ini disebabkan pada usia dewasa muda banyak mengalami perubahan gaya hidup yang signifikan membuat orang dewasa

muda rentan terhadap ketidakseimbangan energi yang sering menyebabkan kenaikan berat badan. Sebuah studi yang meneliti 22 negara berpendapatan rendah dan menengah, dengan subyek sebanyak 15,746 orang mahasiswa dari 22 universitas dengan usia rata-rata 20,8 tahun mendapatkan persentase obesitas padalaki-laki (24,7%) lebih banyak daripada perempuan (19,3%) (Poobalan dan Aucott, 2016).

Pembagian kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral menggunakan kriteria lingkaran pinggang dari WHO berdasarkan etnis Asia, yaitu ≥ 90 cm karena semua sampel berasal dari orang Asia, yaitu beberapa etnis yang ada di Indonesia dan etnis melayu dari Malaysia. Berdasarkan data antropometri lainnya, didapatkan perbedaan bermakna berat badan, lingkaran pinggang, dan IMT pada kelompok obesitas sentral dan non obesitas sentral (Tabel 5). Hal ini menunjukkan selain lingkaran pinggang, IMT juga dapat digunakan untuk membedakan obesitas sentral dan non obesitas sentral pada populasi ini. Hasil ini didukung oleh penelitian oleh Ahmad dkk yang menemukan bahwa lingkaran pinggang berkorelasi positif dan kuat dengan IMT (Ahmad et al., 2016).

Perbandingan kadar testosteron serum pada penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar testosteron serum signifikan lebih rendah pada kelompok obesitas sentral dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral berdasarkan lingkaran pinggang (5,24 ng/ml vs 7,05 ng/ml) dengan nilai $p < 0,001$ (Tabel 7). Begitu juga halnya dengan rerata kadar testosteron serum pada kelompok obesitas dan non obesitas yang

didefinisikan berdasarkan persentase total lemak tubuh (5,20 ng/ml vs 6,84 ng/ml) (Tabel 8). Hal ini menunjukkan terdapat hubungan kadar testosteron dengan obesitas sentral pada laki-laki, yaitu kadar testosteron lebih rendah pada laki-laki obesitas sentral.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menemukan bahwa kadar testosteron lebih rendah pada laki-laki obesitas dibandingkan non obesitas ($p < 0,001$) (Wu et.al., 2008). Studi Cooper dkk. terhadap 3671 laki-laki juga menemukan perbedaan kadar testosteron total yang bermakna antara kelompok obesitas dan tidak obesitas, namun konsentrasi testosteron bebas tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok (Cooper et.al., 2015). Penelitian lain juga menunjukkan adanya korelasi negatif antara kadar testosteron dengan lingkar pinggang dan IMT (Sreckovic et.al., 2015; MacDonald A et.al, 2010).

Penurunan kadar testosteron pada laki-laki obesitas dapat disebabkan oleh beberapa mekanisme, seperti aromatisasi testosteron menjadi estradiol, gangguan sekresi LH dan FSH hipofisis, menurunnya sintesis testosteron oleh sel Leydig testis, dan menurunnya produksi SHBG (Tremellen dan Pearce, 2015). Estradiol yang terbentuk dari aromatisasi testosteron di jaringan adiposa akan terikat dengan reseptor di hipotalamus yang menyebabkan menurunnya frekuensi pulsasi GnRH dan berkurangnya sekresi LH di hipofisis sehingga menurunkan sintesis testosteron di sel Leydig. Meningkatnya leptin pada obesitas menyebabkan resistensi leptin kronik yang menekan sekresi normal GnRH hipotalamus

dan dapat menghambat efek stimulasi dari LH pada sel Leydig serta menghambat konversi prekursor steroid 17-hydroxyprogesteron menjadi testosteron (Tremellen dan Pearce, 2015; Kelly dan Jones, 2013; Hohl, 2017). Jaringan adiposa mensekresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang mengganggu sinyal insulin dan menyebabkan kompensasi hiperinsulinemia yang dapat menekan sekresi GnRH dan LH. Selain itu, sitokin dan hormon tersebut menurunkan sintesis testosteron dengan secara langsung berdampak pada steroidogenesis di sel Leydig. Obesitas juga berhubungan dengan kadar SHBG yang rendah. Testosteron berikatan kuat dengan SHBG, sehingga menurunnya sirkulasi SHBG menyebabkan menurunnya sirkulasi testosteron dan transportasi testosteron ke jaringan, dan menurunnya SHBG menyebabkan aromatisasi *bioavailable* testosteron di jaringan adiposa meningkat sehingga kadar estradiol meningkat (Tremellen dan Pearce, 2015; Hohl, 2017; Saad et al, 2012).

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna kadar estradiol serum kelompok obesitas sentral dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral berdasarkan lingkar pinggang (34,66 pg/mL vs 33,43 pg/mL) dengan nilai $p=0,575$ (Tabel 7). Begitu juga halnya dengan rerata kadar estradiol serum pada kelompok obesitas dan non obesitas yang didefinisikan berdasarkan persentase total lemak tubuh (35,77 pg/mL vs 33,75 pg/mL) dengan nilai $p=0,169$ (Tabel 8).

Hasil di atas didukung oleh penelitian sebelumnya oleh Dhindsa dkk. yang menemukan bahwa tidak terdapat peningkatan kadar estradiol pada laki-laki dengan kadar testosteron di bawah normal. Hal ini dikatakan karena konsentrasi estradiol bergantung pada testosteron, yang merupakan substrat dalam sintesis estradiol (Dhindsa S. et al, 2010). Laki-laki dewasa muda dengan berat badan berlebih (*overweight*) dan obesitas sedang umumnya dikaitkan dengan penurunan kadar testosteron total, namun kadar testosteron *bioavailable* dan testosteron bebasnya masih dalam batas normal, sehingga kemungkinan hal ini yang menyebabkan tidak ada perbedaan kadar estradiol yang bermakna diantara kedua kelompok (Fui MNT. et al, 2014). Penurunan kadar testosteron pada kelompok obesitas sentral kemungkinan lewat mekanisme lain, selain jalur aromatisasi menjadi estradiol.

Kelemahan penelitian ini adalah tidak dilakukan pengukuran SHBG, testosteron *bioavailable* dan testosteron bebas (*free testosterone*) sehingga tidak dapat diketahui pasti mekanisme penyebab menurunnya kadar testosteron pada laki-laki obesitas sentral. Keterbatasan lainnya adalah adanya pembatasan umur pada penelitian ini, yaitu 18-25 tahun, sehingga tidak dapat diketahui hubungan obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol pada laki-laki secara keseluruhan.

C. RINGKASAN HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian ini dapat dirangkum sebagai berikut:

1. Rerata kadar testosteron serum secara signifikan lebih rendah pada kelompok obesitas sentral yaitu 5,24 ng/ml dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral yaitu 7,05 ng/ml dengan $p < 0,001$.
2. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar estradiol serum pada kelompok obesitas sentral (34,66 pg/mL) dibandingkan dengan kelompok non obesitas sentral (33,43pg/mL) dengan $p = 0,575$.

BAB VI

SIMPULAN DAN SARAN

A. SIMPULAN

1. Terdapat penurunan kadar testosteron pada laki-laki dengan obesitas sentral
2. Pada penelitian ini tidak dapat dibuktikan penurunan kadar testosteron pada laki-laki obesitas sentral melalui jalur aromatisasi menjadi estradiol

B. SARAN

1. Dianjurkan melakukan pemeriksaan testosteron pada laki-laki dengan obesitas sentral
2. Diperlukan penelitian pada populasi lebih besar dan kriteria umur sampel yang berbeda untuk mengetahui hubungan obesitas sentral dengan kadar testosteron dan estradiol serum.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai peran testosteron bebas (*free testosterone*) dan testosteron *bioavailable* dalam mekanisme penurunan kadar testosteron pada laki-laki obesitas sentral

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, N., Adam, S., Nawi, A., Hassan, M., Ghazzi, H. 2016. *Abdominal Obesity Indicators: Waist Circumference or Waist to hip Ratio in Malaysian Adults Population*. International Journal of Prevention Medicine. 7:82.
- Barret K.E., Brooks H., Boitano S., Barman S. 2010. The Gonads: Development & Function of the Reproductive System. Dalam *Ganong's Review of Medical Physiology*. McGraw Hill. New York. Hal 402-19.
- Beshay V.E, Carr B.R. 2013. *Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis and Control of the Menstrual Cycle*. Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide. Springer Science. New York. Hal. 31-42
- Bishop M.L., Fody E.P., Schoeff L.E. 2010. *Clinical Chemistry Techniques, Principles, Correlations*. 6th Ed. Lippincot Williams & Wilkins. Philadelphia. Hal. 477-481
- Burtis C.A., Ashwood E.R., Bruns D.E. 2012. *Reproductive Endocrinology and Related Disorder*. Dalam Tietz Textbook Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 5Th Ed. Elsevier. Missouri. Hal 1945-52.
- Bray, G.A., Bouchard, C. 2014. *Handbook of Obesity Clinical Application*. Second Edition. Marcel Dekker Inc. New York. Hal 1-28.
- Bose M., Olivian B., Laferrere B. 2009. *Stress and Obesity: The Role of Hypothlamic-Pituitary-Adrenal Axis in Metabolic Disease*. Cur Opin Endocrinol Diabetes Obes. 16(5): 340-346.
- Cabler S., Agarwal A., Flint M., Plessis S.S.D. 2010. *Obesity: Modern Man's Fertility Nemesis*. Asian Journal of Andrology. 12:480-489.
- Chiolero A., Faeh D., Cornuz J. 2008. *Consequences of Smoking for Body Weight, Body Fat Distribution, and Insulin Resistance*. American Journal of Clinical Nutrition. 87(4):801-9.
- Conde W.L, Monteiro C.A. 2006. *Body Mass Index Cutoff Points for Evaluation of Nutritional Status in Brazilian Children and Adolescents*. J Pediatr (Rio J). 82 (2) :266-272
- Cooper L.A, Page S.T, Amory J.K, Anawalt B.D, Matsumoto A.M. 2015. *The Association of Obesity with Sex Hormone-Binding Globulin is Stronger than the Association with Ageing – Implications for the Interpretation of Total Testosterone Measurements*. Journal of Clinical Endocrinology. 83(6): 828-833.
- Despres J.P. 2006. *Abdominal Obesity: The Most Prevalent Cause of TheMetabolic Syndrome and Related Cardiometabolic Risk*. European Heart Journal Supplements. 8(SuppB): B4-B12.
- Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, Mager DE, Ghanim H, et al. 2010. *Testosterone Concentrations in Diabetic and Nondiabetic Obese Men*. Diabetes Care. 33:1186–92


- Erem C., Arslan C., Hacıhasanoglu A., Deger O., Topbas M., et al. 2014 *Prevalence of Obesity and Associated Risk Factors in a Turkish Population (Trabzon city, Turkey)*. *Obes Res.* 12(7):1117-27.
- Ezzati M. *Trends in Adult Body-Mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-Based Measurement Studies with 19,2 Million Participants*. *Lancet.* 387: 1377–96.
- Flier J.S., Flier E.M. 2012. *Biology Of Obesity*. In Harrison's Endocrinology. 18th Ed. McGraw-Hill. New York. 242-250.
- Fernandes R.A., Rosa C.S.C., Buonani C., Oliveira A.R., Júnior I.F.F. 2007. *The Use of Bio-Electrical Impedance to Detect Excess Visceral and Subcutaneous Fat*. *Jornal de Pediatria.* 83(6);236-67.
- Fernandez-Miro M., Chillarion, J.J., Pedro-Botet, J. 2016. *Testosterone Deficiency, Metabolic Syndrome, and Diabetes Mellitus*. *Medicina Clinica.* 146(2):690-73.
- Fui, M.N.T., Dupuis P., Grossmann M. 2014. *Lowered Testosterone in Male Obesity: Mechanisms, Morbidity and Management*. *Asian Journal of Andrology.* 16; 223–231.
- Gandy, J. W., Madden A., Holdsworth, Michelle. 2011. *Gizi dan Dietetika*. Edisi 2. PT Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 455.
- Gasnier, C., Seralini, G.E. 2009. *Glyphosate-based Herbicides are Toxic and Endocrine Disruptor in Human Cell Lines*. *Toxicology.* 262(3):184-191
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2010. *Metabolism and Temperature Regulation*. Dalam *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders. Philadelphia. Hal 872-873.
- Guyton, A.C., Hall, J.E. 2010. *Reproductive and Hormonal Functions of The Male*. Dalam *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders. Philadelphia. Hal 1003-1008.
- Hackett G., Kirby M., Sinclair A. 2014. *Testosterone Deficiency, Cardiac Health, and Older Men*. *International Journal of Endocrinology.* 1-10.
- Heil W., Ehrhardt V. 2008. *Reference Ranges for Adults and Children Pre-Analytical Considerations*. 9th Ed. Roche. Mannheim, Germany. p.31
- Hohl A. 2017. *Testosterone from Basic to Clinical Aspects*. Springer. Switzerland. Hal 149-159.
- International Diabetes Federation. 2006. *The IDF Consensus Worldwide Definition of The Metabolic Syndrome*. IDF. Belgium.
- Jastrzebska, S., Jędrzejowska, R.W., Kramek, E., Marchlewska, K., Oszukowska, E. et al. 2014. *Relationship Between Sexual Function, Body Mass Index and Levels of Sex Steroid Hormones in Young Men*. *Endokrynologia Polska.* 65(3):203-209.

- Janghorbani M., Amini M. 2013. *Comparison of Body Mass Index with Abdominal Obesity Indicators and Waist-to-Stature Ratio for Prediction of Type 2 Diabetes: The Isfahan Diabetes Prevention Study*. Obesity Research & Clinical Practice. 4, e25—e32
- Kacker R., Traish A.M., Morgentaler A. 2012. *Estrogens in Men: Clinical Implications for Sexual Function and the Treatment of Testosterone Deficiency*. International Society for Sexual Medicine. 9:1681–1696
- Katib, A., 2015. *Mechanism Linking Obesity to Male Infertility*. Central European Journal of Urology. 68: 79-85.
- Khalil S.F, Mohktar M.S, Ibrahim F. 2014. *The Theory and Fundamentals of Bioimpedance Analysis in Clinical Status Monitoring and Diagnosis of Diseases*. Sensors. 14, 10895-10928
- Kementrian Kesehatan.2011. *Pedoman Pencegahan dan PenanggulanganKegemukan dan Obesitas pada Anak Sekolah*. Jakarta. Hal 1
- Kelly D., Jones T. 2013. *Testosterone : a Metabolic Hormone in Health and Disease*. Journal of Endocrinology. 217:R25-R45.
- Lizcano F, Guzmán G. 2013.*Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity During Menopause*. BioMed Research International. 2014: 1-11
- MacDonald, A., Herbison, G., Showell, M., Farquhar, C.2010. *The Impact Of Body Mass Index On Semen Parameters And Reproductive Hormones In Human Males: A Systematic Review With Meta-Analysis*. Hum Reprod Update.16:293–311
- Mahan, L.K., Raymond, J.C. 2017. *Krause’s Food and The Nutrition Care Process*. 14th Edition. Elsevier. Canada. Hal 383-39.
- Mammi,C., Calanchini, M., Antelmi, A., Cinti,F., Rosano, G.M.C., et al.2012. *Androgens and Adipose Tissue in Males : A Complex and Reciprocal Interplay*. International Journal of Endocrinology. 10:1-9.
- Mayo Clinic. 2011. *Rochester 2011 Interpretive Handbook*. Mayo Foundation for Medical Education and Research. Hal 1563-1564.
- Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P., Kronenberg H. 2016. *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier. Philadelphia. Hal 645-698.
- Nguyen, D.M., El-Serag, H.B. 2010. *The Epidemiology of Obesity*. Gastroenterol Clin North Am. 39(1):1-7.
- Osama Hamdy. 2017. *Obesity*. Diakses 10 Juni 2017. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/123702>.
- Pusparini. 2007. *Obesitas Sentral, Sindroma Metabolik dan Diabetes Melitus Tipe Dua*. Universa Medicina. 26: 195- 204
- Pilar, G., Shehadeh, N., 2008. *Abdominal Fat and Sleep ApneaThe Chicken or The Egg?* Diabetes Care. 31(Supp2): S303-309.
- Poobalan, A., Aucott, L., 2016. *Obesity Among Young Adult in Developing Countries: A Systematic Review*. Curr Obes Rep. 5:2-13.

- Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V., 2014. *Genetic & Epigenetic Approach to Human Obesity*. Indian Journal Medical Research 140(5): 589–603.
- Raven G., de Jong F.H., Kaufman J.M., Ronde W. 2006. *In Men, Peripheral Estradiol Levels Directly Reflect the Action of Estrogens at the Hypothalamo-Pituitary Level to Inhibit Gonadotropin Secretion*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91(9):3324–3328
- Roche. 2016. *Package Insert Roche Estradiol III*. Germany.
- Roche. 2014. *Package Insert Roche Testosterone II*. Germany
- Rose. 2012. *Hypotestosteronemia*. Diakses 26 Juni 2017. Available from: <http://faculty.washington.edu/momus/PB/hypotest.htm>.
- RISKESDAS. 2013. *Riset Kesehatan Dasar*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Jakarta. Hal 226-227.
- Riserus U., Ingelsson E. 2007. *Alcohol Intake, Insulin Resistance, and Abdominal Obesity in Elderly Men*. Obesity (Silver Spring). 15(7):1766-73.
- Saad F., Aversa A., Isidori A., Gooren L. 2012. *Testosterone as Potential Effective Therapy in Treatment of Obesity Men with Testosterone Deficiency: A Review*. Current diabetes Review. 8:131-143.
- Schulster, M., Bernie A.M., Ramasamy R., 2016. *The Role of Estradiol in Male Reproductive Function*. Asian Journal of Andrology. 18, 435–440
- Seidel, J.C., Halberstadt, J. 2015. *The Global Burden of Obesity and the Challenges of Prevention*. Annals of Nutrition and Metabolism. 66(suppl2):7-12.
- Sherwood L. 2016. *Human Physiology From Cell to System*. 9th Ed. Cengage Learning. Boston. 208-37
- Srejkovic, V., Janeski, H., Srejkovic, B., Soldatovic, I., Janac, J., et al. 2015. *Progression of Abdominal Obesity in Youth Followed by Testosterone Decrease Leading to Erectile Dysfunction and Risk of Early Atherosclerosis*. The American Journal of Medicine. 241 (1):e167.
- Sudoyo, A.W., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M., Setiati, S. 2014. *Obesitas*. Dalam Sugondo (Ed.), *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 6. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta. Hal 2559-2566.
- Susantiningih, T., 2015. *Obesitas dan Stress Oksidatif*. Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Bandar Lampung.
- Tchernof, A., Despres, J.P. 2013. *Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update*. Physiol Rev. 93:359-404.
- Tremellen K., Pearce K. 2015. *Nutrition, Fertility, and Human Reproductive Function*. CRC Press. Florida. Hal 258-261.

- Vaz, A.D.N. 2013. *Cytochrome Activation by Cytochromes P450: A Role for Multiple Oxidants in the Oxidation of Substrates*. In: Drug metabolizing enzymes: cytochrome P450 and other enzymes in drug discovery and development. FontisMedia SA. Lausanne, Switzerland. Hal 23-40
- Vermeulen,A., Kaufman,J.M., Goemaere S., and van Pottelberg,I.,2012. *Estradiol in Elderly Men*. The Aging Male. 5:98–102
- Victorino, T.J. 2012. *Abdominal Obesity*. Log Press. German.
- Wang, C., Jackson, G., Jones, T., Matsumoto, A.M., Nehra, A. et al. 2011. *Low Testosterone Associated with Obesity and The Metabolic Syndrome Contributes to Sexual Dysfunction and Cardiovascular Disease Risk in Men with Type 2 Diabetes*. Diabetes Care. 34:1669-1675.
- WHO. 2016. *Obesity and Overweight*. Diakses 23 September 2017. Available from:<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311>
- WHO. 2011. *Noncommunicable Diseases in the South-East Asia Region*. New Delhi. India.
- Wijetilleka S., Mon A., Khan M., Joseph F., Robinson A., et al. 2016. *Circadian Rhythm of Oestradiol Impact on The Bone Metabolism of Adult Males*.Journal of Clinical and Molecular Endocrinology. 29 (4): 25-30.
- Wilson, D. 2008. *McGraw-Hill's Manual of Laboratory & Diagnostic Test*. McGraw Hill. United States. Hal 534-537.
- Xu F., Yin X.M., Wang Y. 2007. *The Association Between Amount of Cigarettes Smoked and Overweight, Central Obesity among Chinese Adults in Nanjing, China*. Asia Pacific Journal Clinical Nutrition.16(2):240-7.
- Yu C., Shi Z., Lv J., Du H., Qi L., et al. 2015. *Major Dietary Patterns in Relation to General and Central Obesity among Chinese Adults*. Nutrients. 7:5834-5849.
- Yoo, E., 2016. *Waist to Height Ratio as a Screening Tool for Obesity and Cardiometabolic Risk*. Korean Journal of Pediatric. 59 (11): 425-430.

Lampiran 1. Persetujuan Etik

 KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245. Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431			
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK			
Nomor : 1045 / H4.8.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2017			
Tanggal: 5 Desember 2017			
Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :			
No Protokol	UH170110956	No Sponsor	
Peneliti Utama	dr. Efelina Sutanto	Sponsor	Pribadi
Judul Peneliti	Hubungan Obesitas Sentral pada Pria dengan Kadar Testosteron dan Estradiol		
No Versi Protokol	2	Tanggal Versi	4 Desember 2017
No Versi PSP	2	Tanggal Versi	4 Desember 2017
Tempat Penelitian	RSPTN Universitas Hasanuddin dan FKUH Makassar		
Dokumen Lain			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan
		5 Desember 2017 sampai 5 Desember 2018	
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama Prof.Dr.dr. Suryani M.Sc.,Sp.GK (K)	Tanda tangan As'ad,	Tanggal
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama dr. Agussalim M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)	Tanda tangan Bukhari,	Tanggal
Kewajiban Peneliti Utama:			
<ul style="list-style-type: none"> • Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan • Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan • Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah • Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir • Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation) • Mematuhi semua peraturan yang ditentukan 			

Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subyek Penelitian



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JLJL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed, PhD, SpGK (081241850858). Email: agussalimbukhari@yahoo.com

**Judul penelitian : Analisis Kadar Testosteron dan Estradiol pada Laki-laki dengan
Obesitas Sentral**

Penjelasan kepada subyek penelitian :

Selamat pagi bapak, saya dokter Efelina Sutanto, pak. Saya sedang menjalani pendidikan dokter spesialis mengambil spesialis Patologi Klinik yang bertugas di laboratorium rumah sakit ini, laboratorium itu tempat yang biasanya orang periksa darah atau kencing atau cairan tubuh lainnya.

Sehubungan dengan pendidikan tersebut, maka saya harus melakukan penelitian tentang suatu penyakit. Kebetulan judul yang saya pilih adalah hubungan obesitas sentral pada laki-laki dengan kadar testosteron dan estradiol. Saya memilih Testosteron dan Estradiol karena pemeriksaan ini masih jarang diperiksa pada laki-laki dengan penumpukan lemak pada perut yang biasa kita sebut obesitas sentral sedangkan beberapa penelitian mengatakan adanya gangguan hormon ini pada laki-laki dengan obesitas sentral. Kadar estradiol meningkat dan testosteron yang rendah ditemukan pada obesitas sentral dan hal ini berperan dalam terjadinya obesitas sentral. Obesitas sentral memiliki beberapa komplikasi seperti Diabetes Melitus tipe 2 dan resistensi insulin, sindrom metabolik, dan penyakit kardiovaskuler. Manfaat penelitian ini adalah untuk mengukur kadar Estradiol dan Testosteron pada obesitas sentral dan mengetahui hubungannya, sehingga saya berada disini mengharapkan bapak bersedia diikutkan menjadi sampel penelitian saya dengan diambil darah untuk saya teliti. Adapun manfaat yang bapak dapatkan jika bersedia ikut dalam penelitian ini, bapak akan mengetahui kadar hormon testosteron dan estradiol yang ada pada darah bapak sehingga bapak dapat mengetahui ada tidaknya kelainan kadar hormon-hormon tersebut dalam tubuh bapak. Jadi, saya membutuhkan bahan darah bapak. Proses pengambilan darah seperti biasa, dilipat siku, banyaknya sekitar 3 cc untuk pemeriksaan testosteron dan estradiol, lamanya sekitar dua menit. Akan terasa sedikit sakit dan efek sampingnya yang mungkin terjadi yaitu bengkak atau berdarah namun biasanya hal ini dapat diminimalisir. Walaupun bapak merasa pusing atau berdarah akan ditangani dan dipantau minimal selama 30 menit.

Masalah pembayaran bapak tidak perlu khawatir karena kedua pemeriksaan tersebut telah didanai oleh penelitian saya, jadi bapak tidak membayarnya namun kami tidak memberikan kompensasi materi. Begitupun hasil pemeriksaan darah bapak akan dijaga kerahasiaannya saya dan tim komisi etik yang boleh mengetahui. Bila ada yang bapak/ibu ingin tanyakan atau ada sesuatu yang tidak berkenan, boleh menghubungi saya di no HP 082177775521.

Bila bapak bersedia dengan sukarelakiranya menandatangani lembar persetujuan (formulir surat persetujuan) sebagai bukti saya telah minta ijin dan bapak telah menyetujuinya sesuai yang diwajibkan dalam etika atau sopan santun dalam melakukan penelitian. Terima kasih pak.

Identitas Peneliti:

Nama : dr. Efelina Sutanto
Alamat : Jl. dr. Sutomo no 26, Makassar
Telepon : 082177775521

Lampiran 3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**

Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JLJL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10, Makassar 90245

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, Mmed, PhD, SpGK (081241850858). Email; agussalimbukhari@yahoo.com

Judul penelitian: Analisis Kadar Testosteron dan Estradiol pada Laki-laki dengan Obesitas Sentral

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama :
Jenis kelamin:
Umur :
Alamat :

Setelah mendengar dan mengerti penjelasan yang diberikan mengenai tujuan penelitian, dengan ini saya menyatakan bersedia tanpa paksaan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Saya mengerti bahwa pada proses pengambilan darah dapat terjadi rasa takut, terasa sakit karena ditusuk jarum, bisa pingsan atau bisa infeksi. Namun dengan pemeriksaan tekanan darah sebelumnya, teknik pengambilan secara bebas hama dan orang yang sudah terlatih, sangat kecil kemungkinan terjadinya peristiwa tersebut.

Saya mengetahui bahwa saya berhak untuk menolak atau berhenti dari penelitian ini. Semua biaya pemeriksaan Estradiol dan Testosteron dari darah dalam penelitian ini ditanggung oleh peneliti. Bila masih ada hal yang belum saya mengerti atau saya ingin mendapatkan penjelasan lebih lanjut, saya bisa mendapatkannya dari dokter peneliti.

Makassar, 2017

.....

Nama subyek

.....

Tanda tangan

No. Nama Saksi

Tanda tangan

1.

.....

2.

.....

Identitas Peneliti Utama

Nama : dr. Efelina Sutanto

Alamat : Jl. Dokter Sutomo No. 26, Makassar

Telepon : 082177775521

Lampiran 4. Kuesioner Penelitian

Kuesioner

1. Nama :
2. Tempat Tanggal lahir / Umur :
3. No Telepon :
4. Suku :
5. Riwayat penyakit :
 - a. Kelainan testis :
 - b. Diabetes Mellitus :
 - c. Penyakit Tiroid :
 - d. Penyakit Hati :
 - e. Lain-Lain :
6. Riwayat penyakit keluarga :
 - Diabetes melitus : Hubungan :
 - Hipertensi : Hubungan :
 - Peny. Tiroid : Hubungan :
7. Konsumsi obat :
8. Pengukuran antropometri :
 - Berat Badan : kg
 - Tinggi Badan : cm
 - IMT : kg/m^2
 - Lingkar pinggang : cm
 - Lingkar panggul : cm
9. BIA
 - Total Lemak tubuh : %

Lampiran 5. Data Dasar Penelitian

Kelompok Obese Sentral

NO	INISIAL	UMUR (Tahun)	BB (Kg)	TB (Cm)	IMT (Kg/m ²)	LP (cm)	Total Fat (%)	Testost eron (ng/ml)	Estra diol (pg/ml)
1	MSA	21	81,1	165	29,79	100	26,8	5,39	40,48
2	RE	20	68,8	163	25,89	98	23,6	6,34	28,47
3	MF	19	81,6	171	27,91	97	22,8	5,51	25,21
4	EPP	19	89	169	31,16	105	27	3,72	16,27
5	GCK	20	93,8	172	31,71	111	31,1	5,28	36,72
6	KG	20	88,1	179	27,50	99	27,4	4,60	26,75
7	YT	20	85,7	179	26,75	99	25,4	4,80	22,27
8	L	21	105,1	168	37,24	116	34,7	3,24	39,55
9	EMT	20	77,8	166	28,23	93	25,1	4,87	17,90
10	MK	24	108	167	38,72	119	35,6	4,49	37,80
11	AR	25	101,7	175	33,21	108	30,6	6,69	55,26
12	LMI	19	76,9	165	28,25	99	26,2	5,68	34,57
13	MR	24	89,5	182	27,02	99	23	7,41	38,63
14	AB	22	86	168	30,47	102	28,1	7,06	31,64
15	MI	21	94,4	168	33,4	107	31,6	3,84	29,49
16	MC	23	73,3	168	25,97	97	24,8	4,16	31,29
17	IN	23	82,4	170	28,51	99	26,2	6,67	30,61
18	AA	22	77,4	159	30,61	101	30,3	4,57	30,37
19	AYV	23	83,2	163	31,31	100	28,4	3,99	44,15
20	DAA	22	102,3	165	37,57	113	34,5	6,44	44,07
21	MS	24	75,8	155	31,55	96	30,5	4,43	22,10
22	MUJ	24	74,3	150	33,02	100	31,2	7,04	27,01
23	HT	22	115,6	164	42,98	132	39,2	3,65	39,73
24	WIL	23	82,3	165	30,23	101	28,2	6,37	39,51
25	EW	24	86,4	165	31,74	106	29,8	5,24	33,33
26	FA	18	96,9	170	33,53	110	30,8	5,20	48,90
27	MFI	20	76,3	163	28,72	101	25,3	4,54	33,04
28	VT	21	91,2	181	27,84	99,5	27,1	3,95	29,83
29	JYFL	18	96,6	172	32,65	109	29,1	6,58	56,54

NO	INISIAL	UMUR (Tahun)	BB (Kg)	TB (Cm)	IMT (Kg/m ²)	LP (cm)	Total Fat (%)	Testost eron (ng/ml)	Estra diol (pg/ml)
30	MD	23	82	160	32,03	103	30,5	4,83	50,97
31	FM	25	83	178	26,19	93	24,5	5,41	24,47
32	MA	21	71,4	157	28,96	95	26,9	6,29	19,48
33	RA	25	72,9	165	26,77	92	25,4	5,49	26,15
34	MRBM	23	86,8	175	28,34	99	24,6	3,42	10,54
35	HS	20	91,2	173	30,47	102	28,2	3,17	33,10
36	KM	23	77,8	167	27,89	100	26,3	5,23	25,40
37	Sul	24	85,7	168	30,36	98	28,1	6,85	51,43
38	HP	21	75,3	160	29,41	104	27,5	5,46	34,64
39	MR	21	110,7	178	34,93	111	32,4	3,29	43,44
40	VJ	22	69,8	152	30,21	92	26,1	5,81	40,00
41	MAr	21	93,6	165	34,38	110	31,1	5,83	47,19
42	MIP	25	74,9	161	28,89	95	27,1	5,42	37,02
43	Am	21	101,8	167	36,50	108	34	5,73	37,48
44	MAK	22	87,5	165	32,13	103	30	5,86	40,43
45	SU	24	71,5	164	26,58	98	23,9	6,17	40,91
46	JRR	22	81,3	170	28,13	96	26,1	5,23	40,22

Kelompok Non Obese Sentral

No	Inisial	UMUR (tahun)	BB (Kg)	TB (cm)	IMT (Kg/m ²)	LP (cm)	Total Fat (%)	TESTOS TERON (ng/ml)	ESTRA DIOL (pg/ml)
1	SDW	20	50	175	16,33	70	13,6	7,64	33,85
2	HA	20	49,8	172	16,83	75	11,4	5,87	25,66
3	NJ	20	48,5	168	17,18	67	8	6,62	37,66
4	AC	19	53,1	159	21,00	72	10,4	6,96	17,03
5	MNN	20	56,2	170	19,45	80	23,7	5,34	40,83
6	AKA	20	50,6	167	18,14	82	11,5	5,37	22,41
7	MAS	20	53,5	162	20,39	79	7,9	7,57	66,7
8	AR	20	56	171	19,15	78	14,5	5,43	40,51
9	MRY	19	52,1	163	19,61	75	15,3	8,55	37
10	MA	21	53,1	170	18,37	73	11,7	8,52	35,6
11	MAA	21	57,3	165	21,05	73	17,9	7,22	20,4
12	IF	22	69,4	173	23,19	86	19,8	6,43	29,97
13	MTN	19	53,7	168	19,03	71	11,1	9,74	39,35

No	Inisial	UMUR (tahun)	BB (Kg)	TB (cm)	IMT (Kg/m ²)	LP (cm)	Total Fat (%)	TESTOS TERON (ng/ml)	ESTRA DIOL (pg/ml)
14	BN	19	53,9	168	19,10	66	11,4	9,12	39,6
15	MAZ	18	56,5	161	21,79	77	18,2	9,19	43,68
16	ANU	18	60,7	165	22,29	75	18,2	7,61	51,9
17	AW	19	50,7	173	16,94	67	7,8	6,48	38,75
18	AM	23	57,4	168	20,33	79	13,9	8,81	34,35
19	MAA	20	63,8	167	22,87	87	19,1	8,1	31,96
20	AM	20	49,9	157	20,24	71	12,3	5,36	21,8
21	SFP	19	58,6	166	21,26	71	17,3	5,96	25,91
22	WC	19	65,7	173	21,95	79	15,6	10,28	49,38
23	EEL	18	54,8	169	19,18	72	14,6	7,19	28,46
24	AFN	18	52,4	159	20,72	70	16,2	5,63	18,74
25	IRS	20	57,9	161	22,33	82	19,8	7,08	34,08
26	RIS	20	44,4	165	16,30	67	11,5	8,20	54,38
27	AKB	24	68	179	21,22	88	20,6	7,47	39,33
28	IH	23	55,9	164	20,78	76	16,1	6,85	46,72
29	Zai	22	54	165	19,83	75	12,3	5,21	24,16
30	IC	21	54,7	173	18,27	70	11,9	10	37,72
31	MS	22	56	158	22,43	82	20,1	5,03	32,15
32	FP	23	50,5	172	17,07	67	5,9	7,81	26,75
33	AMA	25	64,5	171	22,05	84	19,1	6,18	34,1
34	MRJ	22	59,7	168	21,15	77	16,3	5,61	22,65
35	NAS	22	45,6	160	17,81	70	12,5	6,16	32,17
36	MR	22	58,8	167	21,08	81	16,4	4,6	28,41
37	ZA	20	54,9	162	20,91	79	19	6,08	23,49
38	FM	22	58,7	165	21,56	76	17,7	5,18	21,43
39	MF	23	61,3	165	22,51	79	19,9	7,26	42,21
40	AH	25	57,9	168	20,51	78	16,5	7,09	35,64
41	Yul	25	55,3	165	20,31	79	16,8	8,87	25,33
42	MH	24	62,1	176	20,04	79	14,1	7,72	34,73
43	YS	23	49,3	166	17,89	69	9,9	6,58	26,28
44	MBP	24	49	160	19,14	69	14,3	6,39	17,72

Lampiran 6. Curriculum Vitae

A. Data Pribadi

Nama : dr. Efelina Sutanto

NIM : C108213204 (PPDS Ilmu Patologi Klinik)

Tempat/Tgl.Lahir : Makassar / 21 Februari 1987

Agama : Buddha

Status : Menikah

Alamat : Jl. Dokter Sutomo No.26 Makassar

B. Riwayat Pendidikan

NO.	STRATA	INSTITUSI	TEMPAT	TAHUN TAMAT
1	SD	SD St. Joseph	Makassar	1998
2	SMP	SLTP Rajawali	Makassar	2001
3	SMA	SMAK Rajawali	Makassar	2004
4.	Dokter	FK Trisakti	Jakarta	2011
5	Spesialis (sementara)	Bagian Patologi Klinik FK-UNHAS	Makassar	2014- sekarang

C. Riwayat Pekerjaan

No	Kedudukan	Instansi	Tempat	Periode
1	Dokter Umum	Klinik Sehat	Sie Pinyuh - KalBar	April -Desember 2012