



OBESITAS DAN KESEHATAN REPRODUKSI WANITA

Sugiharto[✉]

Jurusan Ilmu Keolahragaan, Fakultas Ilmu Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel

Sejarah Artikel:

Diterima 5 Maret 2009
Disetujui 9 April 2009
Dipublikasikan Juli 2009

Keywords:

Health
Obesity
Women's reproductive health

Abstrak

Angka kegemukan terus meningkat dari tahun ke tahun, tidak hanya di Amerika dan negara Eropa, tetapi juga di Indonesia. Laporan WHO tahun 2003 menyebutkan, di dunia lebih dari 300 juta orang dewasa menderita kegemukan. Di Amerika 280.000 orang meninggal setiap tahunnya diakibatkan karena kegemukan. Di Jakarta diperkirakan 10 dari 100 orang penduduk menderita kegemukan. Obesitas 3 kali lebih banyak dijumpai pada wanita, keadaan ini disebabkan karena metabolisme pada wanita lebih rendah apalagi pada paska menopause. Paska menopause dimana sudah tidak ada ovulasi, sehingga sudah tidak ada fase luteal, merupakan salah satu alasan menurunnya metabolisme pada wanita. Obesitas mempengaruhi fungsi reproduksi wanita akibat adanya kadar leptin dan *insulin* yang tinggi. Kadar leptin yang tinggi mempengaruhi steroidogenesis di ovarium. Leptin menghambat kerja *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *insulin like growth factor-1* (IGF-I) di folikel, sehingga mengganggu sintesis estrogen di ovarium/folikel, tetapi tidak pada sintesis *progesterone*.

Abstract

Obesity rates continue to increase from year to year, not only in America and European countries, but also in Indonesia. WHO report 2003, in the world more than 300 million adults suffer from obesity. In the U.S. 280,000 peoples die every year caused by obesity. In Jakarta an estimated population 10 of 100 peoples suffering from obesity. Obesity is 3 times more prevalent in women, this situation is caused a lower metabolism in women especially in post-menopausal. Post-menopause is no ovulation, so there is no luteal phase, is one of the reasons for the decrease in women metabolism. Obesity affects female reproductive function due to leptin and insulin levels are high. High leptin levels affect steroidogenesis in ovarium. Leptin inhibits the work of follicle stimulating hormone (FSH) and insulin like growth factor-1 (IGF-I) in the follicle, thereby disrupting the synthesis of estrogen in the ovaries / follicles, but not the synthesis of progesterone.

© 2009 Universitas Negeri Semarang

[✉] Alamat korespondensi:
Gedung F1, Lantai 2, Kampus Sekaran, Gunungpati, Semarang, 50229
Email: sugihartoikorsmg@yahoo.co.id

Pendahuluan

Angka kegemukan terus meningkat dari tahun ke tahun, tidak hanya di Amerika dan negara Eropa, tetapi juga di Indonesia. Laporan WHO tahun 2003 menyebutkan, di dunia lebih dari 300 juta orang dewasa menderita kegemukan. Di Amerika 280.000 orang meninggal setiap tahunnya diakibatkan karena kegemukan. Di Jakarta diperkirakan 10 dari 100 orang penduduk menderita kegemukan (Waturangi, 2004).

Obesitas berasal dari bahasa latin yaitu *ob* adalah akibat dari sedang *esum* diartikan sebagai makan, jadi obesitas adalah akibat dari makan. Secara definisi obesitas adalah suatu keadaan dimana ditemukan adanya kelebihan lemak dalam tubuh (Ryan, 2007). Definisi operasional, obesitas, dan berat badan lebih dapat disamakan dengan indeks massa tubuh (IMT), suatu parameter yang mempunyai korelasi sangat erat dengan lemak dalam tubuh (Gottero *et al.*, 2004).

Obesitas mempunyai dampak yang sangat luas di bidang kesehatan. Angka kejadian hipertensi, penyakit jantung, osteoarthritis, keganasan endometrium, keganasan buah dada paska menopause dan masih banyak kelainan lain, akan sangat meningkat pada wanita dengan obesitas (Deeb *et al.*, 2003). Pada sisi lain obesitas sendiri merupakan hasil akhir dari beberapa faktor yang sangat luas, kompleks dan rumit. Bagaimana pusat nafsu makan dan kendali berat badan yang berada di otak/hipotalamus menjalin hubungan umpan balik dengan organ sasaran, belumlah jelas benar (Franks, 2006). Meskipun banyak peptida yang berperan pada pengaturan kebiasaan makan dan pengaturan energi, terakhir ini perhatian tercurah pada leptin. Leptin merupakan polipeptida yang dihasilkan oleh jaringan lemak, masuk peredaran darah, sampai ke otak dan berperan di otak untuk mengatur kebiasaan makan, keseimbangan energi, dan berat badan. Gene yang mengatur berat badan ini pada manusia dikenal sebagai gene *Lep*. Leptin akan mengakibatkan penurunan berat badan, karena leptin menekan neuropeptid Y (NPY) yang dihasilkan oleh hipotalamus. NPY ini merupakan polipeptida yang berperan merangsang nafsu makan.

Pada keadaan fisiologi terdapat hubung-

an timbal balik antara makanan yang masuk/kebutuhan energi, sel lemak (Leptin), hipotalamus (NPY), dan pankreas (*insulin*). Pada manusia masuknya makanan akan meningkatkan kadar leptin secara perlahan selaras dengan kadar *insulin*. Kenaikan kadar *insulin* bersama leptin memberikan umpan balik negatif terhadap NPY hipotalamus. *Insulin* merupakan salah satu pengatur obgene erta leptin yang dihasilkannya.

Pada manusia hampir semua penderita obesitas mempunyai kadar leptin yang tinggi, diduga akibat ekspresi gene leptin yang meningkat dan hanya sebagian kecil saja akibat adanya jaringan/sel lemak yang melimpah (sebagai penghasil leptin). Terdapat hipotesis bahwa obesitas merupakan akibat adanya resistensi terhadap leptin. Resistensi terhadap leptin ini mungkin akibat adanya gangguan transportasinya ke otak. Pendapat ini muncul karena adanya kenyataan bahwa pada obesitas kadar leptin di darah jauh lebih tinggi dibandingkan kadarnya di cairan otak, berbeda sekali dengan orang kurus (Telli *et al.*, 2002). Penelitian pada hewan coba (tikus) ikut memperkuat pendapat ini. Resistensi leptin ini hanya terjadi di perifer, tetapi kalau diberikan leptin langsung ke otak hewan coba, ternyata kerja leptin cukup baik. Sehingga kadar leptin yang tinggi di darah orang obesitas tidak diikuti dengan penekanan kadar NPY yang diproduksi di otak. Akibatnya meskipun terdapat kadar leptin yang tinggi di darah nafsu makan tetap saja tinggi. Masukkan makanan yang berlebih, akan merangsang sekresi *insulin* oleh pankreas. Selain masukan makanan yang berlebih, kenaikan kadar *insulin* pada penderita obesitas juga terjadi akibat kadar leptin yang tinggi itu sendiri. Pada penelitian dijumpai adanya kenyataan bahwa peningkatan mendadak kadar leptin pada seorang wanita akan menyebabkan hiperinsulin, tetapi hal ini ternyata tidak terjadi pada pria (Fernando & Ricardo, 2002).

Bagian Inti

Obesitas 3 kali lebih banyak dijumpai pada wanita, keadaan ini disebabkan karena metabolisme pada wanita lebih rendah apalagi paska menopause (Lake *et al.*, 1997). Paska

menopause dimana sudah tidak ada ovulasi, sehingga sudah tidak ada fase luteal, merupakan salah satu alasan menurunnya metabolisme pada wanita (Woods *et al.*, 2002).

Obesitas mempengaruhi fungsi reproduksi wanita akibat adanya kadar leptin dan *insulin* yang tinggi. Kadar leptin yang tinggi mempengaruhi steroidogenesis di ovarium. Leptin menghambat kerja *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *insulin like growth factor-1* (IGF-I) di folikel, sehingga mengganggu sintesis estrogen di ovarium/folikel, tetapi tidak pada sintesis *progesterone* (Telli *et al.*, 2002).

Sudah lama dikenal adanya keterkaitan yang jelas antara hiperinsulin dan hiperandrogen pada wanita anovulasi. Hiperinsulin dapat mengakibatkan hiperandrogen, dan sebaiknya hiperandrogen dapat mengakibatkan hiperinsulin (Woods *et al.*, 2002). Timbul pertanyaan pada kasus anovulasi mana yang muncul lebih dahulu, hiperinsulin terlebih dahulu ataukah hiperandrogen. Pemberian *gonadotropin releasing hormone analog* (GnRHa) untuk menekan gonadotropin, pada wanita anovulasi dapat menekan androgen, tetapi tidak memperbaiki hiperinsulin. Kenyataan ini sepertinya membuktikan bahwa hiperinsulin terjadi lebih dahulu baru diikuti terjadinya hiperandrogen. Terdapat hubungan yang selaras antara derajat hiperinsulin dengan hiperandrogen (Lake *et al.*, 1997). Pada resistensi *insulin*, dimana jumlah reseptor *insulin* menurun/tidak berfungsi (*blocked*), maka kadar *insulin* yang berlebih akan berikatan dengan reseptor *Insulin like Growth Factor-I* (IGF-I), yang mempunyai bentuk/struktur, sama dengan reseptor *insulin*. IGF-I bekerja memperkuat rangsangan *Luteinizing Hormon* (LH) terhadap sel teka ovarium untuk menghasilkan androgen. Pada manusia baik sel teka maupun sel granulosa ternyata mengandung IGF-II. Tetapi pada penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa baik IGF-I maupun IGF-II dapat berikatan/bekerja dengan reseptor IGF-I, yang mirip reseptor *insulin* (Gottero *et al.*, 2004).

Ovulasi merupakan kerja sama yang kompleks antara hipotalamus-pituitari-ovarium (aksis H-P-O). Hipotalamus mengeluarkan *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) secara pulsasi dalam rentang kritis baik frekuensi maupun amplitudonya. GnRH ini merangsang

pituitari untuk menghasilkan FSH dan LH. Selanjutnya peningkatan sekresi FSH dan LH ini akan merangsang ovarium, sehingga terjadilah folikulogenesis (berakhir dengan ovulasi) dan steroidogenesis (menghasilkan estrogen dan progesteron) (Linné, 2005). Pada awal siklus kadar estrogen yang rendah akan merangsang produksi dan sekresi gonadotropin (FSH dan LH). Kenaikan kadar FSH dan LH ini mengakibatkan pertumbuhan beberapa folikel primordial (folikuiogenesis), dan peningkatan sintesis estrogen (steroidogenesis) di dalam folikel. Folikel yang semakin membesar dan kadar estrogen yang semakin meningkat ini pada kurang lebih hari ke 5-7 siklus haid akan memberikan umpan balik negatif terhadap FSH tetapi tidak untuk LH. Penurunan kadar FSH pada hari ke 5-7 siklus ini mengakibatkan atresia beberapa folikel kecil, dan hanya tinggal satu folikel dominan yang tetap tumbuh. Pertumbuhan folikel dominan yang semakin membesar, akan diikuti kadar estrogen yang semakin tinggi pula. Kadar estrogen 200 pg/ml atau lebih, yang berlangsung lebih dari 50 jam akan memberikan umpan balik positif terhadap LH, dan terjadilah lonjakan LH pada akhir fase folikuler. Lonjakan LH ini akan mengakibatkan sintesis prostaglandin, sedikit kenaikan progesteron, yang kemudian diikuti dengan kenaikan/lonjakan FSH. Kenaikan kadar FSH, dan sedikit peningkatan progesteron, akan mengaktifkan enzim proteolitik. Aktifasi enzim proteolitik ini bersama prostaglandin, akan “memecahkan” dinding folikel dan terjadilah pelepasan oosit, keluar dari folikel, terjadilah ovulasi. Selain itu lonjakan LH pada akhir fase folikuler/ pertengahan siklus juga mengakibatkan rusaknya OMI (*oocyte maturation inhibitor*) suatu protein yang dihasilkan oleh sel granulosa. Rusaknya OMI akan menyebabkan oogenesis/meiosis yang selama fase folikuler terhenti berjalan kembali (meiosis II), sesaat menjelang ovulasi (Pasquali *et al.*, 2006).

Ovulasi akan terjadi bila: 1) Hipotalamus dan pituitari normal, menghasilkan GnRH dan FSH serta LH; 2) Hubungan umpan balik yang baku, estrogen rendah diawal siklus, dan estrogen tinggi pada pertengahan siklus; 3) Ovarium yang peka terhadap rangsangan gonadotropin. Gangguan ovulasi dapat terjadi bila ada kelainan pada sentral (hipotalamus atau pituitari),

hubungan umpan balik (estrogen rendah terus atau estrogen tinggi terus), atau kelainan pada ovarium (perifer).

OPK (ovarium polikistik) merupakan anovulasi kronik akibat adanya gangguan umpan balik dengan kadar estrogen yang selalu tinggi. Kadar estrogen yang selalu tinggi menyebabkan kadar FSH tidak pernah mencapai puncak, sehingga pertumbuhan folikel terhenti di tengah jalan tidak pernah diakhiri ovulasi. Pada akhirnya terjadi penumpukan folikel dengan penampang lebih kurang 8-70 mm dipermukaan ovarium (ovarium polikistik). Sebaliknya kadar estrogen yang selalu tinggi akan menyebabkan kadar LH yang tinggi terus (umpan balik positif). Kadar LH yang tinggi ini akan merangsang sel teka (ovarium) untuk menghasilkan androgen. Sehingga folikel bukannya di dalam lingkungan estrogen (yang penting untuk pertumbuhan folikel, tetapi justru dalam lingkungan androgen (folikel menjadi atresia). Sedangkan kadar estrogen di dalam darah perifer akan tinggi karena konversi androgen ke estrogen terjadi di jaringan lemak/otot. Penumpukan folikel di permukaan ovarium dan adanya penebalan sel teka/stroma akibat rangsangan LH yang terus menerus, menyebabkan adanya pembesaran ovarium. Secara anatomis tampak ovarium yang membesar dengan dinding yang tebal mengkilat/sklerotik.

Dampak klinik dari sindroma ovarium polikistik adalah 1) Infertilitas; 2) Gangguan haid, amenore, oligomenore ataupun perdarahan uterus disfungsi; 3) Keganasan endometrium dan mungkin keganasan buah dada; penyakit kardio vaskuler; 4) Gangguan metabolisme glukosa.

Gejala klinik OPK sangat bervariasi, mulai dari obesitas (50-60%), gangguan haid dapat amenore (50%), oligomenore, ataupun perdarahan (30%), infertilitas ataupun hirsutisme (akibat kadar testosterone tinggi). Howards (1997) menyebutkan bahwa ada hubungan antara kadar *insulin* dan gangguan siklus haid. Makin tinggi kadar serum *insulin*, makin tinggi pula kemungkinan terjadinya oligomenore/amenore. Juga semakin tinggi kadar *insulin*, semakin tebal stroma ovariumnya.

Selain perdarahan, anovulasi kronis ini juga dapat menyebabkan keganasan endometrium. Rangsangan estrogen, tanpa hambatan

progesterone dalam kurun waktu yang lama akan dapat menimbulkan keganasan endometrium dan mungkin keganasan buah dada. Kemungkinan terjadinya keganasan endometrium ini tidak tergantung pada umur wanita tetapi lebih bergantung pada lama rangsangan estrogen terjadi. Meskipun perdarahan uterus disfungsi (karena estrogen tinggi) ini terjadi pada wanita muda/ reproduksi maka bila berlangsung cukup lama kemungkinan terjadinya keganasan endometrium ini tetap harus dipikirkan. Risiko terjadinya keganasan endometrium pada wanita dengan anovulasi kronis ini meningkat 34 kali lipat. Sedangkan Risiko untuk terjadinya keganasan buah dada pada anovulasi kronis ini, masih ada silang pendapat. Terdapat penelitian yang menyimpulkan bahwa rangsangan estrogen dalam kurun waktu lama, pada anovulasi kronis diusia reproduksi akan memberikan Risiko 3-4 kali lipat untuk terjadinya keganasan buah dada paska menopause nantinya. Tetapi hasil pendapat ini tidak disokong oleh penelitian lainnya.

Gangguan haid merupakan Risiko logis dari anovulasi. Obesitas menyebabkan anovulasi karena: 1) Kadar SHBG menurun, sehingga seks steroid bebas meningkat; 2) Hiperinsulin (resistensi *insulin*), yang merangsang sel teka sehingga produksi androgen meningkat; 3) Hiperandrogen dan kadar estrogen perifer meningkat akibat adanya konversi androgen-estrogen di jaringan lemak/perifer.

Pengobatan yang diberikan haruslah memikirkan kelainan penyerta yang ada, seperti obesitas, hiperandrogen ataupun hiperinsulin yang ada. Terdapat dua masalah yang langsung menghubungkan antara SPOK ini dengan infertilitas. Masalah pertama adalah adanya oligoovulasi atau anovulasi. Masalah kedua adalah adanya kadar LH yang tinggi. makin tinggi kadar serum LH pada wanita OPK, maka makin tinggi pula kemungkinan terjadinya infertilitas. Terdapat penelitian yang melaporkan bahwa kadar serum LH yang tinggi selama fase folikuler akan menurunkan angka konsepsi dari 83% menjadi 60%, dan meningkatkan angka kejadian abortus dari 12% menjadi 65%. kadar LH yang selalu tinggi dari awal siklus, diduga akan mengganggu kerja OMI. Hal ini akan mengakibatkan kualitas oosit yang dihasilkannya menjadi kurang baik. Oleh kare-

nanya selain memikirkan penanganan kelainan penyerta yang ada, ada pula yang menganjurkan pemberian obat-obatan untuk menekan kadar LH ini sebelum diberikan induksi ovulasi.

Hiperinsulin dan (S)OPK dikaitkan pula dengan adanya peningkatan produksi/kadar *plasminogen activator inhibitor type 1* (PAI-1). Kenaikan kadar PAI-1 akan mengganggu proses fibrinolisis, yang diduga akan menyebabkan perubahan pada pembuluh darah, untuk selanjutnya hal ini akan mengakibatkan terjadinya PJK. Dhalgren (1992) mengikuti selama 15-20 tahun wanita SOPK dan mendapatkan 15% dari wanita ini pada akhirnya menderita diabetes mellitus (DM) dan 40% menderita hipertensi. di katakan bahwa hipertensi pada wanita SOPK ini pada umumnya tidak terjadi pada usia reproduksi tetapi terjadi pada usia yang lebih lanjut. Setelah menyingkirkan faktor umur dan merokok, Risiko PJK meningkat tiga kali lipat pada wanita dengan body mass index (BMI) 29 atau lebih.

Gangguan haid (*amenore* atau pendarahan) umumnya merupakan keluhan utama yang mendorong penderita obesitas/hiperinsulin ini datang ke klinik endokrinologi reproduksi, bukan obesitas itu sendiri. Sehingga diperlukan kepedulian yang tinggi mulai dari diagnosis adanya anovulasi, kelainan penyerta yang bersamanya (hiperandrogen, hiperinsulin/obesitas) sampai dampak jangka panjang yang mungkin bakal muncul.

Diagnosis hiperinsulin tidaklah mudah, terdapat harga yang saling berhimpit antara harga normal dan anovulasi dengan OPK. Oleh karenanya sangat beralasan bahwa ada yang berpendapat setiap wanita dengan kelebihan berat badan/obesitas, anovulasi dan OPK adalah hiperinsulin. Speroff (1999) memberikan pegangan praktis untuk diagnosis ditegakkan bila rasio gula darah puasa dibagi kadar *insulin* puasa, harganya kurang dari 4,5. Kemudian akan lebih baik bila diikuti dengan pemeriksaan gula darah 2 jam paska beban 75 g glukosa. normal bila harganya kurang dari 140 mg/dL, terganggu bila 140-199 mg/dL, dan non *insulin*-dependent diabetes mellitus (NIDDM) bila 200 mg/dL atau lebih.

Pendarahan uterus disfungsi merupakan dampak klinik lain dari OPK dan hiperinsulin. Anovulasi pada kasus ini terjadi akibat

kelainan hubungan umpan balik akibat kadar estrogen yang selalu tinggi. Pendarahan uterus disfungsi karena rangsangan estrogen tanpa hambatan progesteron ini dapat diperbaiki dengan pemberian progestagen 5-7 hari setiap bulannya atau pemberian pil kontrasepsi oral kombinasi dosis rendah. Progestagen yang diberikan secara klinik setiap bulan 5-7 hari pada 2 minggu kedua dari siklus haid akan mengubah endometrium dari fase poliferasi (karena estrogen endogen), menjadi fase sekresi. Sehingga pendarahan/haid yang terjadi merupakan pendarahan yang stabil cepat berhenti mirip haid ovulasi. Sedangkan pemberian pil kontrasepsi kombinasi yang diberikan sejak awal siklus, dapat menekan FSH dan LH dari awal siklus, sehingga menekan folikulogenesis dan steroidogenesis. Pemberian siklik preparat progestagen setiap bulan ternyata hanya memperbaiki pendarahan saja (pengaruhnya hanya pada endometrium), tetapi tidak banyak memperbaiki hiperandrogen yang ada. Padahal hiperandrogen kronis ini akan berpengaruh jelek pada metabolisme lemak. Hiperandrogen ini bisa ditekan dengan pil kontrasepsi oral dosis rendah. Dosis yang sangat rendah (kurang dari 50 mikrogram etinil estradiol) memungkinkan pemakaian kontrasepsi ini dalam jangka lama, baik pada usia lanjut maupun obesitas, karena pengaruhnya pada metabolisme glukosa sangat minimal. Preparat lain untuk menekan hiperandrogen adalah metformin. Seperti telah dijelaskan di atas pemerian metformin, sangat rasional untuk menekan hiperandrogen pada obesitas dan OPK ini, untuk mencegah terjadinya dampak negatif yang bakal timbul di belakang hari.

Penutup

Penatalaksanaan obesitas/ hiperinsulin dengan OPK ini tidaklah hanya terbatas pada masa/saat usia reproduksi saja, tetapi perlu dipikirkan untuk mengikutinya karena adanya dampak jangka panjang nantinya paska menopause. Sehingga secara menyeluruh tujuan pengobatan pada wanita dengan obesitas/ hiperinsulin dan OPK adalah menekan kadar androgen, induksi ovulasi (untuk infertilitas), menurunkan berat badan, menghindari ter-

jadinya PUD/keganasan endometrium, menekan hiperinsulin dan Risiko PJK. Penatalaksanaan yang paripurna, dan jangka panjang ini, membutuhkan kesadaran dan rencana perawatan yang jelas dari dokter yang merawat, dan kerja sama serta KIE (konseling, informasi, dan edukasi) yang baik dengan /terhadap penderita.

Daftar Pustaka

- Anonim.1999. *Polycystic Ovary syndrome*. In Mishell Daniel R. Jr. Atlas of Clinical Gynecology. Vol. III. Reproductive Endocrinology. Current Medicine, Inc. Philadelphia
- Deeb, M.E., Awwad, J., Yeretian, J.S. and Kaspar, G.S. 2003. Prevalence of Reproductive Tract Infections, Genital Prolapse, and Obesity in A Rural Community in Lebanon. *Bulletin of the World Health Organization*, 81: 639-645
- Fernando, O. and Ricardo, A. 2002. Insulin Resistance, Polycystic Ovary Syndrome, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Fertile Steril*, 77: 1095
- Franks. 2006. Symposium: Diet, Nutrition and Exercise in Reproduction Genetic and Environmental Origins of Obesity Relevant to Reproduction. *RBM online*, 12(5): 526-531
- Gotteroa, C., Broglia, F., Prodama, F., Destefanisa, S., Bellonec, S., Bensoa, A., Gaunab, C., Arvata, E., A.J. Van der lelyb and Ghigoa, E. 2004. Ghrelin: A Link between Eating Disorders, Obesity and Reproduction. *Nutritional Neuroscience*, 7 (5/6): 255-270
- Howards, J. 1997. *Polycystic Ovary Syndrome*. In Seibel Machele M. Infertility A Comprehensive Text. Ed. IInd Appleton & Lange, Connecticut
- Lake, JK., Power, C. and Cole, TJ. 1997. Women's Reproductive Health: The Role of Body Mass Index in Early and Adult Life. *International Journal of Obesity*, 21: 432-438
- Linné, Y. 2005. Effects of Obesity on Women's Reproduction and Complications During Pregnancy. *Obesity Reviews*, 5 (2005): 137-143
- Pasquali, R., Gambineri, A. and Pagotto, U. 2006. The Impact of Obesity on Reproduction in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113: 1148-1159
- Ryan, D. 2007. Obesity in women: A Life Cycle of Medical Risk. *International Journal of Obesity*, 31: S3-S7
- Speroff, L., Glass, R.H., Kase, N.G. 1999. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. *Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia*. 4: 201-246, 487-522, 575-594, 781-808
- Telli, M.H., Yildirim, M. and Noyan, V. 2002. Serum Leptin Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*, 77: 932
- Waturangi, D.E. 2004. *Apakah Kegemukan Menular*. Jurnal: Artikel Kompas, Volume: Senin, 4 Oktober
- Woods, K.S., Reyna, R. and Azziz, R. 2002. Effect of Oral Micronized Progesterone on Androgen Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril*. 77: 1125