

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Konsep Dasar Obesitas

Menurut Smith&Smith tahun 2015 dan Ogden et.al tahun 2013 Obesitas adalah penumpukan jaringan adiposa yang berlebihan yang biasa ditandai oleh berat badan yang berlebih. Namun hal tersebut belum sepenuhnya benar, karena pada kondisi orang dengan hiperatrofi otot, bisa jadi *overweight* tanpa ada peningkatan jaringan adiposa, maka dari itu, obesitas akan lebih efektif apabila dihubungkan dengan mortalitas dan juga morbiditas. (Iskandar, et al. 2018)

Menurut WHO, BMI atau IMT yang diukur dengan membagi berat badan dalam kg dengan tinggi badan dalam meter kuadrat dengan hasil 18,5-24,9 adalah normal, sedangkan IMT 25-29,9 dikategorikan dalam *overweight* dan IMT 30 atau lebih dikategorikan sebagai obesitas. (Subapriya 2016)

Cara untuk mengukur obesitas umum adalah menggunakan pedoman IMT yang telah ditetapkan oleh WHO, namun di Indonesia ada tabel klasifikasi IMT sendiri yang telah disesuaikan dengan karakteristik orang Indonesia. Kemudian cara untuk mengukur obesitas sentral, yaitu dengan menggunakan pengukuran lingkaran perut. Pengukuran ini ditujukan terutama untuk mengukur *abdominal obesity* atau obesitas pada bagian perut. Batas normal lingkaran pinggang untuk laki-laki adalah ≤ 94 cm dan ≤ 80 cm untuk perempuan. Berikut klasifikasi IMT menurut WHO dan Kemenkes RI, serta lingkaran perut menurut kriteria Asia Pasifik:

Tabel 2.1 Tabel Klasifikasi IMT menurut WHO

Klasifikasi	IMT
Berat badan kurang (Underweight)	< 18,5
Berat badan normal	18,5 – 24,9
Kelebihan berat badan (Overweight) dengan resiko	25,0 – 29,9
Obesitas I	30,0 – 34,9
Obesitas II	35,0 – 39,9
Obesitas III	≥40

Tabel 2.2 Klasifikasi IMT Nasional menurut Kemenkes RI

Klasifikasi	IMT
Kurus	Berat < 17,0
	Ringan 17,0 – 18,4
Normal	18,5 – 25,0
Gemuk	Ringan 25,1 – 27,0
	Berat >27

Sumber: (Kemenkes RI 2018)

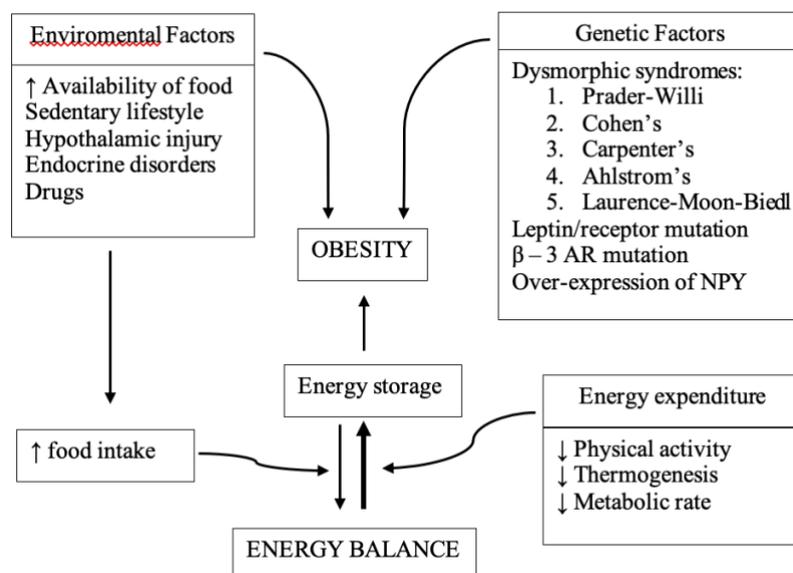
Tabel 2.3 Klasifikasi Berat Badan Berlebih dan Obesitas Berdasarkan IMT serta Lingkar Perut Menurut Kriteria Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m²)	Lingkar Perut / Resiko Morbiditas	
		<90cm (pria) <80cm (wanita)	≥90 (pria) ≥ 80 (wanita)
Underweight	<18,5	Rendah (tetapi beresiko terjadi masalah klinis yang lain)	Sedang
Normal	18,5 – 22,9	Sedang	Meningkat
<i>Overweight</i>	≥ 23		
Beresiko	23-24,9	Meningkat	Moderat
Obes I	25-29,9	Moderat	Berat
Obes II	≥30	Berat	Meningkat

Sumber: Ramachandran & Snehalatha, 2010.

2.1.1 Etiologi Obesitas

Obesitas sangat berkaitan dengan ketidakseimbangan asupan energi yang masuk dan keluar, namun pada penelitian yang lebih baru, dikatakan bahwa faktor genetik, fisiologis, dan perilaku juga berperan dalam kejadian obesitas. Obesitas timbul akibat pengeluaran energi, tidak sebanding dengan pemasukan energi. Energi yang berlebih tersebut, berdampak pada peningkatan jumlah dan ukuran adiposit yang nantinya akan disimpan sebagai lemak tubuh, sehingga berat badan akan bertambah. Obesitas dapat diperparah dengan aktivitas fisik yang menurun dan pengaturan makan yang tidak sehat. Aktivitas fisik yang baik, dapat menambah massa otot dan mengurangi massa lemak tubuh, namun sebaliknya, aktivitas yang tidak adekuat, dapat menambah adiposa tubuh dan mengurangi massa otot.



Gambar 2.1 Energy balance and etiology of Obesity (Gurevich-Panigrahi, et al. 2009)

Keseimbangan energi saling dipengaruhi oleh kadar asupan makanan, pengeluaran energi dan penyimpanan energi. Obesitas merupakan kelainan

multifactorial yang disebabkan oleh kombinasi dari beberapa faktor lingkungan dan genetik. Penurunan aktivitas fisik, laju metabolisme dan thermogenesis, nantinya akan mengurangi pengeluaran energi yang menyebabkan peningkatan penyimpanan energi dan obesitas. Ketersediaan makanan yang enak, kelainan hipotalamik, serta konsumsi obat-obatan dapat merangsang penambahan nafsu makan. Pada faktor genetik, sindrom dysmorphic, mutasi leptin atau reseptornya, mutasi -3AR dan ekspresi *Neuropeptide Y* (NPY) berlebih juga berkontribusi pada perkembangan obesitas (Gurevich-Panigrahi, et al. 2009).

Kualitas hidup seseorang dapat dipengaruhi oleh lingkungan, sosial, dan psikologis seseorang yang nantinya ketiga hal tersebut akan menjadi pemicu pola makan yang abnormal. Prevalensi obesitas pada negara maju, sering kali dihubungkan dengan melimpahnya makanan yang berenergi tinggi atau yang banyak mengandung lemak, pola makan yang tidak teratur, serta gaya hidup yang pasif. Salah satu contoh faktor psikologis yang menyebabkan obesitas adalah stress, semakin bertambahnya stress, maka dorongan untuk makan akan semakin berlebih guna untuk mengurangi stress tersebut.

Peran gen dalam obesitas adalah dengan menyebabkan kelainan sebagai berikut: Pengeluaran energi dan penyimpanan lemak, serta pengaturan satu atau lebih hal yang mengatur pusat makan. Adapun gen yang mengatur atau terlibat dalam kejadian obesitas adalah: mutasi reseptor leptin, defisiensi leptin kongenital, dan mutasi *Melanocortin Receptor 4* (MCR-4) yang berperan penting dalam homeostasis energi. Pada sebuah penelitian, didapatkan hasil bahwa kelainan neurogenik berkaitan dengan obesitas.

Lesi pada ventromedial dan adanya abnormalitas neurotransmitter pada hipotalamus dapat menyebabkan dorongan makan yang berlebih pada hewan. Pada penderita obesitas, umumnya dijumpai abnormalitas neurotransmitter yakni peningkatan oreksigenik seperti neuropeptida Y (NPY) dan penurunan anoreksigenik seperti leptin dan α -*Melanocyte Stimulating Hormone* (α -MSH) pada hipotalamus.

Dari segi hormonal, leptin, insulin, kortisol, dan peptida usus dapat mempengaruhi obesitas. Leptin merupakan sitokin yang menyerupai polipeptida, dihasilkan oleh adiposit yang bekerja melalui aktivasi reseptor hipotalamus, apabila terdapat infeksi pada hal ini maka akan menyebabkan penurunan jumlah makanan yang dikonsumsi. Insulin yang merupakan anabolik hormon diketahui berhubungan langsung dalam penyimpanan dan penggunaan energi pada sel adiposa. Kortisol merupakan glukokortikoid yang bekerja dalam mobilisasi asam lemak yang tersimpan pada trigiserida, hepatic glukoneogenesis dan proteolisis. Peptida usus seperti ghrelin, peptida YY, dan kolesistokinin yang dibuat oleh usus halus, berfungsi untuk memberi sinyal ke otak secara langsung, pada pusat pengaturan hipotalamus dan/atau melalui nervus vagus.

Faktor metabolit juga berperan dalam kejadian obesitas, contohnya metabolit glukosa yang dapat mempengaruhi nafsu makan, yang nantinya akan mengakibatkan hipoglikemi dan memengaruhi rasa lapar. Mikroorganisme baik yang bersifat patogen ataupun simbiosis juga dapat memengaruhi metabolisme lemak dalam tubuh. Agen penginduksi obesitas pada manusia, SMAM-1 merupakan adenovirus unggas dan adenovirus-36

(Ad-36). Selain itu, flora normal pada usus juga mampu berperan dalam regulasi penyimpanan lemak. Dalam hal ini, didapatkan korelasi antara komposisi flora normal dengan kejadian obesitas.

Dampak/sindrom dari penyakit lain juga dapat menjadi faktor terjadinya obesitas, seperti *hypogonadism*, *cushing syndrome*, *hypothyroidism*, *insulinoma*, *craniophryngioma*, dan gangguan lain pada hipotalamus. (Iskandar, et al. 2018)

2.1.2 Jenis Obesitas

a. Obesitas Umum

Obesitas umum merupakan penumpukan lemak yang berlebihan akibat tidak seimbangan asupan energi yang diukur dengan indikator IMT $\geq 25 \text{kg/m}^2$ (Kemenkes RI 2018).

b. Obesitas Sentral

Obesitas sentral berkaitan erat dengan peningkatan penyakit degeneratif, dimana jenis obesitas ini merupakan penumpukan lemak pada jaringan subkutan (*subcutaneous abdominal adipose (SAT)*) dan visceral perut (*visceral adipose tissue (VAT)*) yang diukur menggunakan indikator lingkar perut. VAT memiliki hubungan yang lebih kuat dengan faktor resiko mengalami sindrom metabolik dibanding dengan SAT meski keduanya berhubungan langsung dengan glukosa darah, tekanan darah, glukosa darah puasa, trigliserida dan HDL (Iskandar, et al. 2018).

2.1.3 Cara Menanggulangi Obesitas

Ada beberapa cara untuk mengurangi prevalensi obesitas, yaitu sebagai berikut: (a) mengedukasi kepada penderita obesitas bahwa cara yang efektif

untuk menurunkan berat badan adalah dengan meningkatkan aktivitas fisik dan mengurangi asupan energi, karena asupan energi berlebih tanpa diimbangi dengan aktifitas fisik yang adekuat akan memper-parah kejadian obesitas, (b) mencegah dengan meyakinkan bahwa seseorang sudah pada berat badan yang ideal, dan (c) memberikan motivasi pada penderita obesitas untuk membuat rencana untuk menurunkan asupan energi dan meningkatkan aktifitas fisik (Proverawati 2010).

2.2 Konsep Dasar Fertilitas

Fertilitas merupakan kemampuan seorang perempuan untuk menghasilkan keturunan hidup dan merupakan salah satu faktor penambah jumlah penduduk selain dari imigrasi. Tingkat kelahiran di masa lampau dapat mempengaruhi fertilitas masa kini. Dalam KBBI, fertilitas diartikan sebagai kemampuan menghasilkan keturunan atau kesuburan, namun dalam pengertian demografi, fertilitas merupakan suatu indikator yang menyatakan banyaknya bayi yang lahir hidup. Besar dan kecilnya jumlah kelahiran dalam suatu penduduk, tergantung dari beberapa faktor, seperti: umur, tingkat pendidikan, umur pada waktu kawin pertama kali, banyaknya perkawinan, status pekerjaan wanita, penggunaan alat kontrasepsi, dan pendapatan keluarga. (Moertiningsih and Bulan 2010)

Infertilitas merupakan ketidak mampuan seseorang untuk mengandung hingga melahirkan bayi hidup setelah satu tahun melakukan hubungan seksual yang teratur dan tidak sedang menggunakan alat kontrasepsi apapun. Banyak factor yang mempengaruhi kejadian infertilitas dari segi wanita ataupun pria. Dari segi wanita, masalah ada pada sekitar serviks, tuba, ovarium, vagina, uterus, dan gangguan ovulasi, sedangkan pada laki-laki,

faktornya dapat berupa koitus, ejakulasi, pekerjaan, dan faktor lain. Selain faktor yang sudah disebutkan, banyak pula faktor lain yang dapat menyebabkan infertilitas, layaknya usia dan gaya hidup. (Saraswati 2015)

2.2.1 Jenis Infertilitas

a. Infertilitas Primer

Merupakan infertilitas yang dialami oleh pasangan suami isteri yang sudah melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa penggunaan kontrasepsi dalam selang waktu kurang dari 12 bulan atau satu tahun, namun belum juga dikaruniai oleh anak.

b. Infertilitas Sekunder

Merupakan infertilitas yang dialami oleh pasangan suami isteri yang sudah melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa penggunaan kontrasepsi dalam kurun waktu satu tahun atau lebih, namun sebelumnya sudah pernah dikaruniai oleh anak. (Saraswati 2015)

2.2.2 Etiologi Infertilitas

a. Infeksi Vagina

Infeksi pada vagina dapat berupa infeksi yang disebabkan oleh vaginitis dan trikomonas vaginalis yang akan menyebabkan infeksi lanjut pada portio, serviks, endometrium, hingga tuba yang nantinya akan menyebabkan gangguan pada pergerakan dan penyumbatan tuba sebagai organ reproduksi yang tergolong vital dalam proses konsepsi. Keadaan disfungsi vagina yang dapat mengganggu penetrasi penis dan PH vagina yang terlalu asam juga dapat mematikan sperma, sehingga wanita tersebut sulit untuk mengalami kehamilan.

b. Kelainan Serviks

Ada beberapa kelainan serviks yang dapat menyebabkan infertilitas, diantaranya:

- 1) Perkembangan serviks yang abnormal, sehingga menghambat migrasi sperma.
- 2) Tumor serviks seperti mioma atau polip yang dapat mengeluarkan discharge dan menutupi saluran sehingga menghambat sperma untuk membuahi sel telur.
- 3) Infeksi serviks yang menghasilkan asam atau porulen yang bersifat merusak sperma

c. Masalah pada endometrium

Endometrium merupakan tempat perlekatan atau nidasi ovum yang telah dibuahi, apabila pada uterus terdapat polip endometrium, adenomyosis, mioma uterus atau leiomyoma, bekas kuretase, dan abortus septik, maka proses implantasi, dan pertumbuhan janin dapat terganggu.

d. Sumbatan pada Tuba Falopii

Sumbatan pada tuba falopii dapat terjadi akibat infeksi, pembedahan tuba atau adhesi yang disebabkan oleh endometriosis atau inflamasi. Penyakit radang panggul atau *pelvic inflammatory disease* (PID) juga dapat menyebabkan sumbatan pada tuba akibat jaringan parut yang ditimbulkannya.

e. Masalah ovarium

Adanya kista atau tumor ovarium, penyakit ovarium polikistik, endometriosis, atau Riwayat pembedahan yang mengganggu siklus ovarium

juga dapat menimbulkan infertilitas. Menurut WHO gangguan ovulasi, dapat dibagi dalam 4 kelas, yaitu:

- 1) Kelas 1: kegagalan pada hipotalamus hipofise. Pada kelas ini, level gonadotropin dan estradiol rendah, sedangkan prolactin normal. Kelainan ini terjadi sekitar 10% dari seluruh kelainan yang terjadi saat ovulasi.
- 2) Kelas 2: gangguan fungsi pada ovarium. Pada kelas ini terdapat kelainan pada gonadotropin, namun kadar estradiol normal. Anovulasi kelas 2 terjadi sekitar 85% dari seluruh kelainan yang terjadi saat ovulasi.
- 3) Kelas 3: kegagalan ovarium. Pada kelas ini kadar gonadotropin tinggi, namun kadar estradiol rendah. Terjadi sekitar 4-5% dari seluruh kelainan yang terjadi saat ovulasi.
- 4) Kelas 4: disfungsi ovarium. Pada kelas ini kadar prolactin sangat tinggi.

f. Faktor Usia

Seiring dengan bertambahnya usia, kesuburan seorang wanita akan semakin menurun, kemampuan indung telur untuk menghasilkan sel telur akan terus menurun hingga mencapai titik dimana indung telur tidak memproduksi sel telur lagi atau yang biasa disebut dengan menopause.

Selama wanita tersebut masih dalam masa reproduksi, dengan kata lain masih mengalami haid yang teratur, kemungkinannya untuk hamil masih sangat besar.

g. Faktor Gaya Hidup

1) Hal yang mempengaruhi

Konsep dari manajemen gaya hidup, secara tradisional mengarah kepada multidisiplin yang sangat kompleks yang mengkombinasikan beberapa aspek berikut:

- a) Aspek gizi
- b) Aktivitas fisik
- c) Kebiasaan buruk
- d) Cara menghadapi Stress

2) Cara Menanggulangi

- a) Mengurasing intake kalori pada makanan, fastfood, dan minuman beralkohol.
- b) Memberi semangat dan motivasi untuk menambah aktivitas fisik.
- c) Mengurangi kebiasaan duduk yang berlebihan seperti menonton televisi.

Meski penurunan berat badan merupakan target perseorangan, pengurangan berat badan sebanyak 5-10% per individu dengan indeks IMT sebanyak 25-35 kg/m² sangat dianjurkan untuk mengurangi penyakit kardiovaskuler dan gangguan metabolik, dengan mengurangi berat badan sebanyak 15-20% sangat dianjurkan dengan seseorang dengan IMT lebih dari 35 kg/m². (Tremellen and Pearce 2015)

Berat badan berlebih pada wanita dapat mengakibatkan gangguan ovulasi, karena kelebihan berat badan tersebut dapat mempengaruhi produksi

esterogen, yang mana hormon tersebut berperan sangat penting dalam fertilitas.

2.3 Konsep Dasar Wanita Usia Subur

Wanita usia subur (WUS) adalah wanita yang ada dalam usia reproduktif (sejak mendapat haid pertama dan sampai berhentinya haid), masa ini berlangsung kira-kira selama 33 tahun, yaitu antara usia 15-49 tahun. Pada masa ini, terjadi ovulasi kurang lebih 450 kali (Wilujeng 2013). Menurut Davis dalam Notoatmojo (2003). Wanita yang menikah pada usia muda, memiliki waktu yang lebih panjang untuk hamil. Rata-rata umur penduduk saat menikah pertama kali serta lamanya seseorang dalam status perkawinan akan mempengaruhi tinggi rendahnya fertilitas (Sinaga, Hardiani and Prihanto 2017).

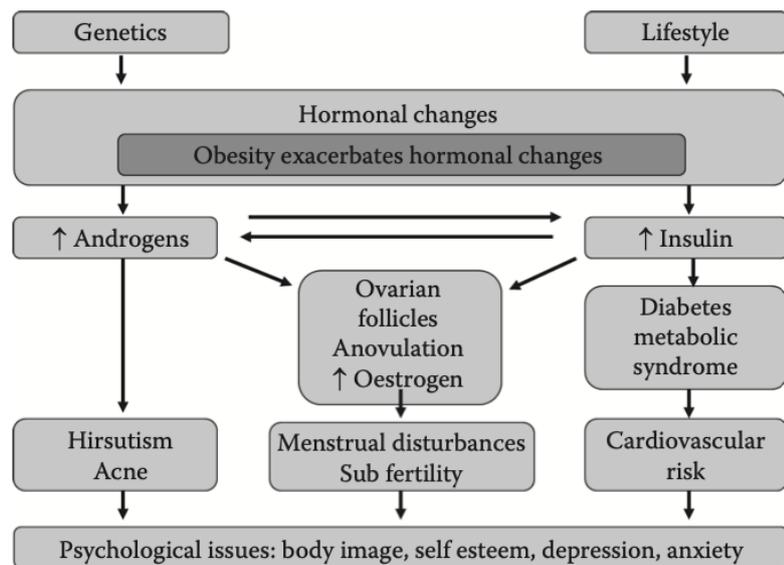
2.4 Pengaruh Obesitas Terhadap Fertilitas

Obesitas mengarah kepada beberapa masalah kesehatan, yaitu diabetes tipe 2, hipertensi, penyakit kardiovaskuler dan juga meningkatkan resiko beberapa jenis kanker. Pada beberapa studi yang baru saja dilakukan, disebutkan bahwa Kesehatan reproduksi juga terpengaruh oleh penambahan IMT. Efek dari penambahan IMT berpengaruh pada beberapa proses reproduksi. Proses implantasi dan nidasi pada kehamilan yang sangat bergantung pada interaksi antara embryo dan endometrium, efek dari kenaikan IMT ibu pada fertilitas dapat di mediasi melalui perubahan oosit dan kualitas embrio, reseptor endometrium ataupun keduanya. (Subapriya 2016)

Leptin merupakan hormon peptid yang dihasilkan dalam adiposa, yang awalnya dikenal sebagai kunci dalam pengaturan nafsu makan dan

keseimbangan energi. Pada anak-anak dan remaja yang sehat, konsentrasi serum leptin berhubungan erat dengan jumlah massa lemak, masa pubertas, dan juga konsentrasi serum hormone reproduksi. Leptin juga dapat berfungsi sebagai faktor pengubungan antara kemajuan pubertas dengan kehadiran signal yang tidak terikat dengan leptin.

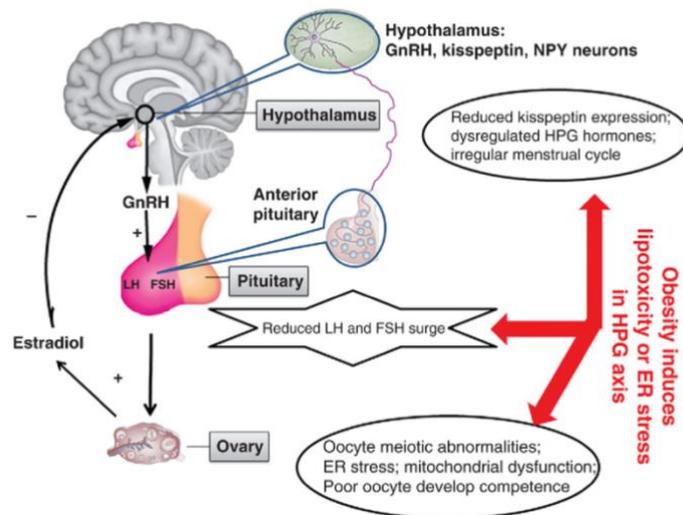
Dibutuhkan lemak tubuh, sedikitnya 17% dari berat badan untuk memulai inisiasi menarche pada remaja. Pada WUS, lemak tubuh juga dapat membantu memelihara siklus ovulasi. Kekurangan jaringan adiposa, dapat menekan terjadinya ovulasi pada WUS. Kekurangan zat adiposa atau malnutrisi pada wanita dengan gangguan pola makan, dapat menimbulkan amenorrhea sekunder, dari pernyataan tersebut sebuah gambaran dapat terbentuk, bahwa wanita dengan berat badan normal, ataupun wanita yang *overweight* atau mengalami obesitas memiliki frekuensi yang lebih rendah untuk mengalami anovulasi dan infertilitas, namun pada kenyataannya, beberapa penelitian menyatakan bahwa anovulasi dan infertilitas pada wanita yang *overweight* dan juga obesitas lebih sering terjadi dibanding dengan wanita dengan berat badan normal.



Gambar 2.2 Etiologi, hormonal, dan faktor klinikal Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) (Tremellen and Pearce 2015)

Faktor genetik serta gaya hidup yang tidak sehat, dapat menyebabkan perubahan hormonal, dimana hal tersebut akan memperbanyak sintesa hormon androgen dan insulin yang keduanya saling terkait. Kenaikan hormone androgen dapat menyebabkan hirsutisme atau pertumbuhan rambut yang abnormal pada wanita, serta memicu jerawat. Penambahan insulin yang berlebih akan menyebabkan diabetes dan sindrom metabolic, yang menambah resiko seseorang untuk terkena penyakit kardiovaskuler. Selain itu, kenaikan hormone androgen dan insulin juga dapat menyebabkan kelainan dalam produksi folikel ovarium, anovulasi, dan menaikkan produksi hormone esterogen yang menyebabkan menstruasi irreguler dan sub-fertilitas. Ketiga faktor tersebut, akan memicu masalah psikologis, seperti body image, tidak percaya diri, depresi, dan juga ansietas (Tremellen and Pearce 2015).

Obesitas dapat mengarah kepada gangguan sistemik yang sangat banyak, termasuk jumlah produksi adipokin, hormon esterogen dan petunjuk untuk difungsi kerja jaringan endotel, inflamasi atau pembengkakan sistemik, serta gangguan metabolik pada metabolisme lipoprotein, kontrol gula darah, dan menambah resistensi insulin yang merupakan faktor penting dalam proses ovulasi. Pada wanita subur, yang menjadi faktor terbesar pengaruh sensitivitas insulin atau glikemia adalah makronutrien yang terdapat pada makanan. Ditambah dengan sebagian mikronutrien, salah satunya asam folat dan nutrisi lain yang dapat mempengaruhi metabolisme karbon seperti zat besi dan vitamin D, juga menjadi penyebab gangguan ovulasi. (Subapriya 2016).



Gambar 2.3 Efek obesitas pada aspek hypothalamic gonadal (HPG).

(Watson 2015)

Pada sumbu gonad hipotalamus (HPG-axis), reaksi yang terjadi adalah penurunan hormon kisspeptin yang menurunkan reaktifitas hormone HPG lainnya seperti GnRH. Apabila reaktifitas GnRH yang berfungsi untuk

menstimulasi kelenjar pituitari dalam memproduksi hormon LH dan FSH berkurang, maka produktifitas LH dan FSH juga akan terhambat. Hal ini akan menghambat proses steroidogenesis, folikulogenesis, dan gametogenesis yang terjadi di ovarium dan menyebabkan abnormalitas pada sistem meiosis oosit, stress pada retikulum endoplasma (ER), disfungsi mitokondria, dan menghambat pertumbuhan oosit. Abnormalitas ini akan merangsang ovarium untuk melepaskan estradiol yang lebih banyak untuk memperbaikinya. Efek yang ditimbulkan oleh siklus tersebut adalah menstruasi yang ireguler.

Obesitas pada perempuan biasa dikaitkan dengan penambahan trigliserida dan *Free Fatty Acid* (FFA) yang di hasilkan oleh jaringan adiposa dan menimbulkan lipotoksisitas pada jaringan non-adiposa. Ketika jaringan non-adiposa terpapar oleh lingkungan dengan jumlah adiposa yang tinggi, jaringan tersebut akan mengakumulasi lemak berlebih yang akan menimbulkan penumpukan FFA intraseluler, yang nantinya akan menimbulkan stres pada pembentukan oksigen reaktif oleh mitokondria, selain itu juga dapat menimbulkan stres pada retikulum endoplasma (RE) yang akan menghambat sintesis protein. Lipotoksisitas yang diakibatkan oleh obesitas terbukti dapat menimbulkan kelainan pada beberapa jaringan, termasuk hipotalamus. Kebalikan dari stres pada RE dengan menggunakan inhibitor stres RE dapat mengembalikan normalitas sintesis protein yang secara tidak langsung dapat menimbulkan resistensi leptin dan menambah sensitivitas insulin.

Studi yang dilakukan kepada tikus dengan diet tinggi lemak menunjukkan bahwa tikus-tikus tersebut mengalami perpanjangan masa estrus (subur) dan perpendekan proestrus (masa sebelum estrus). Terlebih lagi, ovarium pada tikus betina pada akhir siklus estrusnya, memperlihatkan pengurangan korpus luteum, namun folikel utama/sekunder dan folikel antral/preantral, masih dalam jumlah yang tidak jauh berbeda dengan tikus normal. Hal ini menunjukkan bahwa pada tikus betina yang obesitas mengalami kecacatan ovulasi. Tikus betina yang obesitas menunjukkan pengurangan jumlah sintesis *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) pada proestrus di siang hari, sedangkan eksresi hormon GnRH oleh kelenjar pituitari menjadi sangat berlebihan setelah distimulasi oleh *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) eksogen, yang mana menunjukkan bahwa disregulasi hormon *Hypothalamic-Pituitary-Gonadal* (HPG) dimulai dari hipotalamus oleh gangguan produksi hormon GnRH. (Watson 2015).