



Hubungan Obesitas Menurut Pola Distribusi Lemak Tubuh dengan Kejadian Endometriosis

Amira Masiah Syahvira*, Eriana Melinawati, Yusuf Ari Mashuri

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Korespondensi : amiramasia@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Endometriosis merupakan salah satu gangguan ginekologis berkaitan hormon estrogen dan berkembang melalui mekanisme peradangan. Pola distribusi jaringan lemak memiliki kaitan dengan hormon estrogen dan peningkatan masa jaringan lemak dapat mempengaruhi sistem pertahanan tubuh. Penelitian ini bermaksud untuk mempelajari hubungan antara keberadaan jaringan lemak berlebih pada regio tertentu dengan endometriosis.

Metode: Studi observasi potong lintang dilakukan pada pasien tindakan pembedahan pada poli obstetri dan ginekologi RSUD Dr. Moewardi dan RS UNS. Sebanyak 87 pasien dibagi menjadi kelompok normal, obesitas sentral, dan obesitas perifer berdasarkan hasil pengukuran indikator antropometri serta dilakukan pendataan konfirmasi endometriosis menurut hasil lab patologi anatomi. Data kemudian dianalisis dengan menggunakan uji kai kuadrat Pearson.

Hasil: Subjek pada kelompok endometriosis berusia lebih muda dibandingkan kelompok non endometriosis ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan berat badan, tinggi badan, dan indeks massa tubuh diantara dua kelompok ($p > 0,05$). Dismenorrhea dibuktikan berhubungan dengan endometriosis ($p > 0,05$), namun hubungan tidak ditemukan antara endometriosis dengan infertilitas. Analisis statistik tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dengan kejadian endometriosis.

Kesimpulan: Obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh tidak berhubungan dengan kejadian endometriosis.

Kata Kunci: endometriosis; adipositas; obesitas; pola distribusi lemak

ABSTRACT

Introduction: Endometriosis is an estrogen-dependent gynecological disorder that develops through series of immunological mechanisms. Body fat distribution had been proven to be associated with estrogen hormone metabolism in females' body. This suggests the possibility of its association with endometriosis, taking account of the roles of general obesity itself in altering immune system and inflammatory responds of diseases. This study aims to observe possible association between obesity phenotype based on body fat distribution and endometriosis.

Methods: Cross-sectional observational study was conducted between the patients of obstetric and gynecology department in RSUD Dr. Moewardi and RS UNS that had gone gynecological surgery. Total of 87 samples were collected and labeled as normal, central obesity, and peripheral obesity based on their anthropometric measures. Diagnosis of endometriosis was obtained from pathology anatomy examination paper that confirmed the presence of extrauterine endometrial tissue. Association between variables were being analyzed with Perason's Chi Square statistic.

Results: Subjects of endometriosis groups were significantly younger than the non endometriosis groups ($p < 0,05$). Differences were not observed in body weigh, height, and body mass index between two groups ($p > 0,05$). Dismenorrhea, but not infertility, was proven to be associated with endometriosis. Statistical analysis showed no significant association between obesity based on body fat distribution and endometriosis.

Conclusion: Obesity based on body fat distribution is not associated with endometriosis.

Conclusion: obesity phenotype based on body fat distribution is not associated with endometriosis.

Keywords: endometriosis; adiposity; obesity; body fat distribution

PENDAHULUAN

Endometriosis merupakan salah satu contoh gangguan reproduksi pada wanita yang memiliki keterkaitan erat dengan infertilitas. Hal ini ditunjukkan dengan angka prevalensi endometriosis yang tinggi pada wanita infertil, yakni sebesar 5-50% (Shafrir, *et al.*, 2018). Timbulnya gejala yang menyerupai gangguan reproduksi lainnya dan keluhan yang sering muncul pada derajat lanjut menyebabkan penanganan pada pasien endometriosis dapat mengalami keterlambatan sehingga dapat berdampak pada kemampuan pasien untuk memiliki keturunan.

Proses tumbuhnya jaringan endometrial secara ektrauterin menyangkut adanya gangguan hormon dan proses inflamasi kronis disekitar lesi. Gangguan tersebut berupa adanya *estrogen-dominance* atau meningkatnya kadar estrogen sistemik maupun lokal dan resistensi terhadap hormon progesteron (Mori, *et al.*, 2019). Kedua fenomena tersebut, didukung dengan ketidakmampuan sistem imun tubuh untuk mengeliminasi lesi endometriosis memungkinkan tumbuhnya jaringan endometrium secara ektopik (Herington, *et al.*, 2011).

Keberadaan jaringan adiposa berlebih pada tubuh dalam keadaan obesitas telah dibuktikan memiliki hubungan dengan gangguan reproduksi, misalnya metaplasia pada organ reproduksi wanita (Onstad, *et al.*, 2016). Dalam kaitannya dengan endometriosis, wanita obesitas dibuktikan memiliki risiko lebih tinggi untuk menderita endometriosis (Hanina, *et al.*, 2018). Hal ini mungkin dapat terjadi dikarenakan adanya ‘surplus’ dalam metabolisme (*metabolic surplus*) pada tubuh obesitas yang memicu timbulnya kondisi inflamasi pada tubuh melalui mediasi jaringan lemak serta menyediakan lingkungan yang cocok bagi jaringan endometrium untuk tumbuh secara ektopik (Gregor dan Hotamisligil, 2011). Selain itu, jaringan adiposa atau jaringan lemak memiliki kemampuan unik sebagai jaringan yang dapat mensintesis estrogen secara ekstragonad, melalui perantara enzim aromatase (Bracht, *et al.*, 2019).

Menurut morfologi dan fisiologinya, jaringan lemak yang terletak secara ‘sentral’ pada tubuh (pada regio abdomen dan trunkal) dengan jaringan yang terletak di ‘perifer’ (pada ekstremitas, paha, gluteus dan dibawah kulit) memiliki cara kerja yang berbeda. Jaringan lemak sentral berhubungan dengan kondisi inflamasi derajat rendah presisten pada tubuh yang dapat menyebabkan kondisi kesehatan seperti resistensi insulin dan sindroma metabolik (Eaton dan Sethi, 2019). Jaringan lemak pada perifer memiliki kemampuan yang lebih baik dalam respon terhadap hormon estrogen dibandingkan jaringan lemak sentral, dimana hormon estrogen bekerja pada jaringan lemak untuk menghambat hipertrofi sel lemak dan memicu hiperplasia yang cenderung bertindak protektif terhadap efek samping yang dapat ditimbulkan jaringan lemak (Bracht, *et al.*, 2019).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mempelajari peranan obesitas sebagai faktor risiko endometriosis. Namun diantara penelitian tersebut hasil yang ditemukan bersifat kontroversial terhadap satu sama lain (Holdsworth-Carson, *et al.*, 2018; Shafrir, *et al.*, 2018; Tang, *et al.*, 2020). Dengan memperhatikan fenotipe obesitas berdasarkan pola distribusi lemak tubuh, diharapkan didapatkan pemahaman yang lebih baik terhadap kedudukan obesitas sebagai faktor risiko endometriosis. Hal ini dikarenakan perbedaan lokasi timbunan lemak berhubungan dengan metabolisme hormon estrogen, hormon yang memiliki penting dalam patogenesis endometriosis.

SUBJEK DAN METODE

Desain dan Lokasi Penelitian

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Tempat penelitian dilakukan di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi dan RS UNS. Kedua rumah sakit tersebut dipilih karena merupakan rumah sakit yang bekerja sama dengan FK UNS dalam pendidikan dan pelatihan serta berlokasi di Solo Raya. Penelitian dilakukan dalam rentang waktu bulan September 2021 hingga Februari 2022. Penelitian ini telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etik

Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Moewardi dalam Surat Kelaikan Etik Nomor 807/VIII/HREC/2021 tertanggal 3 September 2021

Populasi Penelitian

Populasi terjangkau penelitian merupakan pasien poliklinik atau rawat inap obstetri dan ginekologi RSUD dr. Moewardi dan RS UNS yang telah menjalani prosedur operatif pengangkatan massa pada periode 1 Januari 2020 hingga Agustus 2021. Sampel dipilih dari populasi target yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi melalui teknik pengambilan sampel non-random berupa *accidental sampling/convenience sampling*. Sampel diambil dari populasi terjangkau yang dinyatakan memenuhi kriteria penelitian. Adapun kriteria inklusi meliputi berusia 17-49 tahun, subjek berdomisili di daerah Solo Raya, dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi meliputi pasien mempunyai penyakit kronis yang belum dinyatakan sembuh, telah menjalani program penurunan berat badan selama 12 bulan terakhir, mengalami *eating disorder* atau menjalani diet dalam tiga bulan terakhir, memiliki riwayat penyakit diabetes melitus yang tidak terkontrol, subjek menggunakan obat hormonal dalam tiga bulan terakhir, subjek menjalani terapi dengan obat antiinflamasi dosis tinggi dalam tiga bulan terakhir, telah menjalani operasi sedot lemak daerah perut atau pantat.

Pengambilan Data

Data yang digunakan dalam penelitian berupa data sekunder dan data primer. Data sekunder dalam penelitian ini diperoleh melalui instrumen penelitian rekam medis. Dari rekam medis dapat diperoleh data identitas subjek penelitian, kejadian endometriosis, serta hasil pemeriksaan antropometri tinggi badan dan berat badan.

Pengumpulan data primer dalam penelitian diperuntukkan untuk memperoleh data yang tidak tercantum dalam rekam medis, diantaranya data panjang lingkaran pinggang dan panjang lingkaran pinggul. Pengambilan data secara langsung akan dilakukan peneliti pada subjek penelitian yang telah diketahui menderita obesitas berdasarkan rekam medis dan bersedia untuk dilakukan pengukuran. Subjek dengan data berat badan dan tinggi badan yang tidak lengkap pada data rekam medis serta memenuhi kriteria inklusi diluar obesitas, akan dihubungi dan dilakukan pendataan terhadap tinggi dan berat badan subjek.

Pengukuran lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul akan dilakukan melalui metode mengukur sendiri atau *self measurement* oleh subjek penelitian setelah subjek penelitian diberikan pengarahan melalui video dan pamflet berisi panduan cara pengukuran lingkaran pinggang dan lingkaran perut oleh peneliti. Video dan pamflet akan dibuat sendiri oleh peneliti merujuk pada panduan pengukuran yang dikembangkan oleh WHO. Penyediaan alat pengukuran akan dilakukan oleh peneliti kepada subjek yang berdomisili dalam lingkup radius lima kilometer dari RSUD Moewardi dan lima kilometer dari RS UNS. Untuk subjek dengan domisili di luar jangkauan tersebut, subjek yang tidak memiliki alat standar akan dipandu untuk melakukan pengukuran sendiri dengan tali rafia yang dimodifikasi sehingga bisa digunakan sebagai alat ukur panjang lingkaran pinggang dan pinggul.

Pengolahan Data

Subjek akan digolongkan menjadi kelompok endometriosis dan non endometriosis berdasarkan ada tidaknya jaringan endometrium ekstrasuterin yang tertera dalam hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi. Berdasarkan kategori obesitas menurut pola distribusi lemak, subjek penelitian akan dikategorikan sebagai normal ($IMT < 25 \text{ kg/m}^2$), obesitas sentral ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ dan $RLPP > 0,85$) dan obesitas perifer ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$ dan $RLPP \leq 0,85$).

Analisis data statistik akan dilakukan dengan menggunakan teknik analisis data secara univariat dan bivariat. Setiap hasil perhitungan statistik akan dinyatakan signifikan secara statistik bila nilai signifikansi (*p*) lebih dari 0,5. Data usia pasien, hasil pengukuran antropometri, dan kejadian endometriosis akan dianalisis secara deskriptif menggunakan analisis univariat untuk melihat pola

persebaran, presentase, dan karakteristik data. Data hasil pengukuran dalam bentuk numerik akan dilakukan uji homogenitas dan normalitas sebelum selanjutnya dilakukan uji tahap berikutnya.

Hipotesis yang telah dirumuskan akan diuji dengan menggunakan statistik nonparametris uji kai kuadrat Pearson. Alasan pemilihan uji tersebut adalah pengambilan data yang dilakukan pada dua kelompok tidak berpasangan dengan variabel berskala nominal. Apabila hasil uji kai kuadrat mengindikasikan adanya hubungan antar variabel, dilakukan pengukuran kekuatan asosiasi antar variabel dengan menghitung nilai koefisien pada tabulasi silang.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada 87 orang subjek penelitian dilakukan pengamatan terhadap karakteristik subjek dengan menggunakan beberapa variabel. Sebanyak 51,7% (45 orang) dari subjek penelitian merupakan pasien yang terdiagnosis menderita endometriosis menurut tercatatnya keberadaan jaringan endometrium ektrauterin dalam hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi terhadap jaringan yang diangkat dari organ reproduksi pasien saat pasien menjalani tindakan operatif. Sebanyak 48,3% (42 orang) dari subjek penelitian terdiagnosis penyakit lain, dimana tidak ditemukan catatan keberadaan jaringan endometrium ektrauterin dalam hasil pemeriksaan laboratorium patologi anatomi pada rekam medis pasien.

Table 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Mean	Endometriosis (N = 45)		Non-Endometriosis (N = 42)	
		N	%	N	%
Usia					
20-45	37,55 ± 8,5	40	88,9	26	61,9
45+		5	11,1	16	38,1
Status Perkawinan					
Menikah		42	93,3	42	100
Belum menikah		3	6,7	0	0
Berat Badan (kg)	55,35 ± 8,86				
Tinggi Badan (cm)	153 ± 6				
Kategori IMT					
Non-Obese (< 25,0 kg/m ²)		31	68,9	26	61,9
Kelebihan Berat Badan (>25,0 kg/m ²)		14	31,1	16	38,1
Pola Distribusi Lemak					
Non-obese		31	68,9	26	61,9
Sentral		10	22,2	7	16,7
Perifer		4	8,9	9	21,4
Keluhan Dismenorrhea					
Dengan Dismenorrhea		41	91,1	7	16,7
Tanpa Dismenorrhea		4	8,9	35	83,3
Fertilitas					
Tanpa Gangguan		23	54,8	31	73,8
Infertil Primer		16	38,1	7	16,7
Infertil Sekunder		3	7,1	4	9,5

Usia

Subjek penelitian didominasi oleh wanita dalam usia produktif secara seksual yang relatif muda, Median = 38 (20–49) tahun. Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov terhadap data usia pada kelompok endometriosis ($p > 0,05$) dan kelompok non endometriosis ($p < 0,05$) menunjukkan bahwa data usia pada salah satu kelompok tidak berdistribusi secara normal. Uji homogenitas dengan uji statistik Levene menunjukkan adanya homogenitas varians terhadap data usia antara kedua kelompok ($p >$

0,05). Subjek penelitian pada kelompok endometriosis, Median = 35 (20–49) tahun, memiliki usia yang lebih muda dibandingkan kelompok non-endometriosis, Median = 43,50 (21–49) tahun, $p < 0,05$.

Status Perkawinan

Sebanyak 96,6% (N = 84 orang) dari subjek penelitian merupakan pasien yang berstatus menikah. Sebanyak 3,4% (N = 3 orang) dari subjek penelitian merupakan pasien dengan status belum menikah.

Diantara 84 orang subjek penelitian yang berstatus menikah, 35,7% (N = 30 orang) subjek mengalami gangguan fertilitas.

Gejala Dismenorrhea

Keberadaan dismenorrhea ditentukan berdasarkan keluhan nyeri perut yang dialami pasien menjelang dan/atau selama masa menstruasi. Dalam penelitian, keluhan dismenorrhea pada subjek penelitian didata sebagai 'ada' atau 'tidak.' Pada sebanyak 55,2% (N = 48 orang) subjek penelitian ditemukan adanya keluhan dismenorrhea, sedangkan 44,8% (N = 39 orang) lainnya tidak ditemukan keluhan.

Indeks Massa Tubuh

Subjek penelitian didominasi oleh pasien dengan nilai IMT relatif normal ($M = 23,69 \pm 4,03$ kg/m²; nilai acuan IMT untuk kategori normal menurut Kemkes RI = 18,5–25,0 kg/m²). Uji normalitas Kolmogorov-Smirnov terhadap data numerik Indeks Massa Tubuh pada kelompok endometriosis ($p > 0,05$) dan kelompok non endometriosis ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa data pada masing-masing kelompok berdistribusi secara normal. Uji homogenitas dengan uji statistik Levene menunjukkan adanya homogenitas varians terhadap data IMT antara kedua kelompok ($p > 0,05$). Tidak terdapat perbedaan rerata signifikan secara statistik antara IMT kelompok endometriosis ($M = 23,34 \pm 0,63$ kg/m²) dan kelompok non-endometriosis ($M = 24,05 \pm 0,59$ kg/m²), $p > 0,05$.

Pada subjek penelitian dengan berat badan berlebih, nilai IMT > 25 kg/m² (n = 30 orang), pengukuran terhadap Rasio Lingkar Pinggang dan Lingkar Pinggul dilakukan untuk mengetahui pola distribusi lemak pada subjek dengan berat badan berlebih. RLPP digunakan untuk menentukan jenis pola distribusi lemak pada subjek dengan berat badan berlebih pada penelitian ini. Subjek berat badan berlebih dengan nilai RLPP $> 0,86$ akan dikategorikan sebagai obesitas sentral, sedangkan subjek berat badan berlebih dengan nilai RLPP $\leq 0,85$ akan dikategorikan sebagai obesitas perifer.

Hubungan obesitas menurut pola distribusi lemak dengan kejadian endometriosis

Data penelitian berupa pola distribusi lemak (variabel independen) dan kejadian endometriosis (variabel dependen) akan dianalisis secara non-parametris untuk mengetahui pola sebaran data. Pola distribusi lemak merupakan data berskala nominal yang terdiri atas non-obes, obesitas sentral, dan obesitas perifer. Menurut kejadian endometriosis, subjek akan dikelompokkan sebagai kelompok endometriosis dan kelompok non-endometriosis. Data tersebut disajikan dalam tabel dibawah ini:

Table 2. Uji Hubungan Obesitas Menurut Pola Distribusi Lemak dengan Kejadian Endometriosis

Pola distribusi lemak	Endometriosis		Non-Endometriosis		p
	N	%	N	%	
Non-obes	31	68,9	26	61,9	0.248
Sentral	10	22,2	7	16,7	
Perifer	4	8,9	9	21,4	

Hasil uji kai kuadrat menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara pola distribusi lemak tubuh terhadap kejadian endometriosis ($p > 0,05$).

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian epidemiologi potong lintang yang dilakukan untuk mempelajari hubungan yang timbul antara obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dengan kejadian endometriosis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dengan kejadian endometriosis. Hasil temuan tersebut dapat menghadirkan argumen baru terkait dengan bentuk peranan status gizi terhadap penyakit endometriosis.

Berdasarkan tinjauan pustaka yang telah dilakukan peneliti, penelitian ini merupakan penelitian pertama yang mencoba untuk mempelajari kaitan antara obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh (obesitas sentral dan perifer) dan kejadian endometriosis. Hasil penelitian ini tidak mendukung hasil penelitian-penelitian serupa dengan topik serupa, yang menunjukkan bahwa endometriosis lebih cenderung diderita oleh wanita kurus atau dengan distribusi lemak femorogluteal (Backonja, *et al.*, 2016; Tang, *et al.*, 2020). Perbedaan tersebut dapat terjadi mungkin dikarenakan pengukuran indikator pola distribusi lemak rasio lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul dilakukan pada subjek penelitian dengan tidak memperhatikan status gizi pasien menurut nilai indeks massa tubuh.

Dari hasil penelitian, ditemukan bahwa subjek dengan endometriosis memiliki usia yang lebih muda dibandingkan dengan pasien non-endometriosis. Hal ini dapat terjadi dikarenakan endometriosis dapat menyebabkan gangguan fertilitas dan sering ditemukan pada wanita usia muda yang memiliki keinginan untuk hamil (Haas, *et al.*, 2012). Namun, penelitian ini tidak dapat membuktikan adanya hubungan signifikan secara statistik antara gangguan fertilitas dan endometriosis. Studi epidemiologi oleh Gunawardena, *et al.* (2020) menunjukkan kecenderungan yang lebih rendah pada wanita usia di atas 40 tahun untuk menderita endometriosis. Kondisi peri atau postmenopause pada pasien endometriosis dengan usia yang lebih tua memperbesar peluang bagi lesi endometriosis untuk berkembang menjadi keganasan (Giannella, *et al.*, 2021). Fenomena tersebut juga dapat menjadi penyebab endometriosis yang lebih jarang pada wanita dengan usia yang lebih tua.

Endometriosis merupakan penyakit peradangan kronis yang bersifat dependen terhadap hormon. Letak lokasi utama penimbunan jaringan lemak pada wanita usia reproduktif dengan atau tanpa endometriosis dapat dipengaruhi oleh kadar hormon ovarium dalam serum (Mondragón-Ceballos, *et al.*, 2015). Pada wanita premenopause, kemampuan jaringan lemak dalam sintesis estradiol selanjutnya berperan dalam mempertahankan bentuk tubuh feminim dengan dominasi lemak pada regio femorogluteal yang merupakan bentuk tubuh yang bersifat protektif terhadap sindroma metabolik dan penyakit kardiovaskuler (Hetemäki, *et al.*, 2020). Mekanisme yang menjelaskan hubungan resiprokal hormon ovarium terhadap adipositas belum diketahui secara pasti, namun bukti yang ada menunjukkan keterlibatan hormon ovarium dalam regulasi pematangan *adipocyte stem cell*, sensitivitas insulin, dan proses lipolisis (Bracht, *et al.*, 2019).

Pada penderita endometriosis, peningkatan kadar estradiol di sekitar lesi terjadi tanpa adanya peningkatan kadar estradiol dalam serum (Mori, *et al.*, 2019). Pernyataan tersebut menandakan lebih signifikannya peranan produksi hormon estrogen regional oleh lesi endometriosis dibandingkan dengan estrogen yang berasal dari serum untuk perkembangan lesi endometriosis. Fenotipe obesitas tertentu, meskipun disebabkan atau dapat menyebabkan deviasi pada kadar hormon estrogen serum, bila tanpa diikuti faktor lain mungkin tidak berperan secara substansial dalam patogenesis endometriosis sebagai penyakit *hormone-dependent*. Hal ini dapat menjelaskan tidak adanya hubungan antara pola distribusi lemak dalam obesitas terhadap endometriosis.

Selain sebagai lokasi sintesis estrogen ekstragonadal, jaringan lemak memiliki fungsi fisiologis sebagai organ endokrin yang mensintesis sitokin yang bersifat parakrin maupun memberikan efek secara sistemik. Peningkatan massa jaringan lemak telah terbukti dalam beberapa studi berkaitan dengan gangguan yang bersifat sistemik seperti sindroma metabolik (Czernichow, *et al.*, 2011) dan kasus metaplasia jaringan tubuh (Wise, *et al.*, 2016; Kim, *et al.*, 2019). Lemak visceral yang mencakup omentum dan depot lemak lainnya disekitar organ dibuktikan memiliki peran dalam pengaturan respon imun pada cavum peritoneum (Meza-Perez dan Randall, 2017; Liu, *et al.*, 2021; Sedlacek, *et al.*, 2013), yang merupakan lokasi utama ditemukannya lesi endometriosis (Bourgioti, *et al.*, 2017). Sel-sel imun yang dapat ditemukan dalam jaringan lemak visceral mengeliminasi benda asing seperti patogen dari rongga peritoneum. Perubahan fungsi fisiologis jaringan lemak visceral dapat terjadi pada kondisi obesitas.

Ketersediaan lokasi implantasi yang memadai dapat mendukung tumbuhnya jaringan endometrium secara ekstrasuterin. Hal ini diwujudkan dengan kemampuan jaringan endometrium pada penderita endometriosis yang mampu menghindari sistem imun tubuh saat berada pada rongga peritoneum (Delbandi, *et al.*, 2020), dan melepaskan sitokin proinflamasi mendukung kapabilitas jaringan bertahan diluar endometrium (Malutan, *et al.*, 2015; Symons, *et al.*, 2019). Selain faktor-faktor dari jaringan endometrium itu sendiri, juga terdapat faktor eksternal yang meliputi pertahanan tubuh terhadap jaringan endometrium ektopik. Penyesuaian pada mekanisme imunitas yang terjadi disekitar lokasi implantasi endometrium dapat semakin memperbesar peluang endometrium berkembang secara ekstrasuterin (Herington, *et al.*, 2011; Malutan, *et al.*, 2015). Dalam kasus jaringan lemak yang mengalami perubahan akibat obesitas, sel-sel makrofag mengalami penurunan fungsi fagositosis (Liu, *et al.*, 2015; Hunsche, *et al.*, 2016; Willemsen, *et al.*, 2019) dan ditemukan peran obesitas dalam penurunan kemampuan mekanisme antitumor tubuh (Ringel, *et al.*, 2020). Adiponektin, senyawa adipokin yang dapat bertindak sebagai faktor protektif terhadap proliferasi sel endometrium secara ektopik (Bohlouli, *et al.*, 2013; Bohlouli, *et al.*, 2016), ditemukan dalam serum dengan jumlah berbanding terbalik terhadap rasio lingkaran pinggang dan lingkaran pinggul (Stępień, *et al.*, 2013), salah satu bukti adanya kemungkinan hubungan antara pola distribusi lemak tertentu dan kejadian endometriosis.

Meskipun adanya bukti-bukti dari hasil studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa peningkatan jumlah lemak visceral dapat berpeluang mendukung implantasi jaringan endometrium ke rongga peritoneum, penelitian ini tidak dapat menunjukkan adanya hubungan antar dua hal tersebut. Hal ini dikarenakan dalam penelitian, hanya digunakan pemeriksaan tidak langsung terhadap obesitas, berupa indeks massa tubuh dan rasio lingkaran pinggang dan pinggul. Meskipun IMT dan RLPP merupakan pemeriksaan yang praktis dan umum diterapkan dalam dunia klinis untuk menilai adipositas seseorang, IMT dan RLPP tidak bisa menjelaskan fenomena *Metabolically Healthy Obesity* (MHO) yang terjadi pada pasien dengan hasil nilai ukur antropometri diatas normal. MHO merupakan kondisi di saat pasien dengan kategori obesitas atau berat badan berlebih menurut indikator antropometri, namun tetap sehat secara metabolik (Tsatsoulis dan Paschou, 2020). Pasien dengan MHO dapat dikatakan obesitas menurut pengukuran indikator antropometri obesitas, di sisi lain, tubuh pasien tidak mengalami gangguan seperti pada obesitas yang tidak sehat. Hal tersebut dapat ditandai dengan hasil pemeriksaan indikator kimiawi inflamasi pada pasien MHO yang lebih aman untuk kesehatan (Iacobini, *et al.*, 2018).

Batasan dalam penelitian ini antara lain yaitu pengambilan data yang dilakukan pada pasien yang menjalani operasi pembedahan atas indikasi diagnosis endometriosis sehingga tidak dapat mewakili kasus endometriosis yang muncul tanpa gejala atau yang ditemukan secara insidental saat dilakukan tindakan pembedahan untuk penyakit lain. Desain penelitian berupa penelitian potong lintang (*cross-sectional*) juga merupakan kelemahan dalam penelitian ini, dikarenakan endometriosis merupakan salah satu jenis gangguan ginekologi dengan tingkat keterlambatan diagnosis yang cukup tinggi.

Adanya kemungkinan *inter-observer* bias akibat pengukuran yang dilakukan secara mandiri oleh subjek penelitian juga dapat melemahkan hasil temuan penelitian. Mekanisme pengambilan sampel secara *non-random* menyebabkan proporsi yang subjek penelitian tidak merata berdasarkan pola distribusi lemak. Jumlah prevalensi obesitas yang rendah pada populasi penelitian menjadi alasan tidak memungkinkannya pengambilan sampel secara klaster.

Peneliti tidak mengeksklusi kondisi gangguan ginekologi non-endometriosis yang mungkin telah dibuktikan dapat mempengaruhi status gizi penderita, misalnya kondisi *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) (Barber, 2019). Hal ini dapat mempengaruhi hasil penelitian, dikarenakan kelompok yang bertindak sebagai kontrol dalam penelitian dapat mendapat pengaruh dari kondisi patologis lainnya. Selain itu, dalam penelitian tidak dilakukan konfirmasi mengenai keberadaan inflamasi kronis derajat rendah akibat obesitas, yang bisa ditunjukkan dengan penyimpangan dari nilai normal pada penanda kimiawi seperti sitokin proinflamasi atau profil lipid, misalnya kolesterol.

Penggunaan indikator lain dengan kompleksitas dan ketelitian lebih tinggi seperti teknik skoring yang melibatkan indeks antropometri dan profil kimia darah berkaitan dengan keberadaan sindroma metabolik, dapat menghasilkan pengkajian yang lebih baik mengenai pengaruh fenotipe peningkatan jaringan lemak pada lokasi tertentu pada tubuh terhadap endometriosis. Salah satu contoh indikator tersebut yaitu *visceral adiposity index* yang menggunakan lingkaran pinggang, indeks massa tubuh, kadar trigliserida, dan kadar lipoprotein densitas tinggi (HDL) dalam penilaian fungsi lemak visceral (Amato, *et al.*, 2014). Hal ini dikarenakan indikator yang lebih kompleks dan teliti dapat menilai derajat berat badan berlebih dan obesitas pada tubuh pasien dengan didukung oleh adanya bukti gangguan homeostasis tubuh yang ditandai dengan abnormalitas pada pemeriksaan indikator laboratorium sindroma metabolik. Untuk menghindari kemungkinan bias *inter-observer*, studi berikutnya yang melibatkan pengukuran antropometri sebaiknya menggunakan hasil pengukuran pasien yang dilakukan oleh petugas kesehatan yang sudah terlatih. Pengukuran juga seyogyanya dilakukan pada pasien saat kunjungan pertama untuk menghindari adanya perubahan komposisi tubuh pasien akibat perkembangan penyakit dan/atau efek samping dari intervensi yang diberikan oleh petugas kesehatan.

KESIMPULAN

Obesitas menurut pola distribusi lemak tidak berhubungan dengan kejadian endometriosis. Studi lebih lanjut dengan desain studi yang lebih cocok dapat dilakukan untuk mempelajari kaitan fenotipe obesitas endometriosis. Pengembangan terhadap indikator adipositas dapat membuka ruang baru bagi penelitian yang mempelajari kaitan peningkatan jaringan lemak dengan penyakit tertentu, terutama penyakit yang tidak berhubungan langsung dengan sindroma metabolik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada para responden yang bersedia mengikuti penelitian, serta kepada Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi dan RS UNS yang telah memfasilitasi pelaksanaan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Amato, M., Pizzolanti, G., Torregrossa, V., Misiano, G., Milano, S., & Giordano, C. (2014). Visceral Adiposity Index (VAI) Is Predictive of an Altered Adipokine Profile in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*, 9(3). doi:doi:10.1371/journal.pone.0091969
- Backonja, U., Buck Louis, G., & Lauver, D. (2016). Overall Adiposity, Adipose Tissue Distribution, and Endometriosis: A Systematic Review. *65*(2), 151-66. doi:10.1097/NNR.000000000000146

- Bourgioti, C., Preza, O., Panourgias, P., Chatoupis, K., Antoniou, A., Nikolaidou, M., & Mouloupoulos, L. (2017). MR imaging of endometriosis: Spectrum of disease. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 98(11), 751-767. doi:<https://doi.org/10.1016/j.diii.2017.05.009>
- Bracht, J., Vieira-Potter, V., Santos, R., Öz, O., Palmer, B., & Clegg, D. (2019). The role of estrogens in the adipose tissue milieu. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1-17. doi:10.1111/nyas.14281
- Czernichow, S., Kengne, A. P., Huxley, R. R., Batty, G. D., de Galan, B., Grobbee, D., . . . Group, A. C. (2011). Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 18(2), 312-319. doi:<https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e32833c1aa3>
- Czernichow, S., Kengne, A., Huxley, R. R., Batty, G., de Galan, B., Grobbee, D., . . . Chalmers, J. (2011). Comparison of waist-to-hip ratio and other obesity indices as predictors of cardiovascular disease risk in people with type-2 diabetes: a prospective cohort study from ADVANCE. *18(2)*, 312-319.
- Delbandi, A., Mahmoudi, M., Shervin, A., Heidari, S., Kolaheidouz-Mohammadi, R., & Zarnani, A. (2020). Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Women's Health*, 20(3). doi:<https://doi.org/10.1186/s12905-019-0865-4>
- Eaton, S., & Sethi, J. (2019). Immunometabolic Links between Estrogen, Adipose Tissue and Female Reproductive Metabolism. *Biology*, 8(8). doi:10.3390/biology8010008
- Giannella, L., Marconi, C., Di Giuseppe, J., Delli Carpini, G., Fichera, M., Grelloni, C., . . . Ciavattini, A. (2021). Malignant Transformation of Postmenopausal Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Cancers (Basel)*, 13(16). doi:10.3390/cancers13164026
- Gregor, M., & Hotamisligil, G. (2011). Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annual Review of Immunology*, 29(1), 415-445. doi:10.1146/annurev-immunol-031210-101322
- Haas, D., Chvatal, R., Reichert, B., Renner, S., Shebl, O., Binder, H., . . . Oppelt, P. (2012). Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*, 2012 Sep;286(3), 667-70. doi:10.1007/s00404-012-2361-z
- Hanina, M., Fauzi, A., & Krisna, R. (2018). Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Endometriosis di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2015-31 Desember 2016. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 4, 107-113. Dipetik Maret 25, 2020, dari <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/download/8570/4560>
- Herrington, J., Bruner-Tan, K., Lucas, J., & Osteen, K. (2011). Immune interactions in endometriosis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 7(8), 611-626. doi:10.1586/eci.11.53
- Hetemäki, N., Mikkola, T., Tikkanen, M., Wang, F., Hämäläinen, E., Turpeinen, U., . . . Savolainen-Peltonen, H. (2020). Adipose tissue estrogen production and metabolism in premenopausal women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 209(105849). doi:<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105849>
- Holdsworth-Carson, S., Dior, U., Colgrave, E., Healey, M., Montgomery, G., Rogers, P., & Girling, J. (2018). The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorder*, 10(2), 79-87. doi:10.1177/2284026518773939
- Iacobini, C., Pugliese, G., Fantauzzi, C. B., Federici, M., & Menini, S. (2018). Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism Clinical and Experimental*. doi:10.1016/j.metabol.2018.11.009
- Kim, M. S., Choi, Y. J., & Lee, Y. H. (2019). Visceral fat measured by computed tomography and the risk of breast cancer. *Transl Cancer Res*, 8(5), 1939-1949. doi:10.21037/tcr.2019.09.16

- Liu, F., He, J., Wang, H., Zhu, D., & Bi, Y. (2020). Adipose Morphology: a Critical Factor in Regulation of Human Metabolic Diseases and Adipose Tissue Dysfunction. *OBES SURG*, 30, 5086–5100. doi:10.1007/s11695-020-04983-6
- Meza-Perez, S., & Randall, T. (2017). Immunological Functions of the Omentum. *Immunology*, 38(7), 526-536. doi:https://doi.org/10.1016/j.it.2017.03.002
- Mori, T., Ito, F., Koshihara, A., Kataoka, H., Takaoka, O., Okimura, H., . . . Kitawaki, J. (2019). Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reproductive Medicine and Biology*, 18(4), 305-311. doi:10.1002/rmb2.12285
- Onstad, M., Schmandt, R., & Lu, K. (2016). Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4225-4230. doi:10.1200/JCO.2016.69.4638
- Sedlacek, A., Gerber, S., Randall, T., van Rooijen, N., Frelinger, J., & Lor, E. (2013). Generation of a Dual-Functioning Antitumor Immune Response in the Peritoneal Cavity. *The American Journal of Pathology*, 183(4). doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.06.030
- Shafir, A., Farland, L., Shah, D., Harris, H., Kvaskoff, M., Zondervan, K., & Missmer, S. (2018). Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001
- Tang, Y., Zhao, M., Lin, L., Gao, Y., Chen, G., Chen, S., & Chen, Q. (2020). Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case–control study in China? *BMJ Open*, 10(10:e037095). doi:10.1136/bmjopen-2020-037095
- Tsatsoulis, A., & Paschou, S. (2020). Metabolically Healthy Obesity: Criteria, Epidemiology, Controversies, and Consequences. *Current Obesity Reports*, 9(2), 109-120. doi:10.1007/s13679-020-00375-0
- Wise, M. R., Jordan, V., Lagas, A., Showell, M., Wong, N., Lensen, S., & Farquhar, C. M. (2016). Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*, 214(6), 689.e1-689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175