

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Kadar Hormon Estrogen pada Perempuan Obesitas Sebagai Faktor Terganggunya Siklus Menstruasi

Hasvia Berliani¹, Desmawati Desmawati², Bobby Indra Utama³

1.Program Studi Kebidanan Program Magister Fakultas Kedokteran Universitas Andalas;
2.Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 3.Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi: Desmawati Desmawati; desmawati@med.unand.ac.id; 085274467797

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui peran kadar hormon estrogen pada perempuan obesitas sebagai faktor terganggunya siklus menstruasi. **Metode:** Systematic Literature Review ini dibuat berdasarkan artikel dari jurnal yang diperoleh melalui pencarian Pubmed, Science Direct dan Google Scholar, mengacu pada topik yang telah ditentukan. Artikel penelitian yang digunakan, diseleksi dengan kriteria inklusi dan eksklusi. **Hasil:** Obesitas memiliki pengaruh yang merugikan bagi tubuh manusia termasuk kesehatan reproduksi. Secara khusus, wanita obesitas mengalami gangguan poros hipofisis-ovarium-hipotalamus, dan sering menderita disfungsi menstruasi yang menyebabkan anovulasi dan infertilitas. Perempuan yang mempunyai kadar lemak yang tinggi di dalam tubuhnya akan mempengaruhi hormon estrogen karena selain dari ovarium estrogen juga akan diproduksi oleh jaringan adiposa yang membuat estrogen menjadi tidak normal, cenderung tinggi. Produksi hormon yang tidak seimbang inilah yang dapat menimbulkan gangguan pada siklus menstruasi. **Kesimpulan:** Status gizi obesitas memiliki presentasi lemak tubuh yang tinggi merupakan bahan dasar dalam pembentukan hormon estrogen. Cadangan lemak yang tinggi akan meningkatkan aromatisasi androgen menjadi estrogen. Kadar estrogen yang tinggi menyebabkan feedback terhadap FSH menjadi terganggu sehingga tidak mencapai kadar puncak dan mengganggu pertumbuhan folikel yang menyebabkan pemanjangan siklus menstruasi (*Oligomenrhea*).

Kata kunci: Estrogen; Obesitas; Siklus Menstruasi

Abstract

Objectives: This study aims to determine the role of estrogen hormone levels in obese women as a factor in disrupting the menstrual cycle. **Method:** This Systematic Literature Review is based on articles from journals obtained through Pubmed, Science Direct and Google Scholar searches, referring to the topics that have been determined. The research articles used were selected with inclusion and exclusion criteria. **Result:** Obesity has a detrimental effect on the human body, including reproductive health. In particular, obese women are disturbed by the pituitary-ovarian-hypothalamic axis and often suffer from menstrual dysfunction leading to anovulation and infertility. Women with high levels of fat in their bodies will affect the hormone estrogen because apart from the ovaries, estrogen will also be produced by adipose tissue, making estrogen abnormal and tend to be high. This unbalanced hormone production can cause disturbances in the menstrual cycle. **Conclusion:** High estrogen levels cause the feedback to FSH to be disrupted so that it does not reach peak levels and interferes with follicle growth which causes the prolongation of the menstrual cycle (*Oligomenrhea*).

Keywords: Estrogen Levels; Menstrual Cycle; Obesity

PENDAHULUAN

Obesitas didefinisikan sebagai penumpukan lemak yang berlebihan akibat ketidakseimbangan asupan energi (*energy intake*) dengan energi yang digunakan (*energy expenditure*) dalam waktu lama.¹ Obesitas atau kelebihan berat badan berdampak buruk bagi tubuh manusia termasuk kesehatan reproduksi. Secara khusus, perempuan obesitas mengalami gangguan poros hipofisis-ovarium-hipotalamus, dan sering menderita disfungsi menstruasi yang menyebabkan anovulasi dan infertilitas.²

Perempuan obesitas mempunyai kadar lemak yang tinggi di dalam tubuhnya, presentasi lemak yang tinggi akan mempengaruhi kadar estrogen karena selain dari ovarium estrogen juga akan diproduksi oleh jaringan adiposa yang membuat estrogen menjadi tidak normal, cenderung tinggi. Produksi hormon yang tidak seimbang ini lah yang dapat menimbulkan gangguan pada siklus menstruasi.³

Siklus menstruasi merupakan perubahan alami yang berulang dan teratur yang terjadi selama usia reproduksi pada wanita. Ini melibatkan perubahan struktur endometrium, fungsi dan produksi hormon reproduksi. Sejumlah faktor yang sering berperan dalam keteraturan dan kehilangan darah dari siklus menstruasi wanita termasuk perubahan hormon seks wanita, genetika, kondisi medis yang serius, indeks massa tubuh (IMT), gaya hidup dan stress.⁴⁻⁵

World Health Organization (WHO) menyatakan pada tahun 2016, >1,9 miliar orang dewasa berumur 18 tahun ke atas di dunia menderita kelebihan berat badan dan lebih dari 650 juta diantaranya menderita obesitas. Jumlah obesitas di seluruh dunia terus mengalami

peningkatan yaitu hampir mencapai tiga kali lipat dari tahun 1975 sampai 2016.⁶

Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menyatakan pada tahun 2018, sebanyak 21,8% orang dewasa (usia>18 tahun) mengalami obesitas. Angka ini mengalami peningkatan dari hasil Riskesdas pada tahun 2007 dan 2013 yaitu 10,5% dan 14,8%.⁷

Tingginya angka obesitas ini akan mempengaruhi kesehatan reproduksi pada perempuan yang merupakan calon ibu, sebagai calon ibu kesehatan perempuan harus diperhatikan terutama status gizi. Kualitas generasi selanjutnya akan ditentukan oleh keadaan ibu sebelum hamil dan selama hamil.⁸

METODE

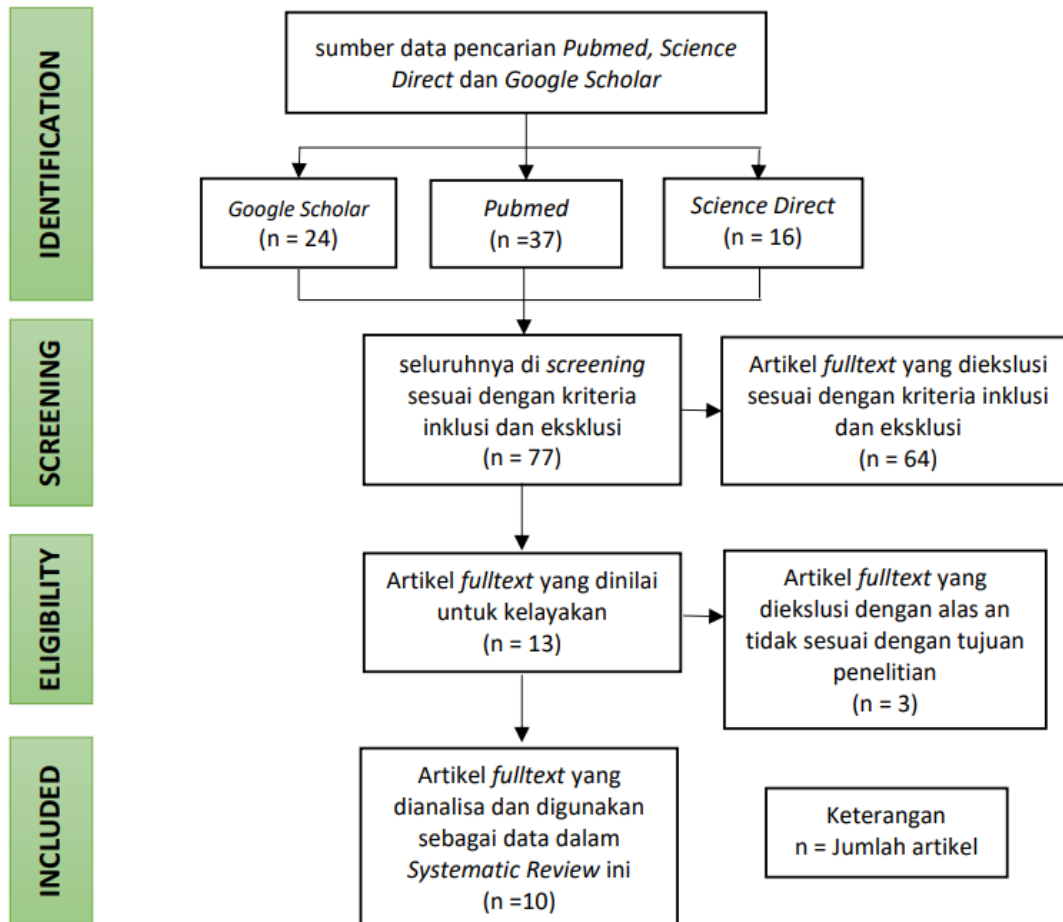
Metode yang digunakan dalam penelitian adalah pengkajian dengan melakukan pendekatan Systematic Review, dengan mengkaji berbagai literatur yang bersumber kepada jurnal nasional maupun internasional yang didapatkan dari sumber data pencarian Pubmed, Science Direct dan Google Scholar. Adapun data yang akan digunakan dalam Systematic Review ini akan berdasar kepada hasil penelitian dari penelitian yang sudah pernah dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Identification: Penentuan topik yang akan digunakan dalam *Systematic Review* dan pencarian artikel melalui sumber yang sudah ditentukan. Didapatkan 24 artikel pada *Google Scholar*, 37 artikel pada *PubMed* dan 16 artikel pada *Science Direct*. *Screening:* 77 artikel seluruhnya di *screening* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan didapatkan 64 artikel tidak sesuai dengan kriteria dan artikel yang terduplikasi dan menyisakan 13 artikel.

Eligibility: 13 artikel dinilai kelayakannya dengan melihat kualitas artikel dinilai berdasarkan abstrak, pendahuluan, metode, hasil dan diskusi serta

kesimpulannya. Terdapat 3 artikel yang tidak sesuai. *Included*: 10 Artikel yang dianalisa dan digunakan sebagai data dalam *Systematic Review* ini.



Gambar 1. Diagram Prisma Flow Systematic Review *Identification*: Penentuan topik yang akan digunakan dalam *Systematic Review* dan pencarian artikel melalui sumber yang sudah ditentukan. Didapatkan 24 artikel pada *Google Scholar*, 37 artikel pada *PubMed* dan 16 artikel pada *Science Direct*. *Screening*: 77 artikel seluruhnya di *screening* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan didapatkan 64 artikel tidak sesuai dengan kriteria dan artikel yang terduplikasi dan menyisakan 13 artikel. *Eligibility*: 13 artikel dinilai kelayakannya dengan melihat kualitas artikel dinilai berdasarkan abstrak, pendahuluan, metode, hasil dan diskusi serta kesimpulannya. Terdapat 3 artikel yang tidak sesuai. *Included*: 10 Artikel yang dianalisa dan digunakan sebagai data dalam *Systematic Review* ini

Tabel 1. Hasil Systematic Review^{9,10,2,11-16,4}

No	Studi	Hasil Penelitian
1	The Relationship of Obesity with Menstrual Cycle ⁹	Masa remaja merupakan masa transisi perubahan fisik, emosi dan psikis. Masa transisi sering ditandai dengan perkembangan fisik dari usia anak menjadi dewasa yang disebut pubertas. Pada remaja putri, pubertas ditandai dengan permulaan menstruasi. Menstruasi adalah perdarahan periodik dari uterus yang dimulai sekitar 14 hari setelah ovulasi secara berkala akibat terlepasnya lapisan

		<p>endometrium uterus. Durasi antara dua siklus menstruasi berkisar 21-45 hari dalam 1-2 tahun setelah menarche.</p> <p>Wanita biasanya mengalami masalah yang berkaitan dengan menstruasi. Gangguan tersebut antara lain nyeri saat menstruasi dan perdarahan menstruasi berat. Gangguan siklus merupakan masalah ginekologi terbanyak di antara wanita terutama remaja.</p> <p>Salah satu faktor penyebab terjadinya gangguan siklus menstruasi adalah obesitas. Obesitas dapat menyebabkan gangguan siklus menstruasi melalui jaringan adiposa yang secara langsung mempengaruhi rasio hormon estrogen dan androgen.</p>
2	The effects of obesity on the menstrual cycle ¹⁰	<p>Prevalensi obesitas pada anak dan remaja secara signifikan meningkat di Amerika Serikat dan di seluruh dunia sejak itu 1970-an, tren yang dipercepat oleh COVID-19 pandemi.</p> <p>Komplikasi dari obesitas berkisar dari negatif efek pada kardiovaskular, endokrin, hepatobilier, dan sistem muskuloskeletal ke tingkat kondisi kesehatan mental yang lebih tinggi seperti depresi dan gangguan makan di antara yang terpengaruh individu.</p> <p>Obesitas pada masa remaja terkait dengan ketidakteraturan siklus menstruasi yang lebih besar dan polikistik sindrom ovarium (PCOS), yang dapat mengakibatkan lebih sering tidak adanya periode menstruasi, dan perdarahan menstruasi yang berat.</p> <p>Kelainan menstruasi pada remaja dengan obesitas dapat memicu terjadinya komplikasi kebidanan dan ginekologi seperti infertilitas, komplikasi kehamilan dan kanker endometrium.</p>
3	Variation of Leptin During Menstrual Cycle and Its Relation to the Hypothalamic–Pituitary–Gonadal (HPG) Axis: A Systematic Review ²	<p>Jaringan adiposa telah diidentifikasi sebagai organ endokrin selain organ tersebut tindakan sebagai penyimpan energi; itu menghasilkan sejumlah besar mediator aktif biologis yang dikenal sebagai adipositokin.</p> <p>Secara signifikan, adipositokin ditemukan terlibat dalam fisiologi banyak fungsi tubuh, termasuk reproduksi. Peran berat badan, komposisi lemak tubuh, dan nutrisi sebagian besar telah diselidiki pada penelitian manusia.</p> <p>Kumpulan data selama 25 tahun terakhir telah menunjukkan bahwa leptin bukan hanya molekul yang memantulkan penyimpanan energi dalam tubuh, tetapi juga merupakan sitokin penting yang terlibat dalam banyak fisiologis fungsi, seperti respon inflamasi, sensitivitas insulin, metabolisme tulang, imunitas, dan yang paling penting, fungsi reproduksi. Leptin mengontrol fisiologi normal dari sistem reproduksi wanita; itu berinteraksi dengan sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG). oleh mekanisme kompleks yang menghubungkan homeostasis energi dengan reproduksi.</p>
4	Obesity as disruptor of the female fertility ¹¹	<p>Wanita obesitas mengalami gangguan dari 'poros hipofisis ovarium hipotalamus', dan sering menderita disfungsi menstruasi yang menyebabkan anovulasi dan infertilitas.</p> <p>Wanita obesitas memiliki adiposit tinggi yang berperan sebagai organ endokrin. Jaringan adiposa melepaskan sejumlah molekul bioaktif, yaitu adipokin, yang secara bervariasi berinteraksi dengan berbagai jalur molekuler resistensi insulin, peradangan, hipertensi, risiko kardiovaskular, koagulasi, dan diferensiasi dan pematangan oosit.</p> <p>Sebaliknya, penurunan berat badan melalui modifikasi gaya hidup pada wanita obesitas, telah terbukti mengembalikan siklus menstruasi dan ovulasi serta meningkatkan kemungkinan pembuahan.</p>
5	The importance of estradiol for body weight regulation in women ¹²	<p>Pada wanita obesitas, estradiol tidak hanya penting untuk fungsi reproduksi, tetapi juga mengontrol asupan makanan dan pengeluaran energi. Asupan makanan diketahui berubah selama siklus menstruasi pada manusia. Perubahan asupan makanan ini sebagian besar dimediasi oleh</p>

		<p>estradiol, yang bekerja langsung pada neuron anoreksigenik dan oreksigenik, sebagian besar di hipotalamus.</p> <p>Hubungan antara hormon steroid dan wanita ini terkait dengan bagaimana penurunan atau ketidakseimbangan kadar estradiol mempengaruhi sensitivitas insulin di otak. Ini dapat menyebabkan insulin serebral resistensi, yang berkontribusi pada pengembangan kondisi seperti Penyakit Parkinson atau Alzheimer. Penggunaan yang tepat dari estradiol dan Analog GLP-1 dapat membantu mengelola obesitas dan mempertahankannya secara optimal kesehatan mental pada wanita dengan mengurangi mekanisme yang memicu gangguan neurodegeneratif.</p>
6	Variations of Ghrelin and Obestatin Hormones During the Menstrual Cycle of Women of Different BMIs ¹³	<p>Perubahan siklus hormon selama siklus menstruasi bertanggung jawab tidak hanya untuk fungsi reproduksi tetapi juga memiliki efek lain pada asupan makanan dan nafsu makan.</p> <p>Studi ini menyelidiki variasi terkait hormone nafsu makan (ghrelin dan obestatin) selama siklus menstruasi dan hubungannya dengan adipokin, estrogen, dan BMI.</p> <p>Hasil didapatkan: Tingkat ghrelin dan obestatin yang tinggi ditemukan pada kelompok obesitas. Temuan ini dapat memberikan pengertian bahwa hormon ghrelin yang tinggi dan obestatin yang tinggi pada obesitas sebagai penyebab naiknya berat badan, dimana kedua hormon tersebut berperan sebagai pengatur rasa lapar yang obesitas dan terkait gangguan menstruasi.</p>
7	Estradiol and Leptin in Women with Obesity, Overweight, and Normal Body Weight ¹⁴	<p>Prevalensi obesitas pada wanita lebih tinggi dibandingkan pria. Obesitas berhubungan dengan resistensi hormon leptin. Hormon Estradiol juga berperan penting dalam metabolisme energi dan pengendalian berat badan. Semakin tinggi lemak tubuh maka semakin tinggi pula kadar estrogen.</p> <p>Hasil penelitian didapatkan nilai median konsentrasi estradiol pada kelompok obesitas lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal, yaitu 63 Pg/mL (18-420). Rata-rata konsentrasi leptin pada kelompok obesitas lebih tinggi dibandingkan kelompok normal, yaitu 4,56 ng/mL (hingga ± 3,48). Penelitian ini menunjukkan bahwa ditemukan korelasi yang signifikan antara estradiol dan leptin pada BMI.</p>
8	Prevalence of menstrual irregularities in correlation with body fat among students of selected colleges in a district of Tamil Nadu, India ¹⁵	<p>Prevalensi ketidakteraturan menstruasi tinggi pada Wanita yang obesitas dibandingkan dengan mereka yang memiliki lemak tubuh normal. Hal ini terkait dengan oligomenore, amenore, dan hipomenore secara statistik meningkat secara signifikan pada wanita obesitas.</p> <p>Penelitian ini mengungkapkan peningkatan 4 kali lipat prevalensi ketidakteraturan menstruasi pada wanita dengan lemak tubuh tinggi dibandingkan dengan yang normal yang disebabkan oleh olahraga yang tidak teratur, kebiasaan makan yang buruk dan gaya hidup yang tidak sehat.</p>
9	Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal markers ¹⁶	<p>Adipositas berhubungan dengan pola dan panjang siklus menstruasi. Wanita berat badan berlebih memiliki risiko lebih tinggi mengalami siklus menstruasi yang tidak teratur, yang merupakan indikator gangguan reproduksi; hubungan ini sebagian dapat dilihat pada kadar hormonal, terutama kadar SHBG, Estrogen, dan insulin.</p>
10	Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of	<p>Hasil peneltian didapatkan di antara 1.423 wanita, 93 wanita (6,5%) memiliki BMI 30 kg/m², 6,5% wanita (OR ¼ 2.543; 95%CI 1.332–4.856; p¼.005) atau WC 90cm (OR ¼ 2.023; 95%CI 1.198–3.416; p¼.008) mengalami oligomenore, dan 22,6% mengalami menstruasi tidak teratur. Secara keseluruhan, mereka yang memiliki IMT 30 kg/m² cenderung memiliki siklus menstruasi yang panjang.</p>

<p>childbearing age: a cross-sectional study⁴</p>	<p>Obesitas dikaitkan dengan oligomenore dan menstruasi tidak teratur. Obesitas perut mungkin memiliki efek prediktif yang lebih kuat pada menstruasi tidak teratur.</p>
--	--

Obesitas dan Reproduksi

Obesitas pada wanita akan meningkatkan risiko mengalami permasalahan ginekologi secara signifikan. Permasalahan ini berhubungan dengan siklus menstruasi, meliputi: amenorrhea, gangguan siklus menstruasi, dan perdarahan yang abnormal. Obesitas berisiko terhadap infertilitas dan gangguan ovulasi karena menyebabkan terjadi Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Selain itu, obesitas juga meningkatkan risiko terhadap kehamilan, meliputi hipertensi dalam kehamilan, diabetes gestasional, persalinan secara sectio cesarea dan kelainan pada janin.¹⁷⁻¹⁹

Prevalensi obesitas pada wanita yang membuat risiko berbagai metabolisme (diabetes, penyakit kardiovaskular), psikologis, dan masalah reproduksi sudah diketahui. Mayoritas efek ini dianggap berasal dari gangguan dalam mekanisme neuroendokrin. Dampak obesitas selama usia remaja sering dikaitkan dengan ketidakteraturan menstruasi (30-47% kasus), anovulasi, resistensi insulin, sindrom ovarium polikistik (PCOS), dan infertilitas.^{20,21}

Obesitas dan Neuroendokrin

Poros hipotalamus-hipofisis gonad (HPG) cukup sensitif terhadap perubahan homeostasis tubuh dan dipengaruhi oleh rasio lemak tubuh. Kelebihan berat badan sesuai dengan deposisi lemak berlebih. Perlu dicatat bahwa jaringan adiposa juga bertindak sebagai organ endokrin dan mengeluarkan adipokin bioaktif yang berperan penting dalam mengatur sistem kekebalan tubuh, jalur metabolisme glukosa dan lipid, dan fungsi reproduksi.

Berat badan yang berlebihan mempengaruhi konsentrasi luteinizing hormone (LH) dan konsentrasi LH yang tinggi dikaitkan dengan penurunan pemuahan.²²⁻²⁴

Dengan poros GnRH hipotalamus, hipofisis melepaskan FSH untuk perkembangan folikel, yang direkrut selama fase luteal dari siklus sebelumnya. Folikel dominan dengan aliran darah superior dan konsentrasi reseptor FSH dapat bertahan bahkan ketika pelepasan FSH dihambat sebagai respons terhadap peningkatan kadar estrogen dan inhibin B ovarium. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia, konsekuensi umum dari obesitas, menurunkan konsentrasi globulin pengikat hormon seks (SHBG) dan karenanya meningkatkan kadar androgen bebas (hiperandrogenemia). Wanita gemuk memiliki lebih banyak jaringan adiposa, dan aromatase di jaringan adiposa dapat mengubah androgen perifer menjadi estrogen. Oleh karena itu, peningkatan kadar estrogen pada wanita obesitas mengganggu perkembangan folikel melalui penghambatan sekresi FSH untuk ovulasi., perubahan GnRH hipotalamus pada wanita gemuk dapat mempengaruhi sekresi FSH dan LH. Perlu ada stimulasi yang tepat dan mekanisme umpan balik antara otak dan ovarium untuk merekrut folikel yang belum matang untuk berkembang selama setiap siklus. Jika tidak ada, seluruh folikel tetap imatur dan tidak mampu mempertahankan kadar estrogen yang sesuai untuk memicu lonjakan LH untuk ovulasi.^{15, 25-27}

SIMPULAN

Status gizi obesitas memiliki presentasi lemak tubuh yang tinggi merupakan bahan dasar dalam pembentukan hormon estrogen. Cadangan lemak yang tinggi akan meningkatkan aromatisasi androgen menjadi estrogen. Kadar estrogen yang tinggi menyebabkan feedback terhadap FSH menjadi terganggu sehingga tidak mencapai kadar puncak dan mengganggu pertumbuhan folikel yang

menyebabkan pemanjangan siklus menstruasi (*Oligomenrhea*).

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Obesity and overweight [Internet]. 2018 [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):1–13.
3. Karina E, Nuryanto, Candra A. *Journal of Nutrition College*. 2017;6:319–25.
4. Tang Y, Chen Y, Feng H, Zhu C, Tong M, Chen Q. Is body mass index associated with irregular menstruation: A questionnaire study? 2020;4–9.
5. Hugh S. Taylor M, Lubna Pal, MBBS M, Emre Seli M. *speroff's*. 2020.
6. WHO. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>
7. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar Provinsi Sumatera Barat Tahun 2018. Laporan Rischesdas Nasional 2018. 2018. 493 p.
8. Dieny FF, Rahadiyanti A, Kurniawati DM. Gizi Prakonsepsi. Syamsiah N, editor. Jakarta: Bumi Medika; 2019.
9. Sari RP. Hubungan antara Obesitas dengan Siklus Menstruasi. 2015;2.
10. Salem AM. Variation of Leptin During Menstrual Cycle and Its Relation to the Hypothalamic – Pituitary – Gonadal (HPG) Axis : A Systematic Review. 2021;445–58.
11. Petkovic G, Vigil P, Mele J, R JP Del. The importance of estradiol for body weight regulation in women. 2022;(November):1–16.
12. Salem AM, Latif R, Rafique N, Aldawlan MI, Almulla LB, Alghirash DY, et al. Variations of Ghrelin and Obestatin Hormones During the Menstrual Cycle of Women of Different BMIs. 2022;(September):1297–305.
13. Fitri Y, Tann G. Estradiol and Leptin in Women with Obesity , Overweight , and Normal Body Weight. 2017;2:36–41.
14. Sherly Deborah G, Siva Priya D V., Rama Swamy C. Prevalence of menstrual irregularities in correlation with body fat among students of selected colleges in a district of Tamil Nadu, India. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2017;7(7):740–3.

15. Roman Lay AA, Pereira A, Garmendia Miguel ML. Association between obesity with pattern and length of menstrual cycle: The role of metabolic and hormonal markers. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;260:225–31.
16. Zhou X, Yang X. Association between obesity and oligomenorrhea or irregular menstruation in Chinese women of childbearing age: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol [Internet].* 2020;36(12):1101–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1803823>
17. Moini J, Raheleh A, Carrie M, Mohtashem S. *Global Health Complications of Obesity.* United Kingdom: Elsevier; 2020.
18. Prathita YA, Syahredi S, Lipoeto NI. Hubungan Status Gizi dengan Siklus Menstruasi pada Mahasiswi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. *J Kesehat Andalas [Internet].* 2017 Jul 20;6(1):104. Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/653>
19. Hall JE, Guyton AC. *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
20. Bala R, Singh V, Rajender S. *Environment, Lifestyle, and Female Infertility.* 2020;
21. Hengartner MP, Kruger THC, Geraedts K, Tronci E, Mancini T, Ille F, et al. Negative affect is unrelated to fluctuations in hormone levels across the menstrual cycle: Evidence from a multisite observational study across two successive cycles. *J Psychosom Res.* 2017;99(April):21–7.
22. Ziomkiewicz A, Ellison PT, Lipson SF, Thune I, Jasienska G. Body fat, energy balance and estradiol levels: A study based on hormonal profiles from complete menstrual cycles. *Hum Reprod.* 2018;23(11):2555–63.
23. Wilson DR. Everything you need to know about estrogen. *MedicalNewsToday [Internet].* 2020 Mar; Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/277177>
24. Seks H, Tayebi N, Sc M, Yazdanpanahi Z, Si M, Yektatalab S, et al. Hubungan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Gangguan Menstruasi pada Berbagai Usia Menarche dan Hormon Seks. 2017;20171–8.
25. Yeung EH, Zhang C, Albert PS, Mumford SL, Ye A, Perkins NJ, et al. Adiposity and sex hormones across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Int J Obes [Internet].* 2013 Feb 7;37(2):237–43. Available from: <http://www.nature.com/articles/ijo20129>
26. Kim JH. Body Weight Changes in Obese Women and Menstruation. 2017;2017;32:219–20.
27. Rafique N, Salem AM, Latif R, Alsheikh MH, Rafique N, Salem AM, et al. weight and overweight / obese females Serum leptin level across different phases of menstrual cycle in normal weight and overweight / obese females. *Gynecol Endocrinol [Internet].* 2018;0(0):1–4. Available from: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1419173>

