

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Obesitas merupakan akumulasi abnormal kelebihan lemak pada jaringan adiposa yang dapat menimbulkan masalah kesehatan. Obesitas pada remaja menjadi perhatian secara global karena menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan remaja dan tingginya angka kejadian obesitas pada remaja di dunia (Chandrashekar *et al.*, 2018).

Masa remaja adalah fase kehidupan antara masa kanak-kanak dan dewasa, dari usia 10 hingga 19 tahun (World Health Organization, 2021). Secara global, lebih dari 340 juta (18%) anak dan remaja berusia 5-19 tahun mengalami obesitas pada tahun 2016 (World Health Organization, 2021b). Di Indonesia, jumlah penduduk remaja usia 10-19 tahun sebanyak 46 juta jiwa (17%) dari populasi penduduk Indonesia, dimana 48% diantaranya berjenis kelamin perempuan. Angka kejadian obesitas pada remaja perempuan sebanyak 4% pada tahun 2016 (UNICEF, 2021). Di Makassar, remaja obesitas mengalami gangguan haid sebanyak 39% (Pratiwi, 2017).

Penyebab paling umum dari obesitas pada remaja adalah ketidaksetaraan dalam keseimbangan energi yaitu, kelebihan asupan kalori tanpa pengeluaran kalori yang sesuai. Adipositas rebound pada anak usia dini merupakan faktor risiko obesitas pada masa remaja dan dewasa. Tingginya prevalensi obesitas pada masa kanak-kanak dan remaja berkaitan dengan tingginya komorbiditas seperti Diabetes Mellitus Tipe 2, hipertensi, Penyakit Hati Berlemak Non-alkohol (NAFLD), Obstructive Sleep Apnea (OSA), dislipidemia, dan kardiovaskuler (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017; Kansra, Lakkunarajah dan Jay, 2021). Obesitas pada remaja juga meningkatkan risiko kematian (World Health Organization, 2021b). Secara obstetri, obesitas pada remaja menimbulkan perdarahan uterus abnormal seperti amenore, perdarahan haid berat, atau kelainan haid lainnya, kanker endometrium dan sindrom ovarium polistik (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

Leptin dan reseptornya telah diidentifikasi sebagai pengatur utama berat badan dan homeostasis energi. Penurunan sensitivitas jaringan terhadap leptin menyebabkan perkembangan obesitas dan gangguan metabolisme, seperti resistensi insulin dan dislipidemia. Mekanisme yang mendasari perkembangan resistensi leptin termasuk mutasi pada gen yang mengkode leptin dan reseptornya, serta protein yang terlibat dalam regulasi diri sintesis leptin dan permeabilitas *barrier*

a *et al.*, 2019) Resistensi leptin ditandai dengan berkurangnya asupan nutrisi yang berlebihan, dan peningkatan massa tubuh total (1) Resistensi leptin terjadi pada individu obesitas dimana pada kadar leptin yang lebih tinggi yang dihasilkan oleh jaringan Lakkunarajah dan Jay, 2021).



Leptin adalah hormon sirkulasi yang diturunkan dari adiposit dengan berbagai efek endokrin dan parakrin yang dimediasi melalui reseptor leptin spesifik (Von Schnurbein *et al.*, 2019). Leptin, hormon turunan adiposit yang dikode oleh gen 'ob', berfungsi sebagai penghubung yang menyampaikan sinyal metabolisme ke jaringan saraf di otak untuk memodulasi sumbu hipotalamopituitary ovarian. Sirkulasi leptin berkorelasi kuat dengan obesitas, yang sering dikaitkan dengan sindrom ovarium polikistik (Chakrabarti, 2013).

Obesitas dinyatakan berdampak pada gangguan fungsi reproduksi, terutama gangguan ovulasi. Hal tersebut terutama disebabkan oleh mekanisme endokrin, yang mengganggu fungsi neuroendokrin dan ovarium, dan mengurangi homeostatis ovulasi. Pada wanita obesitas, sekresi gonadotropin dipengaruhi sebagai efek dari peningkatan aromatisasi perifer androgen menjadi estrogen sedangkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia menyebabkan hiperandrogenemia. Selanjutnya, globulin pengikat hormon seks (SHBG), hormon pertumbuhan (GH), dan protein pengikat faktor pertumbuhan seperti insulin (IGFBP) menurun dan kadar leptin meningkat. Dengan demikian, neuroregulasi dari sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium (HPO) menjadi sangat kacau (Tong dan Xu, 2012).

Beberapa penelitian melaporkan hubungan yang diamati antara leptin dan fungsi reproduksi menunjukkan kadar leptin pada kelompok wanita yang tidak subur lebih tinggi dibandingkan wanita subur. Selain itu ditemukan bahwa ada hubungan yang kuat antara IMT dengan kadar serum leptin. Kadar leptin serum secara signifikan lebih tinggi pada subjek obesitas dibandingkan subjek non-obesitas dan obesitas menjadi penyebab utama infertilitas dapat dikendalikan dengan mengatur konsentrasi leptin (Kumari *et al.*, 2017). Sementara itu, hasil berbeda dilaporkan bahwa kadar leptin pada saat terjadi lonjakan kadar LH berbanding terbalik dengan terjadinya anovulasi (Ahrens *et al.*, 2014). Artinya kadar leptin meningkat maka anovulasi menurun. Hasil penelitian serupa melaporkan bahwa rendahnya kadar leptin menjelaskan terjadinya infertilitas pada wanita obesitas dengan penurunan produksi estradiol dan progesteron yang diperlukan untuk implantasi ovum yang dibuahi (Baig *et al.*, 2019). Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa hubungan antara kadar leptin dengan gangguan reproduksi, infertilitas dan anovulasi masih kontroversi (tidak konsisten).

Penelitian hubungan kadar leptin dengan infertilitas wanita masih kontroversi sementara itu penelitian berkaitan dengan hubungan antara kadar leptin dengan gangguan haid belum pernah dilakukan sebelumnya. Penelitian-penelitian sebelumnya fokus pada kajian hubungan kadar leptin dengan infertilitas dan kadar hormon reproduksi. Kajian ini diharapkan dapat mengetahui potensi leptin sebagai



emprediksi gangguan haid pada remaja obesitas sehingga ini dapat dilakukan untuk mencegah dampak morbiditas yang gangguan haid pada remaja obesitas seperti PCOS, kanker ran dan lain-lain.

1.2 Teori

1.2.1 Obesitas

Pengertian Obesitas dan Pengukurannya

Obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak abnormal atau berlebihan yang dapat mengganggu kesehatan (World Health Organization, 2021a). Obesitas terjadi ketika penumpukan lemak berlebih (secara regional, global, atau keduanya). Berat badan dan distribusi lemak menyebabkan munculnya penyakit penyerta terjadi pada ambang yang berbeda tergantung pada populasinya (Purnell, 2018).

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

Indeks massa tubuh (IMT) adalah indeks sederhana dari berat badan untuk tinggi yang umum digunakan untuk mengklasifikasikan kelebihan berat badan dan obesitas pada orang dewasa. Ini didefinisikan sebagai berat badan seseorang dalam kilogram dibagi dengan kuadrat tinggi badannya dalam meter (kg/m^2) (World Health Organization, 2021a). IMT berkorelasi baik dengan persentase lemak tubuh, tetapi hubungan tersebut secara independen dipengaruhi oleh jenis kelamin, usia, dan ras, terutama Orang Asia Selatan yang bukti menunjukkan bahwa persentase lemak tubuh yang disesuaikan dengan IMT lebih besar daripada populasi lain (Purnell, 2018; Sweeting, 2007). Pengukuran IMT memiliki beberapa batasan inheren yaitu pengukuran tersebut bukan merupakan pengukuran langsung adipositas, dan oleh karena itu, beberapa pasien dengan BMI tinggi mungkin tidak memiliki kelebihan adipositas, tetapi memiliki massa tubuh tanpa lemak yang tinggi. Namun, pengukuran BMI telah berkorelasi cukup baik dengan adipositas dalam banyak penelitian di berbagai kelompok etnis (Peebles, 2008).

IMT dinyatakan sebagai metode paling sederhana untuk mendiagnosis obesitas. Menurut NHLBI, IMT dikategorikan ke dalam empat kelompok menurut titik potong Asia-Pasifik yaitu berat badan kurang ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan normal ($18,5\text{--}22,9 \text{ kg/m}^2$), kelebihan berat badan ($23\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$). Sebagai perbandingan, IMT juga dikategorikan menjadi empat kelompok menurut klasifikasi konvensional WHO yaitu berat badan kurang ($<18,5 \text{ kg/m}^2$), berat badan

kg/m^2), kelebihan berat badan ($25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$), dan obesitas I., 2017). Sedangkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak mengukur ai indeks status gizi dibandingkan dengan baku pertumbuhan



Tabel 1. Penentuan status gizi menurut kriteria waterlow dan CDC 2000

Status Gizi	BB/TB (% median)	IMT CDC 2000
Obesitas	> 120	Persentil $\geq$ 95
Overweight	> 110	Persentil 85-94
Normal	> 90	
Gizi kurang	70-90	
Gizi buruk	< 70	

Sumber: IDAI (2011)

Epidemiologi Obesitas Remaja

Tingkat kelebihan berat badan dan obesitas terus tumbuh pada orang dewasa dan anak-anak. Dari tahun 1975 hingga 2016, prevalensi anak-anak dan remaja yang kelebihan berat badan atau obesitas berusia 5-19 tahun meningkat lebih dari empat kali lipat dari 4% menjadi 18% secara global. Obesitas adalah salah satu sisi dari beban ganda kekurangan gizi, dan saat ini lebih banyak orang yang mengalami obesitas daripada kekurangan berat badan di setiap wilayah kecuali Afrika sub-Sahara dan Asia. Pernah dianggap sebagai masalah hanya di negara-negara berpenghasilan tinggi, kelebihan berat badan dan obesitas sekarang meningkat secara dramatis di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah, terutama di daerah perkotaan. Sebagian besar anak-anak yang kelebihan berat badan atau obesitas tinggal di negara berkembang, di mana tingkat peningkatannya lebih dari 30% lebih tinggi daripada negara maju (World Health Organization, 2021a).

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

1.2.2 Faktor Risiko Obesitas Remaja

Faktor risiko obesitas pada remaja dijelaskan sebagai berikut:

a. Asupan makanan

Asupan makanan yang berlebihan merupakan kontributor utama untuk perkembangan obesitas. Makanan cepat saji, makanan kemasan, lebih sedikit buah dan sayuran, dan tambahan gula merupakan kontributor utama kenaikan berat badan. Makanan olahan susu juga memiliki pengaruh protektif pada berat badan (Doubilet, 2008). Remaja yang mengonsumsi buah empat kali atau kurang per hari memiliki risiko obesitas sebesar 3,13 kali (Piryanı *et al.*, 2016).



secara langsung berkaitan dengan obesitas pada remaja awal. Remaja yang tidak banyak bergerak, dan perilaku aktivitas dipelajari, dan dapat memprediksi IMT yang lebih tinggi pada remaja laki-laki.

adalah penurunan aktivitas fisik dan efeknya kurang pada remaja perempuan (Sahoo *et al.*, 2015; M. Singh, Rajoura dan Honnakamble, 2019).

c. Perilaku menetap

Pola ketidakaktifan dan gaya hidup tidak sehat sering ditemukan pada masa remaja (Amisola dan Jacobson, 2003). Dua puluh lima persen dari jam bangun anak-anak dihabiskan untuk menonton televisi atau bermain video game, dimana peningkatan waktu menonton televisi berkorelasi dengan peningkatan IMT (Robinson *et al.*, 2003; Sahoo *et al.*, 2015). Remaja yang menonton televisi lebih dari 2 jam per hari meningkatkan risiko obesitas 8,86 kali (Pirayani *et al.*, 2016).

d. Genetika

Genetika merupakan salah satu faktor terbesar yang diteliti sebagai penyebab obesitas 25-40% IMT merupakan berasal dari gen yang diwariskan orang tua. Namun, kerentanan genetik perlu digabungkan dengan faktor lingkungan dan perilaku yang berkontribusi untuk mempengaruhi berat badan. Faktor genetik menyumbang kurang dari 5% kasus obesitas pada masa kanak-kanak (Sahoo *et al.*, 2015).

e. Faktor sosial ekonomi dan budaya

Faktor sosial budaya juga telah ditemukan untuk mempengaruhi perkembangan obesitas. Makanan sebagai hadiah, sebagai alat untuk mengontrol orang lain, dan sebagai bagian dari bersosialisasi. Penggunaan makanan ini dapat mendorong berkembangnya hubungan yang tidak sehat dengan makanan, sehingga meningkatkan risiko terjadinya obesitas (Sahoo *et al.*, 2015). Status sosial ekonomi tinggi meningkatkan risiko obesitas sebesar 4,77 kali pada remaja (Pirayani *et al.*, 2016).

f. Faktor keluarga

Faktor keluarga juga dikaitkan dengan peningkatan kasus obesitas. Jenis makanan yang tersedia di rumah dan preferensi makanan anggota keluarga dapat mempengaruhi makanan yang dimakan anak. Selain itu, waktu makan keluarga dapat mempengaruhi jenis makanan yang dikonsumsi dan jumlahnya. Kebiasaan keluarga, seperti tidak banyak bergerak atau aktif secara fisik, mempengaruhi anak. Penelitian telah menunjukkan bahwa memiliki ibu yang kelebihan berat badan dan tinggal di rumah dengan orang tua tunggal berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas pada masa kanak-kanak (Sahoo *et al.*, 2015).

g. Faktor psikologi

Remaja yang depresi dan cemas cenderung memiliki IMT yang lebih tinggi dalam kehidupan dewasanya daripada remaja yang tidak depresi (Sahoo *et al.*, 2015).

h. Faktor hormonal/fisiologis



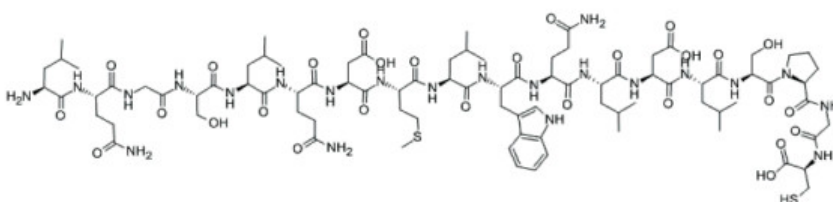
eks dikaitkan dengan perbedaan komposisi tubuh pada anak-Remaja (Shah *et al.*, 2020). Beberapa hormon merupakan sis obesitas. Leptin disekresikan dari adiposit dan membantu makanan dan pengeluaran energi, dan tingkat sirkulasi lemak tubuh dan IMT. Leptin secara aktif meningkat selama artal, bahkan sebelum munculnya hormon-hormon pubertas akan mempengaruhi inisiasi pubertas. Anak laki-laki memiliki

tingkat leptin yang lebih rendah daripada anak perempuan, dan penurunan pada anak laki-laki bertepatan dengan peningkatan kadar testosteron selama masa pubertas (Moran dan Phillip, 2003). Konsentrasi leptin yang lebih tinggi dalam sirkulasi, suatu hormon yang menekan nafsu makan dan meningkatkan penggunaan energi. Peningkatan kadar leptin serum merupakan fungsi dari massa lemak dan berbanding lurus dengan tingkat adipositas. Perbedaan jenis kelamin dalam kadar leptin juga telah diperiksa melalui penelitian yang menunjukkan pengaruh kuat hormon steroid seks pada ekspresi dan sekresi leptin pada tingkat adiposit. Misalnya, konsentrasi androgen yang lebih tinggi pada pria memiliki efek supresi yang bertanggung jawab atas konsentrasi serum leptin yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita. Penelitian lain telah mengidentifikasi gen yang berbeda atau subset gen yang berkontribusi pada variasi komposisi tubuh pada pria dan wanita, menunjukkan bahwa presentasi dimorfik seksual dari obesitas masa kanak-kanak juga dapat dijelaskan oleh perbedaan genetik (Shah *et al.*, 2020)

1.2.3 Leptin

Pengertian, Struktur dan Fungsi Leptin

Leptin (dari kata Yunani leptos, yang berarti "kurus") berasal dari gen *lep*, terletak pada kromosom 7, yang mentranskripsi 167 asam amino peptida dengan berat molekul 16kD. Leptin termasuk dalam keluarga sitokin heliks rantai panjang, yang meliputi faktor penghambat leukemia, faktor neurotropik silia (CNTF) dan hormon pertumbuhan manusia, berdasarkan struktur kristalnya (Münzberg, Morrison dan Pennington, 2014). Fitur struktural leptin dan reseptornya membantu mengkarakterisasi aktivitas terintegrasi leptin, yang mencakup aktivitas hormon endokrin dan sitokin yang memediasi imun. Sebagai hormon endokrin, leptin berfungsi sebagai pengatur penting dalam asupan makanan dan metabolisme basal. Sebagai sitokin, leptin berperan dalam homeostasis timus dan berkontribusi pada regulasi fungsi imun (Zhang *et al.*, 2005).



Gambar 1. Struktur leptin

Sumber: Münzberg, Morrison dan Pennington (2014)



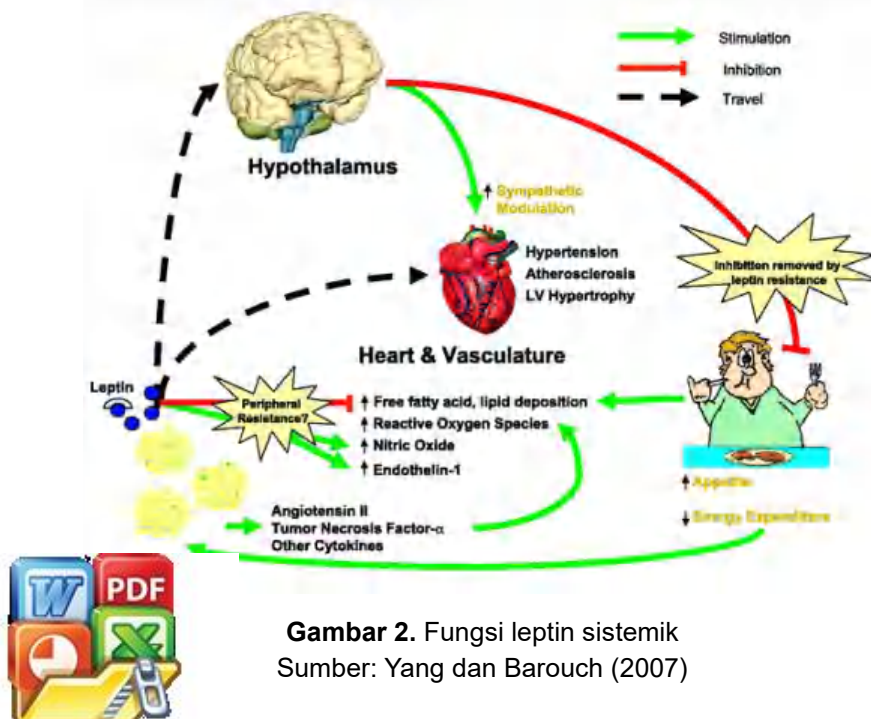
Obesitas dan Kadar Leptin

Leptin adalah hormon adipositas dan terkait erat dengan obesitas dan metabolisme (Zhu *et al.*, 2016). Leptin terutama disekresikan oleh adiposit. Pada tingkat 5 sampai 15 ng/mL pada subjek kurus. Ekspresinya akan berlebihan, insulin, glukokortikoid, endotoksin, dan sitokin

dan menurun dengan puasa, testosteron, hormon tiroid, dan paparan suhu dingin (Yang dan Barouch, 2007).

Leptin plasma umumnya sebanding dengan massa adiposa (Yang dan Barouch, 2007). Konsentrasi leptin berkorelasi terutama dengan jumlah lemak yang disimpan dalam sel dan berkorelasi positif dengan jumlah lemak tubuh dan indeks massa tubuh (Xi *et al.*, 2011). Peran fisiologis utama leptin adalah untuk berkomunikasi dengan sistem saraf pusat (SSP) kelimpahan simpanan energi yang tersedia dan untuk menahan asupan makanan dan menginduksi pengeluaran energi. Tidak adanya leptin menyebabkan peningkatan nafsu makan dan asupan makanan yang mengakibatkan obesitas morbid. Khususnya, hanya kasus yang jarang dari obesitas anak usia dini yang parah telah dikaitkan dengan defisiensi leptin. Sisa populasi obesitas biasanya mengalami peningkatan kadar leptin. Kegagalan leptin untuk menginduksi penurunan berat badan dalam kasus ini dianggap sebagai akibat dari resistensi leptin (Yang dan Barouch, 2007).

Selain mengurangi nafsu makan dan mengendalikan penambahan berat badan, leptin secara terpusat mengaktifkan sistem saraf simpatik. Ini secara signifikan meningkatkan konsentrasi norepinefrin dan epinefrin plasma melalui hipotalamus ventromedial. Sedangkan overstimulasi kronis leptin di hipotalamus menurunkan kemampuan leptin untuk mengatur nafsu makan, efek rangsang simpatis dipertahankan sebagai peningkatan tekanan arteri dan aktivitas saraf simpatik ginjal disajikan pada obesitas pada Gambar 2 (Yang dan Barouch, 2007).



Gambar 2. Fungsi leptin sistemik
Sumber: Yang dan Barouch (2007)

nia kronis mengganggu kerja metabolisme hormon yang sentral, meskipun aktivasi aliran simpatisnya dipertahankan.

Resistensi leptin sentral selektif menghasilkan obesitas dan efek buruk pada sistem kardiovaskular termasuk hipertensi, aterosklerosis, dan LVH. Meskipun leptin dapat melindungi terhadap deposisi lipid ektopik di jaringan nonadiposa, apakah efek ini dihilangkan karena resistensi leptin perifer (selektif) memerlukan pemeriksaan lebih lanjut (Yang dan Barouch, 2007).

Penelitian pada manusia menunjukkan bahwa leptin adalah sinyal perifer dari jaringan antara jaringan lemak dan sistem saraf pusat dan berpartisipasi dalam mekanisme penyesuaian homeostasis untuk mempertahankan keadaan stabil yang konstan dari massa lemak tubuh. Sinyal metabolisme dalam sistem reproduksi yang dapat menjaga stabilitas fungsi reproduksi. Kadar leptin memuncak sebelum awitan pubertas pada kedua jenis kelamin, menunjukkan peran spesifik leptin pada titik pubertas. Leptin adalah hormon protein dan sekresinya dapat dimodulasi oleh latar belakang genetik, tubuh kandungan lemak, jenis kelamin, dan diet (Xi *et al.*, 2011).

1.2.5 Gangguan Haid

Siklus Haid Normal

Haid didefinisikan sebagai pelepasan lapisan atas (yang disebut fungsional) lapisan rahim setelah fase luteal dari siklus ovarium. Haid adalah bagian normal dari kehidupan seorang wanita selama masa suburnya (Critchley *et al.*, 2020). Siklus haid adalah peristiwa fisiologis unik dalam sistem reproduksi wanita yang memungkinkan terjadinya kehamilan. Siklus haid pertama (menarkhe) biasanya terjadi antara usia 12 sampai 15 tahun; siklus ini berakhir sekitar usia 50 tahun, yaitu pada saat menopause. Siklus haid dihitung sebagai durasi dari hari pertama perdarahan hingga awal perdarahan berikutnya. Meskipun siklus haid rata-rata 28 hari, itu bisa sedikit lebih pendek atau lebih lama. Secara umum, siklus haid yang normal biasanya berlangsung antara 21 dan 35 hari. Siklus haid yang paling teratur pada wanita terjadi pada usia reproduksi (21 ± 35 tahun). Keteraturan siklus haid dianggap sebagai indikator kesehatan reproduksi wanita; perubahan dalam siklus haid memiliki alasan yang berbeda dan sering dikaitkan dengan disfungsi ovarium-tiroid dan sumbu hipofisis. Telah terbukti bahwa 87% wanita dengan siklus haid yang tidak teratur menderita sindrom ovarium polikistik (PCOS); siklus haid yang panjang atau oligomenore (>35 hari), sering terlihat pada wanita PCOS, sebagai akibat dari disfungsi ovarium dan resistensi insulin (Naz, Dovom dan Tehrani, 2020).

Pengertian Gangguan Haid

Gangguan haid adalah salah satu masalah utama yang dihadapi oleh wanita di seluruh dunia dan umumnya dianggap sebagai masalah kesehatan kecil. Ada



guan haid seperti oligomenore, hipomenore, menoragia, ire, sindrom pra haid (PMS), amenore, dan polimenore. y umum termasuk aliran deras (menorrhagia), sangat ringan t sering (polimenore), sangat jarang (oligomenore), dan nyeri e). Gangguan haid yang paling banyak terjadi pada remaja terus berlebihan, dismenore, dan sindrom prahaid (Sivadasan

Penjelasan beberapa gangguan haid diantaranya yaitu (Sivadasan *et al.*, 2014):

- a. Menoragia: periode haid yang berat dan berkepanjangan secara tidak normal pada interval yang teratur dikenal sebagai. Hal ini dapat terjadi karena pembekuan darah yang tidak normal, gangguan regulasi hormonal normal dari periode atau gangguan pada lapisan endometrium rahim.
- b. Amenore primer yaitu tidak ada menarkhe pada usia 16 tahun.
- c. Amenore sekunder yaitu tidak adanya haid selama 6 bulan.
- d. Hipomenore yaitu suatu kondisi di mana seseorang menderita pendarahan yang sangat sedikit selama periode haidnya.
- e. Oligomenorea adalah haid yang tidak teratur dimana periode haid yang terjadi pada interval lebih dari 35 hari, dengan hanya empat sampai sembilan periode dalam setahun. Durasi kondisi tersebut dapat bervariasi.
- f. Dismenore didefinisikan sebagai nyeri panggul yang berhubungan langsung dengan haid, dan berhubungan dengan gejala mulai dari sakit kepala dan nyeri punggung hingga mual, muntah dan diare.
- g. PMS didefinisikan sebagai perubahan perilaku kognitif fisik atau siklus moral dengan gejala seperti jerawat, nyeri, edema tungkai, kelelahan, perut kembung, nyeri payudara, insomnia, kemarahan dan kemurungan.

1.2.6 Hubungan Leptin dan Obesitas serta Gangguan Haid

Wanita gemuk berkaitan dengan hasil reproduksi yang buruk, seperti anovulasi atau penurunan tingkat konsepsi. Hal ini berhubungan antara resistensi insulin perifer dan hiperandrogenisme fungsional dan hiperestrogenisme, penyebab utama anovulasi dan berkurangnya penerimaan endometrium. Studi pada tikus telah menunjukkan bagaimana hiperinsulinemia dan diabetes terkait obesitas dapat menyebabkan keterlambatan pematangan oosit pada folikel praovulasi dan apoptosis pada sel granulosa (GC). Selain itu, ovarium wanita obesitas terbukti memiliki kadar androstenedion dan testosteron yang tinggi yang bertanggung jawab untuk atresia folikel prematur. Oleh karena itu, ketidakseimbangan endokrin yang diamati pada ibu obesitas mempengaruhi secara langsung kolam folikel, mengurangi jumlah folikel primordial dan mengganggu kesuburan (Wolodko *et al.*, 2021).

Penelitian pada ibu obesitas menunjukkan bahwa akumulasi lipid dalam oosit dan sel GC atau sel kumulus (CC) di sekitarnya terbukti memuncak dengan lipotoksitas dan peradangan, apoptosis GC, stres retikulum endoplasma (EnR) di kompleks kumulus-oosit (COC), dan disfungsi mitokondria oosit. Obesitas ibu



perubahan lingkungan sitokin lokal dan pensinyalan mediator pematangan, steroidogenesis, dan ovulasi. Pada akhirnya, semuanya sama-sama terganggu, dengan pematangan meiosis yang abnormal, mitokondria yang abnormal, dan stres oksidatif (Hou *et al.*, 2016;

an yang menggambarkan peran leptin dalam reproduksi komprehensif, menunjukkan peran kunci leptin dalam interaksi

kompleks antara status gizi dan sistem reproduksi. Hubungan antara leptin dan reproduksi pertama kali dijelaskan dengan mengamati gen ob/ob tikus betina yang kekurangan mengalami obesitas dan mandul. Manusia dengan defisiensi leptin bawaan juga mengalami obesitas dan infertil dan menunjukkan kegagalan dalam perkembangan pubertas karena hipogonadisme hipogonadotropik. Obesitas dan kekurangan gizi ditemukan mempengaruhi kesuburan pada manusia. Selanjutnya, peran leptin tindakan permisif untuk pubertas baik pada anak perempuan dan anak laki-laki dengan obesitas, khususnya dengan mempengaruhi sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (Salem, 2021).

Leptin memiliki peran dalam fisiologi reproduksi wanita khususnya, karena menunjukkan perbedaan terkait gender saat lahir, yang bertahan sepanjang hidup dengan tingkat sirkulasi dua hingga tiga kali lebih tinggi pada wanita daripada pria (Pérez-Pérez *et al.*, 2015). Serum leptin pada wanita dengan amenore hipotalamus lebih rendah daripada wanita kontrol yang sehat, dan pemberian leptin mengembalikan siklus haid dan kesuburan (Chou *et al.*, 2011). Keterlibatan leptin dalam perkembangan beberapa penyakit terkait kehamilan seperti diabetes gestasional mengarah untuk pengembangan hipotesis leptin sebagai pemain penting dalam sistem reproduksi wanita melalui efek stimulasi pada sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (Chehab, 2014).

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kadar leptin lebih tinggi terdapat pada kelompok infertil dibandingkan kelompok fertil (Kumari *et al.*, 2017). Pada manusia, reseptor leptin terdapat pada folikel pra-ovulasi, sel teka ovarium, sel granulosa dan oosit. Folikel pra-ovulasi menghasilkan estradiol melalui interaksi parakrin antara sel teka dan sel granulosa. Untuk steroidogenesis ini, produksi estradiol oleh sel granulosa dirangsang oleh FSH dan Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) dan LH bekerja pada sel teka yang memproduksi androgen. Estrogen yang disintesis oleh sel granulosa berasal dari aksi aromatase pada androgen. Kadar leptin yang rendah merangsang aktivitas aromatase dan selanjutnya sintesis estradiol oleh sel granulosa. Tindakan ini juga diperkuat oleh FSH dan/atau IGF-1. Ekspresi dan aktivitas aromatase maksimal pada konsentrasi leptin yang rendah, dan menurun ketika kadar leptin lebih tinggi. Konsentrasi leptin 50 ng/ml menyebabkan penghambatan sintesis estradiol oleh sel granulosa dan menghambat efek positif IGF-1 pada sintesis androstenedion oleh sel teka. Leptin mempengaruhi ekspresi dan aksi hormon anti-Mullerian (AMH), suatu hormon yang disekresikan oleh pertumbuhan folikel pra-antral dan folikel kecil antral. Leptin menekan ekspresi mRNA reseptor AMH dan AMH dalam sel granulosa lutein pada wanita yang menjalani IVF (Catteau *et al.*, 2016).



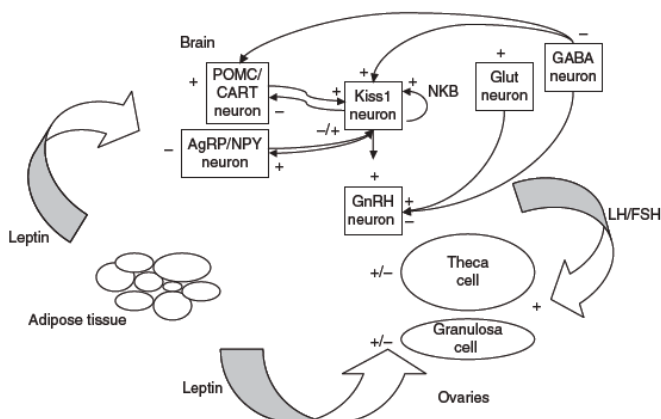
'COS, yang merupakan gangguan endokrin dan metabolik yang berkaitan dengan resistensi insulin dan adipositas visceral, penting jaringan adiposa dalam infertilitas disovulasi ini. dijelaskan oleh sekresi beberapa mediator oleh adiposit, seperti intensifikasi resistensi insulin. Penelitian yang menyelidiki profil adiposa pada wanita gemuk yang tidak sehat dengan atau tanpa perbedaan dalam profil ekspresi gen antara kedua kelompok,

terutama dalam ekspresi gen yang mengkode komponen tertentu dari mekanisme fisiopatologis seperti resistensi insulin. Interaksi antara obesitas dan PCOS menggabungkan hiperandrogenisme dengan perkembangan adipositas perut yang menginduksi resistensi insulin (Catteau *et al.*, 2016).

Leptin dianggap sebagai penghubung antara penyimpanan lemak tubuh dan sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad. Banyak penelitian pada manusia dan hewan menunjukkan bahwa leptin juga terlibat dalam fisiologi pubertas, siklus haid, menopause, kehamilan, dan laktasi (Chehab, 2014). Namun, peran leptin selama siklus haid menunjukkan beberapa kontroversi. Selain itu, mekanisme yang menjelaskan pengaruh obesitas terhadap kadar leptin selama siklus haid perlu dikaji dan dianalisis lebih lanjut. Sebagian besar penelitian yang mengevaluasi leptin pada wanita dengan berat badan normal dan haid secara teratur menunjukkan variasi yang signifikan selama siklus haid (Salem, 2021).

Pola variasi leptin selama siklus haid hampir serupa di antara semua penelitian. Leptin menunjukkan konsentrasi yang tinggi selama fase praovulasi dan luteal jika dibandingkan dengan fase folikular dengan peningkatan yang stabil mulai dari fase folikular hingga fase ovulasi dan mencapai puncaknya selama fase luteal. Adanya variasi leptin pada wanita gemuk menunjukkan faktor selain adipositas yang terlibat dalam variasi leptin selama haid. Pembentukan korpus luteum selama fase luteinisasi dapat menjadi kemungkinan penyebab peningkatan leptin, dan korpus luteum telah ditemukan memproduksi leptin pada model manusia (Zendron *et al.*, 2014). Dukungan lebih lanjut datang dari membandingkan siklus ovulasi dan anovulasi; penurunan konsentrasi leptin ditemukan selama siklus anovulasi yaitu, leptin menghasilkan peran pengaturan pada siklus haid yang dilakukan pada sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad baik secara langsung maupun tidak langsung. Karena neuron GnRH tidak memiliki reseptor leptin, aksi leptin pada sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad ditemukan diperantarai melalui neuron perantara (Chehab, 2014). Neuron perantara terhubung ke neuron GnRH di hipotalamus dan mengontrol sekresi GnRH melalui pelepasan neuropeptida, seperti proopiomelanocortin (POMC), neuropeptida Y (NPY), dan kisspeptin. Selain itu, leptin dapat menginduksi sekresi LH langsung dari hipofisis anterior (Salem, 2021).



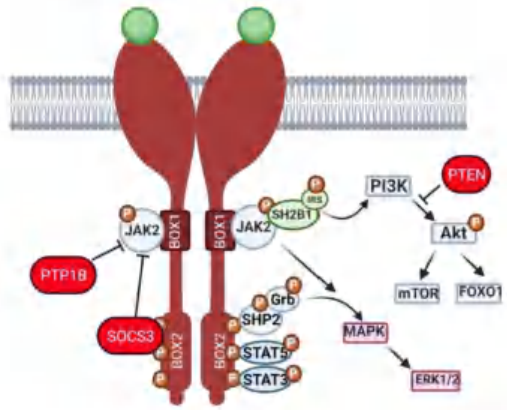


Gambar 3. Ilustrasi skema interaksi leptin dengan sumbu

Sumber: Chou dan Mantzoros (2014)

Leptin merangsang neuron POMC/CART dan Glut dan menghambat neuron AgRP/NPY dan GABA untuk memodulasi reproduksi secara terpusat. Di ovarium, leptin dapat memiliki efek yang berbeda tergantung pada status metabolisme. Leptin akhirnya muncul sebagai kandidat utama yang menghubungkan jaringan adiposa, ketersediaan energi, dan fungsi reproduksi. Leptin adalah hormon yang diproduksi terutama di jaringan adiposa, dan konsentrasi leptin berbanding lurus dengan jumlah lemak tubuh. Wanita dengan amenore hipotalamus (HA), yang merupakan keadaan kekurangan energi kronis dari pengeluaran energi yang berlebihan, stres, dan/atau asupan nutrisi yang tidak mencukupi, juga mengalami hipoleptinemia. HA ditandai dengan disfungsi sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG), yang menyebabkan anovulasi dan penghentian siklus haid tanpa adanya penyakit organik. Pengobatan dengan leptin telah ditemukan untuk mengembalikan fungsi reproduksi pada wanita tersebut. Pada spektrum yang berlawanan, hiperleptinemia terlihat pada obesitas berperan dalam hipogonadisme dan subfertilitas karena perkembangan resistensi leptin, mirip dengan resistensi insulin. Dengan demikian, efek regulasi leptin pada fungsi reproduksi berbentuk U, dengan peran protektif pada konsentrasi rendah dan patologi pada konsentrasi tinggi (Chou dan Mantzoros, 2014).





Gambar 4. Representasi skema kaskade jalur pensinyalan leptin
Sumber: Wołodko et al. (2021)

Leptin dianggap sebagai denominator umum antara fungsi ovarium dan obesitas. Selama perkembangan obesitas, jaringan adiposa yang terus tumbuh mengeluarkan leptin dalam jumlah besar, yang menyebabkan ketidakseimbangan hormonal sistemik. Leptin terutama dikenal untuk mengatur nafsu makan di tingkat pusat. Selain memodulasi pelepasan gonadotropin releasing hormone (GnRH) aktivitas neuron dan gonadotropin. Meskipun demikian, leptin juga merupakan modulator penting dari fungsi ovarium. Isoform reseptor panjang dan pendek leptin terdeteksi di sebagian besar tipe sel di ovarium murine, terutama di oosit. Demikian juga, kedua isoform reseptor leptin (ObR) sebelumnya terdeteksi pada GC manusia dan sel teka (TC) juga reseptor larut leptin dan leptin terdeteksi dalam cairan folikel manusia. Dengan demikian, representasi berat komponen pensinyalan leptin di ovarium membuat organ sangat rentan terhadap hiperleptinemia sistemik yang diamati pada ibu gemuk. Ketika sinyal leptin melalui isoform panjang reseptor membrannya, reseptor leptin b (ObRb), kaskade kanonik mengaktifkan Janus kinase (JAK)/transduser sinyal dan penggerak transkripsi (STAT) pensinyalan. Sebaliknya, sinyal nonkanonik menghasilkan substrat reseptor insulin (IRS)/phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal regulated kinase (ERK) aktivasi jalur pensinyalan (Gambar 4) (Wołodko et al., 2021).

Setelah mengikat ObRb dimer, leptin awalnya memediasi fosforilasi JAK2 dengan transfer lebih lanjut dari gugus fosfat ke tiga tirosin dalam BOX2 dari ObRb.



SH2 yang mengandung protein tirosin fosfatase (SHP-2) dapat mengikat adaptor Grb-2 dan mengaktifkan ERK1/2 hilir; (ii) fosforilasi; dan/atau (iii) STAT3 dapat difosforilasi (Gambar1). Secara nonkanonik dapat mengatur komponen kaskade setelah aktivasi ObRb, IRS dapat difosforilasi oleh JAK2 dengan berikutnya. Akibatnya, phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate dengan aktivasi lebih lanjut dari serin/treonin kinase yang

bergantung pada PIP3, seperti kinase yang bergantung pada fosfoinositida (PDK) 1,2, aktivator Akt yang dilestarikan, yang pada gilirannya mengatur pensinyalan hilir. Berkenaan dengan pensinyalan ERK, leptin dapat mengaktifkan jalur MAPK terutama melalui dua cara yang berbeda: (i) pertama, setelah fosforilasi ObRb tirosin 985 oleh JAK2, SHP-2 direkrut dan mengikat Grb-2, menghasilkan aktivasi ERK.; atau (ii) kedua, isoform pendek ObR, yang hanya memiliki BOX1 dalam domain reseptor dan tidak memiliki situs tirosin, juga dapat mengaktifkan kompleks SHP-2 dan Grb-2 melalui JAK2, diikuti oleh mitogen-activated protein kinase kinase (MEK) 1 dan fosforilasi hilir ERK1/2. Terlepas dari efeknya pada aktivasi ERK, leptin juga dapat berinteraksi dengan protein kinase C (PKC) dan selanjutnya mengaktifkan ERK, memainkan efek stimulasi dan penghambatan pada PKC (Wołodko *et al.*, 2021).

1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas dapat di rumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: Apakah terdapat hubungan kadar leptin dengan gangguan haid pada remaja obesitas?

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar leptin dengan gangguan haid pada remaja obesitas.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui proporsi gangguan haid pada remaja obesitas.
2. Mengetahui rerata kadar leptin dengan gangguan haid pada remaja obesitas.
3. Mengetahui rerata kadar leptin dengan tanpa gangguan haid pada remaja obesitas.
4. Membandingkan rerata kadar leptin dengan gangguan haid dan tanpa gangguan haid pada remaja obesitas.
5. Membandingkan rerata kadar leptin dengan jenis gangguan haid pada remaja obesitas.

1.5 Manfaat penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah kadar leptin pada remaja obesitas dengan id.
2. Sebagai dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai kadar leptin dengan gangguan haid pada remaja obesitas.



1.5.2 Manfaat aplikasi

Kadar leptin berpotensi sebagai prediktor gangguan haid pada remaja obesitas.



Optimized using
trial version
www.balesio.com

BAB II

METODE PENELITIAN

2.1 Desain Penelitian

Desain penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain cross-sectional untuk menguji hubungan kadar leptin dengan gangguan haid dan tanpa gangguan haid sebagai kontrol pada remaja obesitas.

2.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan pada 8 SMA Wilayah Kota Makassar yaitu MA Muallimin Makassar, SMA Muhammadiyah 6 Makassar, SMK Muhammadiyah 3 Makassar, SMA Muhammadiyah 2 Makassar, SMK Ma'arif Makassar, SMK Muhammadiyah 2 Bontoala Makassar, SMA Muhammadiyah 5 Makassar dan SMA Negeri 4 Makassar. Penelitian dilakukan pada 1 Mei 2023 sampai 31 Juli 2023.

2.3 Populasi Penelitian

Populasi penelitian ini adalah perempuan yang berusia antara 14-18 tahun dengan obesitas.

2.4 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah remaja Perempuan di 8 SMA Wilayah Kota Makassar yang memenuhi kriteria sampel. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu semua anggota populasi yang datang di tempat penelitian yang memenuhi syarat inklusi diambil sebagai sampel sampai jumlah sampel terpenuhi. Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$ = Nilai distribusi normal pada α tertentu, untuk $\alpha = 0,05$ maka

$Z = 1,96$

$Z_{1-\beta}$ = Nilai distribusi normal pada β tertentu, untuk $\beta = 0,10$ maka

$Z = 1,28$

... rata leptin dengan gangguan haid = 33,52 (Stylianou *et al.*,

... rata leptin tidak dengan gangguan haid = 16,37 (Stylianou *et al.*,

... riasi = 22



Berdasarkan rumus diatas, maka perhitungan sampel penelitian ini yaitu:

$$n = \frac{2(1,96 + 1,28)^2(22)^2}{(33,52 - 16,37)^2} = 34,55 \text{ (dibulatkan menjadi 35)}$$

Hasil perhitungan sampel penelitian diperoleh sampel minimum tiap kelompok sebesar 35 orang, maka jumlah seluruh jumlah sampel minimal sebesar 70 orang.

2.5 Kriteria Inklusi dan Ekslusi

Kriteria Inklusi :

1. Jenis kelamin perempuan
2. Usia 14-18 tahun
3. Status gizi obesitas (IMT CDC 2000): $\geq$ Persentil 95
4. Telah menarke minimal 2 tahun, baik dengan gangguan haid maupun tanpa gangguan haid
5. Bersedia menjadi peserta penelitian dengan menandatangani surat persetujuan atas dasar kesukarelaan

Kriteria Ekslusi:

- a. Hamil
- b. Penderita diabetes mellitus
- c. Mengonsumsi obat-obatan anti obesitas dan hormonal

2.6 Instrumen dan Cara Kerja Penelitian

2.6.1 Alokasi Subjek

Subjek adalah remaja perempuan yang memenuhi kriteria inklusi berdasarkan hasil skrining dan yang bersedia ikut penelitian.

2.6.2 Cara Penelitian

- a. Persiapan mengikuti penelitian

Peneliti memberikan *informed consent* dan penjelasan terhadap remaja yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia untuk dijadikan subjek penelitian

- b. Pengambilan data

Pengisian formulir penelitian dan data tambahan tentang demografi dan siklus haid. Kemudian dilakukan pengukuran tinggi badan dan berat badan untuk menghitung status gizi berdasarkan IMT. Pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar leptin.



an yang disiapkan adalah:

ersetujuan Penelitian

penelitian

ic

vaculab plain 3ml

lkohol

- f. Plester
 - g. Tourniquet
 - h. Alat bioelectric impedance analysis
 - i. Pita ukur
 - j. ELISA kit
- d. Pelaksanaan
- 1) Pengumpulan data gangguan haid
Data dikumpulkan dengan melakukan wawancara dan mengisi formulir penelitian.
 - 2) Pengukuran berat badan
Pengukuran berat badan menggunakan metode bioelectric impedance analysis (BIA) dengan alat OMRON HBF-358-BW, tingkat akurasi 0,1 kg. Subjek penelitian diperkenankan mengenakan pakaian dalam dan satu lapis baju luar dari bahan katun. Alas kaki dan semua perhiasan dilepas.
 - 3) Pengukuran tinggi badan
Pengukuran tinggi badan (cm) dilakukan menggunakan pita ukur dengan akurasi 0,1 cm. Ukuran cm dalam pita ukur disalin ke dinding, subjek penelitian berdiri tegak, kedua tangan disisi badan, kepala memandang lurus ke depan, pembatas tinggi badan, menggunakan penggaris, menyentuh kulit puncak kepala.
 - 4) Pengukuran status gizi
Status gizi diukur berdasarkan indeks massa tubuh (IMT) dengan rumus yaitu

$$IMT = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{(\text{Tinggi badan (m)})^2}$$
 - 5) Pengukuran kadar leptin
arah vena diambil dari fossa antecubital sebanyak 3 ml. Serum dipisahkan dalam waktu < 2 jam setelah pengambilan darah selanjutnya disimpan dalam suhu -20°C. Analisa menggunakan Quantikine® ELISA, Human Leptin Immunoassay, Catalog Number DLP00, R&D Systems.

2.7 Definisi Operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur
	klasifikasi	Pengukuran status gizi	Kategorik
	kelebihan	dengan grafik IMT	1. Ya
	berdasarkan	berdasarkan umur CDC	2. Tidak
	gizi dengan	2000, jika hasil	
	ukuran	menunjukkan persentil	
	antropometri		

Leptin	Kadar leptin dalam plasma	≥ 95 maka termasuk obesitas (IDAI 2011) Pemeriksaan laboratorium menggunakan sampel darah dengan Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)	Rasio Dalam satuan ng/ml
Gangguan haid	Gangguan siklus haid: Interval haid yang berlangsung kurang dari 21 hari disebut polimenore, interval haid lebih dari 35 hari disebut oligomenore, dan amenore adalah tidak adanya haid selama minimal 3 bulan berturut-turut. Gangguan volume haid: bila kehilangan darah <5 ml atau bercak disebut hipomenorea, kehilangan darah >80 ml disebut hipermenorea.	Kuesioner	Kategorik 1. Ya 2. Tidak
Remaja	Masa kehidupan antara pubertas dan kematangan psikofisik antara 14-18 tahun (WHO, 2021)	Kuesioner	Numerik Usia (dalam tahun)
IMT	Indeks massa tubuh yang dihitung dengan membandingkan berat badan dengan kuadrat tinggi badan	Pengukuran tinggi badan dan berat badan, kemudian dimasukkan dalam rumus BB/TB^2 (kg/m^2)	Kategorik 1. $< 30 kg/m^2$ 2. $\geq 30 kg/m^2$
	remaja saat ini kali haid	Kuesioner	Kategorik 1. < 12 tahun 2. ≥ 12 tahun
	si haid saat ini dilakukan	Kuesioner	Kategorik 1. < 4 tahun

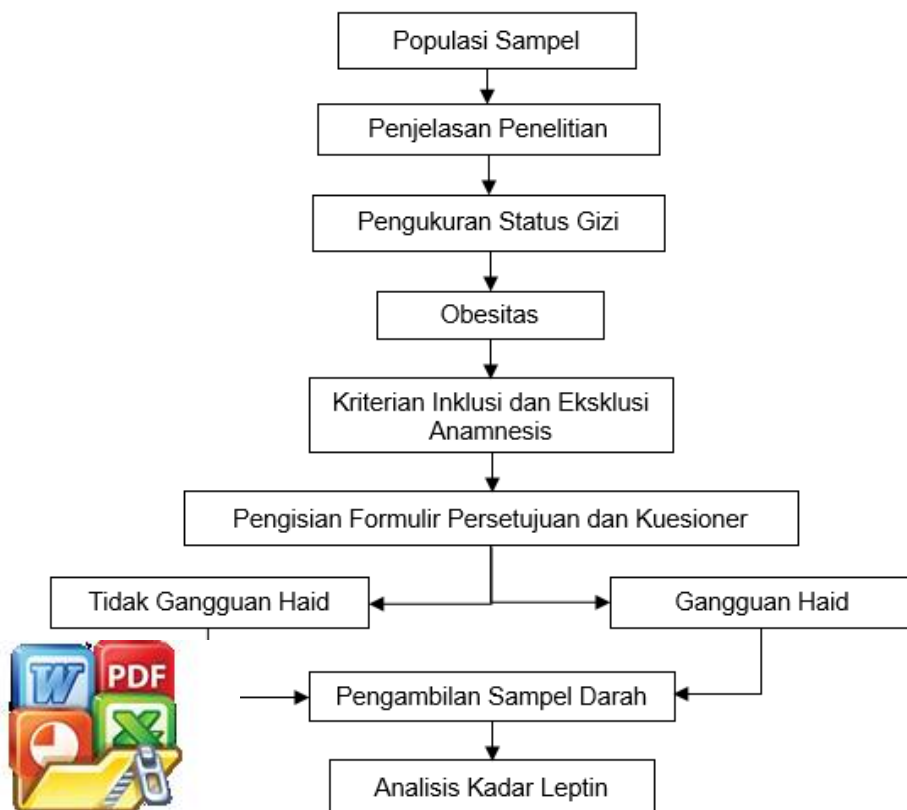


minimal 2 tahun setelah
menarkhe

2. ≥ 4 tahun

2.8 Alur Penelitian

1. Subjek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi.
2. Populasi sampel diberikan penjelasan mengenai penelitian dan meminta persetujuan untuk dilakukan pengukuran berat badan dan tinggi badan untuk menilai status gizi.
3. Subjek yang termasuk dalam status gizi obesitas dan memenuhi kriteria inklusi melakukan pengisian formulir persetujuan sebagai subjek penelitian dan mengisi kuesioner.
4. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok yaitu gangguan haid dan tanpa gangguan haid.
5. Kemudian dilakukan pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan kadar leptin dalam darah.
6. Setelah data terkumpul maka dicatat dan disatukan di formulir penelitian untuk dilakukan tabulasi data.



Gambar 5. Alur penelitian

2.9 Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dengan analisis berikut:

1. Analisis univariat

Analisis univariat dilakukan dengan menghitung persentase atau proporsi kejadian gangguan haid. Analisis univariat juga dilakukan dengan menghitung rata-rata kadar leptin serum.

2. Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menguji hubungan dua variabel. Analisis data dengan skala kategorik dilakukan uji Chi Square. Untuk uji perbandingan dua kelompok sampel dengan data tidak normal menggunakan uji Mann Whitney. Dan uji Kruskal Wallis dilakukan untuk membandingkan lebih dari dua kelompok sampel dengan data tidak normal pada tingkat kepercayaan 5%.

2.10 Izin Penelitian dan *Ethical Clearance*

Penelitian ini telah mendapatkan *Ethical Clearance* dari Komite Etik Penelitian Universitas Hasanuddin Makassar Nomor: 198/UN4.6.4.5.31/ PP36/ 2023. Subjek penelitian telah diberi penjelasan tentang tujuan, manfaat, prosedur penelitian, tidak memberi kerugian pada subjek penelitian, identitas subjek penelitian telah dirahasiakan dan tidak dipublikasikan tanpa seijin subjek penelitian. Persetujuan subjek penelitian telah diberikan dalam bentuk *informed consent* tertulis.

2.11 Biaya Penelitian

Biaya penelitian dan pemeriksaan ditanggung oleh peneliti sendiri dan tidak dibebankan kepada subjek penelitian.

2.12 Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Nurul Fajri Syamsuri
Pembantu Pelaksana	: Guru SMA setempat
Pembimbing Utama	: Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp.FER
Pembimbing Kedua	: Dr. dr. Samrichard Rambulangi, Sp.OG, Subsp.FER
Pembimbing Statistik	: Dr. dr. Samrichard Rambulangi, Sp.OG, Subsp.FER

