

Tinjauan Literatur: Hubungan Obesitas dan Infertilitas pada Pria Usia Produktif

A Literature Review: Association between Obesity and Infertility in Productive-Aged Men

Allisa Nadhira Permata Arinda Putri^{1*}, Siti Rahayu Nadhiroh¹

¹Departemen Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

INFO ARTIKEL

Received: 19-07-2023

Accepted: 29-02-2024

Published online: 07-06-2024

*Koresponden:

Allisa Nadhira Permata Arinda Putri

allisanpap11@gmail.com



DOI:

10.20473/amnt.v8i2.2024.318-327

Tersedia secara online:

<https://e-journal.unair.ac.id/AMNT>

Kata Kunci:

Obesitas, Infertilitas, Kualitas Sperma, Kuantitas Sperma

ABSTRAK

Latar Belakang: Obesitas merupakan masalah epidemi dunia yang mengalami kenaikan secara terus menerus. Obesitas berpengaruh negatif pada beberapa fungsi dalam tubuh yaitu termasuk fungsi reproduksi (fertilitas). Prevalensi pasangan infertil di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 15-25% dengan infertilitas pada pria menyumbang 25-30% dari total kasus infertilitas.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara obesitas dan infertilitas pada pria usia produktif.

Metode: Studi penelitian ini menggunakan metode *literature review* bersumber dari hasil penelitian berdasarkan kriteria inklusi berupa literatur berkredibel baik dengan topik obesitas dan infertilitas pria sebanyak 8 penelitian observasional. Referensi yang tidak dapat diakses secara *full text* dan penelitian pada hewan uji coba termasuk dalam kriteria ekskusi penelitian.

Ulasan: Obesitas dapat mempengaruhi kesuburan pria secara langsung atau tidak langsung melalui beberapa mekanisme perubahan profil hormonal. Obesitas dapat menyebabkan adanya perubahan androgen menjadi estrogen secara berlebihan sehingga dapat meningkatkan aktivitas aromatase dan reproduksi selanjutnya sehingga ketidakseimbangan ini dapat menurunkan kualitas dari sperma. Pada keadaan obesitas sendiri menyebabkan kadar leptin plasma yang tinggi. Peningkatan stres oksidatif yang diinduksi leptin dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak terkendali sehingga berdampak negatif pada fluiditas membran plasma sperma, merusak motilitas sperma, dan meningkatkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sperma.

Kesimpulan: Peningkatan *body mass index* (BMI) meningkatkan risiko kejadian penurunan parameter sperma yang mengacu pada peningkatan derajat infertilitas pada pria. Pria obesitas dapat meningkatkan risiko perubahan parameter sperma secara kuantitatif (volume, jumlah, dan konsentrasi) serta kualitatif (motilitas, morfologi, dan DNA sperma).

PENDAHULUAN

Obesitas merupakan masalah epidemi dunia yang mengalami kenaikan secara terus menerus¹. Menurut *World Health Organization* (WHO), kegemukan dan obesitas didefinisikan sebagai akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan sehingga dapat mengganggu kesehatan². Berdasarkan laporan WHO di tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan yang mana lebih dari 650 juta orang dewasa mengalami obesitas². Prevalensi obesitas pada pria dewasa dengan rentan usia produktif di Indonesia sebesar 14,5%³. Obesitas dapat menyebabkan berbagai gangguan serta menyebabkan tubuh rentan mengalami penyakit kronis seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, tumor atau kanker, penuaan dini, dan penyakit neurodegeneratif.

Selain itu, obesitas berpengaruh negatif pada beberapa fungsi dalam tubuh yaitu termasuk fungsi reproduksi (fertilitas)⁴. Namun pada kenyataannya, hampir 40% dari pasangan yang didiagnosis sebagai infertil berkaitan dan disebabkan oleh infertilitas pria⁵. Faktor infertilitas pada pria bersifat multifaktorial dan obesitas berpotensi menjadi satu-satunya penyebab utama dan merupakan faktor pendukung pada banyak individu. Obesitas pada pria diduga menyebabkan perubahan parameter semen. Bukti epidemiologi berbasis populasi tidak tersedia hingga satu dekade yang lalu. Namun, berdasarkan penelitian sebelumnya pria obesitas hampir dua kali lipat berisiko mengalami infertilitas⁶. Obesitas dikatakan mempengaruhi spermatogenesis serta kualitas semen⁷. Pria yang obesitas mengalami peningkatan jaringan adiposa, yang menyebabkan kadar leptin meningkat dan

memicu resistensi leptin. Resistensi leptin berpusat pada hipotalamus yang mana leptin tidak dapat menstimulasi aksis *the hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG)⁸. Menurunnya aktivitas aksis *the hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG) dapat menghambat pelepasan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) pada hipotalamus sehingga memicu hipofisis anterior dalam melepaskan *folicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). FSH (*Folicle Stimulating Hormone*) berhubungan dengan produksi sel sertoli pada tubulus seminiferus yang berfungsi merangsang pembentukan *androgen binding protein* (ABP) dan inhibin B, sedangkan sekresi dan produksi *folicle stimulating hormone* (FSH) oleh kelenjar hipofisis diatur oleh inhibin B. Inhibin B berfungsi memberikan umpan balik kepada *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) untuk menghentikan pengeluaran *folicle stimulating hormone* (FSH). Inhibin B juga merangsang sintesis testosteron oleh sel Leydig⁹. *Androgen binding protein* (ABP) berperan dalam spermatogenesis. Penurunan kadar *luteinizing hormone* (LH) berhubungan dengan penurunan sel leydig yang berkaitan dengan testosteron dalam pembentukan kelamin sekunder seperti jakun, kumis, bulu di area kemaluan dan lainnya juga mendukung *androgen binding protein* (ABP) dalam proses spermatogenesis. Resistin merupakan hormon dalam jaringan adiposa lainnya yang menginduksi resistensi insulin pada pria obesitas¹⁰. Kadar insulin yang meningkat pada pria obesitas menyebabkan penurunan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG), yang dapat menurunkan aksi testosteron untuk memediasi spermatogenesis normal^{11,12}. Perubahan perubahan hormonal yang terjadi tersebut dapat mengganggu proses spermatogenesis sehingga menginduksi penurunan kualitas atau kuantitas sperma. Kadar testosteron yang rendah sebesar <12,1 nmol/l menandakan adanya gejala hipogonadisme seperti hasrat aktivitas seksual yang menurun, penurunan ereksi spontan, kerontokan rambut pada aksila dan kemaluan, serta gangguan spermatogenesis dengan tingkat inhibin B dan konsentrasi *folicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) yang rendah atau normal¹³.

Infertilitas merupakan keterbatasan dalam mencapai kehamilan secara klinis walaupun telah melakukan hubungan seksual secara teratur minimal satu tahun dengan tidak menggunakan alat kontrasepsi¹⁴. Infertilitas diklasifikasikan menjadi infertilitas primer dan sekunder. Wanita infertil primer merupakan wanita yang sebelumnya belum pernah dinyatakan mengalami kehamilan klinis dan menggambarkan ciri sebagai infertilitas. Sedangkan wanita infertil sekunder merupakan wanita yang sudah tidak dapat mengalami kehamilan klinis akan tetapi sebelumnya pernah didiagnosis mengalami kehamilan klinis¹⁵. Hal ini juga berlaku pada laki-laki mengenai keikutsertaannya dalam peran menginisiasi kehamilan. Prevalensi pasangan infertil di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 15-25%, namun belum terdapat data terkait prevalensi infertilitas pada pria^{16,17}. Data prevalensi infertilitas pada pria sulit didapatkan karena infertilitas pria bukanlah penyakit yang biasa dilaporkan. Selain itu, biaya untuk intervensi infertilitas pria biasanya bersifat pribadi, karenanya tidak tercatat dalam statistik asuransi kesehatan¹⁸. Beberapa

penentu terjadinya infertilitas berkaitan dengan gaya hidup meliputi, frekuensi aktivitas seksual, pembatasan diet dan olahraga berlebihan, stres, obesitas, merokok, konsumsi ganja, dan konsumsi alkohol¹⁴.

Infertilitas adalah biomarker mendasar pada kesehatan secara menyeluruh dan berguna sebagai penanda adanya kenaikan risiko perkembangan komorbiditas dan mortalitas^{19,20}. Secara umum anggapan kegagalan mendapatkan keturunan disebabkan oleh wanita yang tidak subur, namun keberhasilan mendapatkan anak dipengaruhi oleh kedua belah pihak, termasuk pihak pria. Berdasarkan data sebelumnya, dilaporkan bahwa sebanyak 35% kasus infertilitas hanya melibatkan wanita, 20% wanita dan pria, 30% hanya melibatkan pria, dan 15% lainnya berupa kasus infertilitas belum dapat dijelaskan penyebabnya²¹. Hal ini juga sejalan dengan data sebelumnya yang menyebutkan bahwa infertilitas pada pria menyumbang 25-30% dari total kasus infertilitas¹². Infertilitas pria menyumbang lebih dari 40% kasus infertilitas yang ada secara global²². Salah satu penelitian menyebutkan adanya prevalensi lebih tinggi tingkat azoospermia dan oligospermia pada pria obesitas (masing-masing 12,7% dan 31,7%) dibandingkan dengan pria dengan berat badan normal (9,8% dan 24,5%)²³.

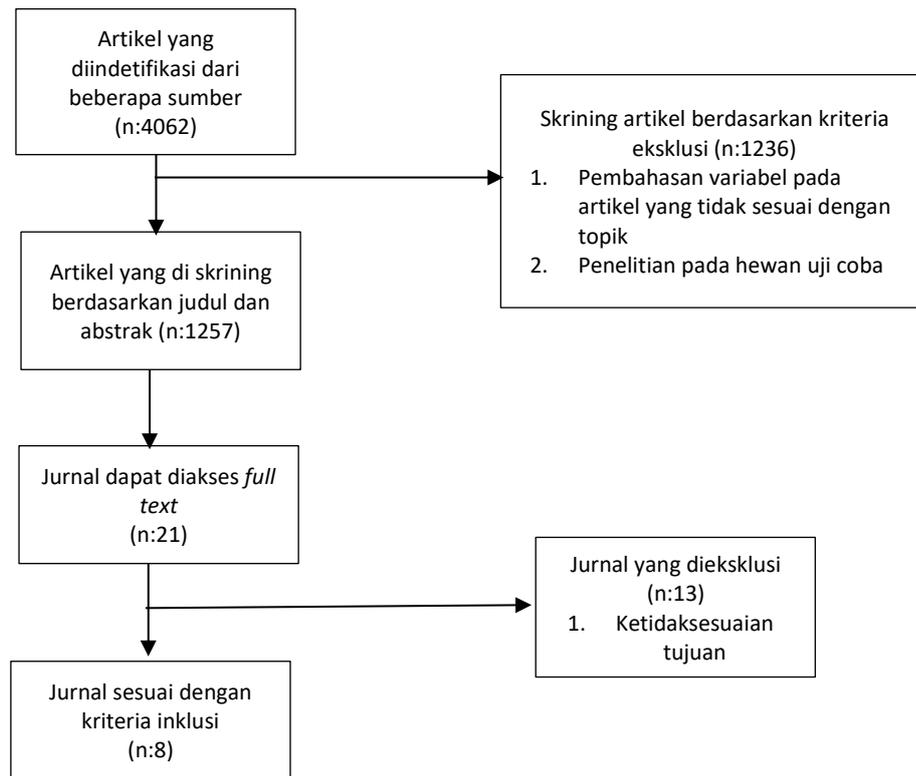
Berdasarkan besarnya pengaruh prevalensi, dampak atau kerugian dari infertilitas, dan terbatasnya penelitian pada pria, maka penulis melakukan studi literatur yang secara lebih lanjut akan membahas dan merangkum berbagai penelitian terkait obesitas dan hubungannya dan infertilitas pria secara sistematis berdasarkan kaidah yang ada. Sehingga dapat dijadikan rujukan kegiatan intervensi ataupun penelitian lebih lanjut terkait isu yang dibahas yaitu obesitas dan infertilitas pada pria untuk meminimalisir kerugian yang terjadi, baik dari segi kesehatan, sosial, hingga ekonomi.

METODE

Penulisan jurnal ini menggunakan metode *literature review* dimana penelitian ini menggunakan data dari hasil penelitian dan atau temuan serta kajian yang telah ada sebelumnya dengan topik yang sama. *Literature review* bukan merupakan penelitian utama itu sendiri, melainkan didapatkan melalui survei dan penelitian kepustakaan yang bersumber pada buku, jurnal dan terbitan lain yang berkaitan dengan topik penelitian sehingga dapat menghasilkan sebuah tulisan yang relevan dengan satu topik atau isu tertentu²⁴. Tahapan dalam menyusun *literature review* yang dilakukan diawali dengan memilih topik ulasan, dilanjutkan dengan mencari dan memilih artikel yang sesuai, kemudian dengan menganalisis dan mensintesis literatur. Data penelitian yang digunakan diambil dari hasil penelitian yang telah dilakukan dalam kurun waktu 5 tahun terakhir yaitu pada tahun 2018 hingga 2023. Referensi penelitian yang digunakan adalah *original research* atau penelitian langsung observasional (*cross-sectional*, *case control*, maupun *cohort*). Sumber data yang digunakan diambil dari database jurnal seperti *Science Direct*, *Scopus*, dan *PubMed*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian referensi adalah "*obesity*", "*infertile men*", "*infertility*", "*semen parameters*", "*obesity and semen quality*" dan "*obesity and male*

infertility" dan nama-nama spesifik penanda obesitas dan infertilitas pria seperti "Leptin dan infertilitas pada pria". Penentuan kata kunci berdasarkan tujuan penelitian yaitu mengetahui hubungan infertilitas dengan obesitas pada pria yang mana setiap kata kunci memiliki konsep atau makna yang kurang lebih sama dan relevan. Kriteria inklusi pada studi literatur ini adalah literatur yang telah melalui peer review dan telah terbukti bahwa literatur merupakan literatur yang kredibel baik nasional maupun internasional serta merupakan penelitian asli (*original research*) dengan desain penelitian observasional (*cross-sectional, case control, dan cohort*) dan topik penelitian terkait obesitas dan infertilitas pada pria. Sedangkan untuk kriteria eksklusi dalam pencarian referensi berupa

hasil penelitian yang dipublikasikan hanya abstrak dan tidak dapat diakses secara *full text* dan penelitian yang dilakukan pada hewan coba. Setelah dilakukannya skrining secara independen oleh satu orang penulis dan pemilihan berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 21 referensi yang pada akhirnya terpilih 8 referensi untuk diulas yang disesuaikan dengan topik yang akan dibahas. Pemilihan 8 artikel berdasarkan metode *systematic literature review* dan disesuaikan dengan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Pemilihan artikel juga telah melalui teknik matriks sintesis yang sesuai dengan topic. Diagram *flow* dari strategi pencarian literatur yang digunakan pada penelitian ini tersaji pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram flow strategi penelusuran literatur

DISKUSI

Tabel 1 menunjukkan hasil hubungan obesitas dengan infertilitas pada pria usia produktif. Hasil pencarian artikel literatur menemukan 8 artikel yang relevan. Sebanyak 5 artikel yang menyebutkan bahwa ada hubungan obesitas berdasarkan pengukuran body mass index (BMI) dengan kualitas, kuantitas, serta motilitas sperma pada pria sementara 3 lainnya mengatakan tidak terdapat ada hubungan obesitas berdasarkan pengukuran body mass index (BMI) dengan kualitas, kuantitas, serta motilitas sperma pada pria. Pada penelitian literatur ini memiliki keterbatasan dalam mendapatkan referensi artikel dengan responden yang memiliki usia spesifik, sehingga dapat memungkinkan adanya perbedaan hasil penelitian di tiap artikel. Oleh karena itu, dengan adanya peningkatan angka obesitas disertai pengaruhnya pada infertilitas pria maka diperlukan penelitian mendatang mengenai faktor lain

yang mempengaruhi secara langsung infertilitas pada pria.

Hubungan Obesitas dan Infertilitas pada Pria

Pada penelitian literatur ini parameter sperma yang diukur dibatasi pada parameter kuantitatif berupa volume, konsentrasi, dan jumlah sperma serta kualitatif (motilitas, morfologi, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sperma). Di dalam 5 penelitian yang secara signifikan menunjukkan hubungan obesitas dan parameter yang menunjukkan infertilitas pada pria. Pada penelitian Zhang *et al.*, peningkatan body mass index (BMI) berkaitan dengan volume semen yang lebih rendah dan motilitas sperma²⁵. Hal ini dijelaskan bahwa terdapat beberapa mekanisme dari efek obesitas terhadap parameter sperma. Obesitas dapat menyebabkan adanya perubahan androgen menjadi estrogen secara berlebihan

sehingga dapat meningkatkan aktivitas aromatase dan reproduksi selanjutnya sehingga ketidakseimbangan ini dapat menurunkan kualitas dari semen. Selain itu, obesitas dikaitkan dengan peradangan kronis dan stres oksidatif pada saluran reproduksi pria, yang secara langsung dapat merusak jaringan testis dan kualitas sperma^{26,27}. Ketiga, obesitas meningkatkan suhu skrotum, dan paparan panas dapat merusak sperma²⁸. Pada penelitian Maghsoumi-Norouzabad *et al.*, juga menyebutkan kelebihan berat badan dan obesitas pada pria berhubungan dengan penurunan jumlah sperma yang berkaitan dengan perubahan profil hormonal²⁹. Hal ini juga sejalan dengan penelitian Ma *et al.*, yang menunjukkan obesitas secara signifikan berhubungan dengan kualitas dan kuantitas sperma, penelitian Oliveira *et al.*, menunjukkan adanya peningkatan body mass index (BMI) berhubungan dengan kualitas dan kuantitas sperma melalui kerusakan mitokondria dan konsentrasi sperma serta penelitian Le, M.T., *et al.*, menunjukkan peningkatan body mass index (BMI) pada kualitas sperma^{30,31,32}. Pada 3 penelitian yang tidak menunjukkan hasil signifikan pada hubungan obesitas dengan infertilitas yaitu dengan penurunan parameter sperma. Meski begitu, 2 artikel yang tidak menunjukkan hubungan obesitas dengan penurunan sperma secara kuantitatif ternyata mengidentifikasi hubungan spesifik pada parameter kualitatif seperti motilitas, morfologi, dan DNA sperma. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Zhu *et al.*, peningkatan body mass index (BMI) dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sperma dan kerusakan DNA sperma³³. Penelitian yang dilakukan Bansal *et al.*, peningkatan body mass index (BMI) dikaitkan dengan penurunan kualitas sperma berupa motilitas³⁴. Namun pada 1 penelitian lainnya, yaitu penelitian yang dilakukan oleh Alahmar *et al.*, tidak menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas (BMI) dengan perubahan parameter sperma baik kualitatif maupun kuantitatif³⁵.

Penelitian yang tidak menunjukkan hasil signifikan merupakan penelitian dengan desain *cross-sectional* (2 artikel) dan desain *cohort* (1 artikel). Hasil Penelitian yang tidak signifikan dapat diakibatkan karena pengambilan data yang tidak seragam dari segi usia, waktu, dan kondisi hormonal yang mempengaruhi perubahan sperma sehingga masih diperlukannya penelitian mengenai evaluasi hormonal dan *DNA fragmentation test* untuk mendukung proses penelitian. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pada studi literatur penelitian observasional yang telah diidentifikasi terjadi peningkatan risiko penurunan parameter sperma yang

merujuk pada peningkatan derajat infertilitas pada pria diakibatkan adanya peningkatan body mass index (BMI) atau body mass index (BMI) tinggi (obesitas).

Obesitas dan Perubahan Parameter Kuantitas serta Kualitas Sperma

Obesitas dapat mempengaruhi kesuburan pria secara langsung atau tidak langsung melalui beberapa mekanisme perubahan profil hormonal. Pada manusia, peningkatan body mass index (BMI) mengurangi globulin pengikat hormon seks plasma (SHBG) yang menghasilkan testosteron yang lebih rendah dan kadar estrogen yang lebih tinggi³⁶. Selain itu, keadaan obesitas itu sendiri mempertahankan kadar estrogen yang tinggi, karena jaringan adiposa putih yang lebih besar²⁹. Sitokrom P450 aromatase, yang bertanggung jawab untuk langkah kunci dalam biosintesis estrogen, diekspresikan secara tinggi dalam jaringan adiposa putih. Karena ketersediaan enzim aromatase yang tinggi, terdapat peningkatan konversi androgen menjadi estrogen. Selain itu, kadar estrogen yang tinggi memiliki efek negatif yang dapat merusak proses spermatogenesis dengan mengendalikan tingkat kadar testosteron melalui umpan balik negatif pada hipotalamus²⁹. Ditemukan bahwa obesitas juga meningkatkan suhu skrotum karena peningkatan adipositas skrotum, yang dapat merusak proses spermatogenesis dan merusak parameter semen (penurunan jumlah, konsentrasi, dan motilitas sperma; dan peningkatan fragmentasi DNA indeks).

Obesitas sendiri juga dapat secara langsung mengubah spermatogenesis dan fungsi sel Sertoli, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan inhibin B yang berlebih dibandingkan dengan penurunan *folicle stimulating hormone* (FSH)²⁹. Selain itu, inhibin B juga merangsang sintesis hormon testosteron oleh sel Leydig¹⁰. Penurunan kadar LH (*Luteinizing Hormone*) berkaitan dengan penurunan sel Leydig yang berkaitan dengan testosteron dalam pembentukan kelamin sekunder seperti jakun, kumis, bulu di area kemaluan dan lainnya juga mendukung *androgen binding protein* (ABP) dalam proses spermatogenesis¹⁰. Selain itu, disebutkan bahwa obesitas dapat secara langsung merangsang abnormalitas semen melalui peningkatan produksi ROS^{37,38} dan mediator inflamasi yang merusak jaringan testis dan epididimis. Peningkatan kadar mediator inflamasi termasuk TNF- α dan IL-6 serta penurunan kadar endotel vaskular faktor pertumbuhan (VEGF) pada plasma semen pria yang mengalami obesitas dapat mempengaruhi kualitas semen³⁹.

Tabel 1. Rangkuman literatur yang ditemukan

No.	Peneliti	Judul	Tempat Penelitian	Metode	Temuan
1.	(Alahmar et al., 2018) ³⁵	<i>The impact of obesity on seminal fluid in men with infertility</i>	Iraq	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 74 pada usia tidak disebutkan	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 74 responden, 30 orang memiliki berat badan normal (40,54%), 30 orang kelebihan berat badan (40,54%), dan 14 orang obesitas (18,91%). • Konsentrasi sperma yang lebih rendah ditemukan pada pria obesitas, tetapi tidak berbeda secara signifikan dengan pria infertil dengan berat badan normal dan kelebihan berat badan. Motilitas progresif sperma, motilitas total dan morfologi sperma normal juga tidak berbeda nyata diantara ketiga kelompok. • Tidak menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas berdasarkan body mass index (BMI), dengan perubahan parameter sperma baik kualitas maupun kuantitas sehingga obesitas tidak berpengaruh pada konsentrasi sperma, motilitas dan morfologi normal pada pria infertil.
2.	(Oliveira et al., 2018) ³⁰	<i>Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study</i>	Finlandia	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 1824 pada usia tidak disebutkan	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 1824 responden, 370 (20,3%) memiliki berat badan kurang, 856 (46,9%) memiliki berat badan normal, dan 598 (32,8%) obesitas. • Body mass index (BMI), tinggi secara negatif mempengaruhi konsentrasi sperma, vitalitas, motilitas dan morfologi (p 0,05). Namun, peningkatan body mass index (BMI), dikaitkan dengan peningkatan kerusakan mitokondria pada spermatozoa (p <.05). • Peningkatan body mass index (BMI), berhubungan dengan kualitas sperma (konsentrasi sperma) dan berhubungan dengan peningkatan kerusakan mitokondria.
3.	(Ma et al., 2019) ³²	<i>Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors</i>	China	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 3966 pada usia 22-46 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 3966 responden, 222 memiliki berat badan kurang (5,59%), 3046 memiliki berat badan normal (76%), 660 kelebihan berat badan (16,64%), dan 38 obesitas (0,95%). • Kegemukan secara signifikan dikaitkan dengan penurunan masing-masing 4,2% (1,6%, 6,8%), 3,9% (0,9%, 6,9%) dan 3,6% (0,2%, 6,9%), jumlah sperma total dan jumlah sperma motil.

No.	Peneliti	Judul	Tempat Penelitian	Metode	Temuan
4.	(Zhang et al., 2019) ²⁵	<i>The Negative Impact of Higher Body Mass Index on Sperm Quality and Erectile Function: A CrossSectional Study Among Chinese Males of Infertile Couples</i>	China	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 3174 pada usia >18 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • Berat badan lebih secara signifikan terkait dengan volume semen, jumlah sperma total, dan jumlah sperma total motil yang lebih rendah. • Sebanyak 3174 responden, diantaranya yang mengalami obesitas sebanyak 5,4%, kelebihan berat badan sebanyak 36,6%, berat badan normal sebanyak 56,8%, dan berat badan kurang sebanyak 1,2%. • Dalam penelitian ini menyatakan bahwa obesitas memiliki hubungan dengan volume semen yang lebih rendah, motilitas sperma yang lebih rendah, dan disfungsi ereksi pada pria China dari pasangan tidak subur.
5.	(Le, M.T., et al., 2020) ³¹	<i>Impact of body mass index and metabolic syndrome on sperm DNA fragmentation in males from infertile couples: A cross-sectional study from Vietnam</i>	Vietnam	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 290 pada usia 30-40 tahun	<ul style="list-style-type: none"> • Telah ditunjukkan bahwa DFI (<i>DNA fragmentation index</i>) memiliki positif yang signifikan hubungan dengan body mass index (BMI). Kejadian pria dengan DFI <30 di kelompok berat badan normal (didefinisikan sebagai BMI <23) adalah 81,34%, sedangkan nilai ini pada kelompok kelebihan berat badan (BMI >23) hanya 69.87%. Sebanyak 30,13% pria yang kelebihan berat badan memiliki DFI >30, sedangkan pada pria dengan berat badan normal hanya menunjukkan sebesar 18,66%. • Dalam penelitian tidak menemukan perbedaan signifikan dalam parameter semen terkait dengan body mass index (BMI), hal ini dikarenakan usia rata-rata yang lebih muda dan body mass index (BMI) yang lebih rendah dalam penelitian ini . • Terdapat hasil perbedaan yang signifikan pada responden overweight dengan hasil fragmentasi DNA sperma yang lebih buruk. Hal ini menunjukkan adanya dampak body mass index (BMI) pada kualitas sperma.
6.	(Maghsoumi-Norouza bad et al., 2020) ²⁹	<i>The Impact of Obesity on Various Semen Parameters and Sex Hormones in Iranian Men with Infertility: A Cross Sectional Study</i>	Iran	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 119 pada usia yang tidak disebutkan	<ul style="list-style-type: none"> • Dari 119 responden, 30 orang memiliki status gizi normal (25,21%), 56 kelebihan berat badan (47%), dan 33 obesitas (27,7%). • Berdasarkan body mass index (BMI) dan WC (<i>waist circumference</i>), jumlah sperma, motilitas total dan sperma progresif secara signifikan lebih rendah pada pria infertil yang kelebihan berat badan dan obesitas

No.	Peneliti	Judul	Tempat Penelitian	Metode	Temuan
					dibandingkan dengan pria infertil dengan berat badan normal dan mereka dengan WC (<i>waist circumference</i>). <ul style="list-style-type: none"> Kelebihan berat badan dan obesitas pada pria dapat memperburuk infertilitas dibandingkan pria dengan berat badan normal.
7.	(Zhu et al., 2021) ³³	<i>Association Between Body Mass Index and Male Sperm Apoptosis and Apoptosis Related Factors</i>	China	Metode pada penelitian ini dengan <i>Cross-sectional</i> dengan jumlah responden sebanyak 54 pada usia 22-40 tahun	<ul style="list-style-type: none"> Dari total 54 responden, 16 (29,6%) memiliki Body mass index (BMI) normal, 17 (71,48%) kelebihan berat badan, dan 21 (38,8%) obesitas Body mass index (BMI) tidak berhubungan bermakna dengan usia, durasi infertilitas, durasi pantang seksual, volume semen, konsentrasi sperma, atau tingkat morfologi sperma normal ($p > 0,05$). Namun, motilitas sperma progresif berkurang secara signifikan dan tingkat <i>DNA Fragmentation Index</i> (DFI) dan apoptosis sperma meningkat secara signifikan pada pria yang kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan dengan pria dengan Body mass index (BMI) normal
8.	(Bansal et al., 2023) ³⁴	<i>The effect of body mass index on semen quality</i>	India	Metode pada penelitian ini dengan <i>cohort</i> dengan jumlah responden sebanyak 221 pada usia 30-40 tahun	<ul style="list-style-type: none"> Sebanyak 221 responden, diantaranya yang memiliki BMI underweight sebanyak 5 orang (2,3%), normal range sebanyak 49 orang (22,2%), <i>overweight</i> sebanyak 49 orang (22,2%), <i>obese</i> 1 sebanyak 85 orang (38,5%) dan <i>obese</i> 2 sebanyak 33 orang (14,9%). Berdasarkan hasil penelitian secara statistik, hasil ($p < 0,05$) mengindikasikan bahwa obesitas berpengaruh secara negatif pada volume, motilitas progresif dan total motilitas sperma. Pria yang kelebihan berat badan dan obesitas mengalami penurunan konsentrasi sperma dibandingkan dengan pria dengan Body mass index (BMI) normal, tetapi tidak ada signifikansi secara statistik. Motilitas total berkurang secara signifikan dengan meningkatnya body mass index (BMI). Obesitas menyebabkan penurunan volume semen dan motilitas secara nyata. Oligospermia tercatat pada mereka yang memiliki body mass index (BMI) lebih rendah dari normal.

Selain itu, beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa perubahan epigenetik termasuk metilasi DNA sperma dan modifikasi *ribonucleic acid* (RNA) non-kode mungkin merupakan konsekuensi dari peningkatan adipositas, yang berkaitan dengan perubahan body mass index (BMI) dan reproduksi⁴⁰. Selain itu, keadaan obesitas sendiri menyebabkan kadar leptin plasma yang tinggi. Oleh karena itu, sintesis leptin sebagai adipokin pengatur utama, umumnya terjadi di jaringan adiposa putih dan biasa ditemukan di tingkat tinggi dalam serum pria obesitas⁴¹. Pengamatan kolektif dari manusia dan penelitian pada hewan menunjukkan leptin merupakan penghubung antara infertilitas dan obesitas, hal ini dikuatkan oleh temuan jumlah sperma yang rendah, peningkatan kelainan sperma, stres oksidatif, dan peningkatan kadar leptin pada pria obesitas^{42,43}. Selain itu, leptin dapat bekerja melalui reseptor pada Neuron KISS1 yang merangsang pelepasan Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) dari hipotalamus. Dalam hal ini, neuron KISS1 memproyeksikan ke neuron GnRH dan neuron NPY (*neuropeptide Y*). Dengan demikian, leptin dapat mencegah penghambatan GnRH oleh neuron NPY melalui KISS1. Hal ini pada akhirnya memengaruhi pelepasan gonadotropin dari hipofisis, mengurangi steroidogenesis, dan menghasilkan hipogonadisme hipogonadotropik³⁶. Meskipun jalur utama yang menyebabkan kelainan ini masih belum teridentifikasi, efek samping ini telah dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif yang diinduksi leptin dan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang tidak terkendali⁴⁴. Pada tingkat fisiologis, ROS memainkan peran penting dalam pematangan sperma, kapasitas, dan reaksi akrosom. Selain itu, pada tingkat patologis, ROS merusak testis proliferasi sel germinal, yang berdampak negatif pada fluiditas membran plasma sperma, merusak motilitas sperma, dan meningkatkan kerusakan DNA sperma⁴³.

KESIMPULAN

Berdasarkan 8 artikel yang telah diperoleh, 5 artikel yang dilakukan menunjukkan hubungan signifikan antara obesitas dengan parameter kuantitatif dan kualitatif pada infertilitas pria dan 3 artikel tidak menunjukkan hubungan yang spesifik peningkatan body mass index (BMI) atau obesitas dengan perubahan parameter sperma secara kuantitas. Terjadi peningkatan risiko kejadian penurunan parameter sperma yang mengacu pada peningkatan derajat infertilitas pada pria dengan peningkatan BMI atau obesitas. Pria obesitas dapat meningkatkan risiko perubahan parameter sperma secara kuantitatif (volume, jumlah, dan konsentrasi) serta kualitatif (motilitas, morfologi, dan DNA sperma). Penelitian observasional secara langsung dapat dilakukan di Indonesia karena peningkatan populasi dengan obesitas dan peningkatan infertilitas pada pria di Indonesia. Dengan adanya prevalensi obesitas yang terus meningkat, maka dibutuhkan kesadaran yang lebih besar mengenai pengaruhnya pada fertilitas dan diperlukan pemahaman yang lebih baik tentang mekanisme yang mendasarinya, sehingga intervensi dan manajemen gizi yang tepat juga dapat ditegakkan. Berbagai upaya dalam mengetahui infertilitas pria akibat obesitas dapat

berpotensi dalam mengatasi kenaikan risiko perkembangan komorbiditas dan mortalitas.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Ibu Dr Siti Rahayu Nadhiroh, S.KM., M.Kes selaku pembimbing penulisan ini atas saran dan masukannya sehingga penulisan *literature review* ini dapat diselesaikan dengan baik.

Konflik Kepentingan dan Sumber Pendanaan

Semua penulis tidak memiliki konflik kepentingan dalam penelitian ini. Penelitian ini didanai oleh dana pribadi.

Kontribusi Penulis

ANPAP: *conceptualization, investigation, methodology, writing–review and editing, writing–original draft*; SRN: *supervision, writing–review and editing*.

REFERENSI

1. Inoue, Y., Qin, B., Poti, J., Sokol, R. & Gordon-Larsen, P. Epidemiology of Obesity in Adults: Latest Trends. *Curr. Obes. Rep.* **7**, 276–288 (2018).
2. WHO. WHO. World Health Organization (WHO): Obesity and overweight. *World Health Organization* at (2020).
3. RI, K. Riset Kesehatan Dasar Riskesdas 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. *Badan Penelit. dan Pengemb. Kesehat.* (2018).
4. Silvestris, E., de Pergola, G., Rosania, R. & Loverro, G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology* vol. 16 at <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0336-z> (2018).
5. Punab, M. *et al.* Causes of male infertility: A 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum. Reprod.* **32**, 18–31 (2017).
6. National Institutes of Health. Obesity in Men Linked to Infertility. *NIH...Turning Discovery Into Health* <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/obesity-men-linked-infertility> (2006).
7. Samavat, J. *et al.* Massive Weight Loss Obtained by Bariatric Surgery Affects Semen Quality in Morbid Male Obesity: a Preliminary Prospective Double-Armed Study. *Obes. Surg.* **28**, (2018).
8. Münzberg, H. & Myers, M. G. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience* vol. 8 at <https://doi.org/10.1038/nn1454> (2005).
9. Flehmgig, G. *et al.* Identification of adipokine clusters related to parameters of fat mass, insulin sensitivity and inflammation. *PLoS One* **9**, (2014).
10. Serrano, Z. A. The Impact of Obesity on Fertility. *J. Reprod. Med. Gynaecol. Obstet.* **3**, 1–3 (2018).

11. Du Plessis, S. S., Cabler, S., McAlister, D. A., Sabanegh, E. & Agarwal, A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nature Reviews Urology* vol. 7 at <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.6> (2010).
12. Katib, A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Cent. Eur. J. Urol.* **68**, (2015).
13. Davidson, L. M., Millar, K., Jones, C., Fatum, M. & Coward, K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Human Fertility* vol. 18 at <https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1070438> (2015).
14. Borghot, M. Vander & Wyns, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry* vol. 62 at <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012> (2018).
15. Zegers-Hochschild, F. *et al.* The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Hum. Reprod.* **32**, 1786–1801 (2017).
16. Indarwati, I., Budihastuti, U. R. & Dewi, Y. L. R. Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *J. Matern. Child Heal.* **02**, 150–161 (2017).
17. Pengembangan Kesehatan, B. P. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013. *Lap. Nas. 2013* (2013) doi:1 Desember 2013.
18. Winters, B. R. & Walsh, T. J. The epidemiology of male infertility. *Urologic Clinics of North America* vol. 41 at <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2013.08.006> (2014).
19. Choy, J. T. & Eisenberg, M. L. Male infertility as a window to health. *Fertility and Sterility* vol. 110 at <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.015> (2018).
20. Senapati, S. Infertility: a marker of future health risk in women? *Fertility and Sterility* vol. 110 at <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.08.058> (2018).
21. Leaver, R. B. Male infertility: An overview of causes and treatment options. *British Journal of Nursing* vol. 25 at <https://doi.org/10.12968/bjon.2016.25.18.S35> (2016).
22. Giah, L., Mohammadmoradi, S., Javidan, A. & Sadeghi, M. R. Nutritional modifications in male infertility: A systematic review covering 2 decades. *Nutr. Rev.* **74**, (2016).
23. Bieniek, J. M. *et al.* Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil. Steril.* **106**, 1070–1075 (2016).
24. Ramdhani, A., Ramdhani, M. A. & Amin, A. S. Writing a Literature Review Research Paper: A step-by-step approach. *Int. J. Basic Appl. Sci.* **03**, (2014).
25. Zhang, J. *et al.* The Negative Impact of Higher Body Mass Index on Sperm Quality and Erectile Function: A Cross-Sectional Study Among Chinese Males of Infertile Couples. *Am. J. Mens. Health* **13**, (2019).
26. Aitken, R. J., Gibb, Z., Baker, M. A., Drevet, J. & Gharagozloo, P. Causes and consequences of oxidative stress in Spermatozoa. *Reprod. Fertil. Dev.* **28**, (2016).
27. Divella, R., Luca, R. De, Abbate, I., Naglieri, E. & Daniele, A. Obesity and cancer: The role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer* vol. 7 at <https://doi.org/10.7150/jca.16884> (2016).
28. Garolla, A. *et al.* Twenty-four-hour monitoring of scrotal temperature in obese men and men with a varicocele as a mirror of spermatogenic function. *Hum. Reprod.* **30**, (2015).
29. Maghsoumi-Norouzabad, L. *et al.* The impact of obesity on various semen parameters and sex hormones in Iranian men with infertility: A cross-sectional study. *Res. Reports Urol.* **12**, (2020).
30. Oliveira, J. B. A. *et al.* Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. *Andrologia* **50**, (2018).
31. Le, M. T., Nguyen, D. N., Le, D. D. & Tran, N. Q. T. Impact of body mass index and metabolic syndrome on sperm DNA fragmentation in males from infertile couples: A cross-sectional study from Vietnam. *Metab. Open* **7**, 100054 (2020).
32. Ma, J. *et al.* Association between BMI and semen quality: An observational study of 3966 sperm donors. *Hum. Reprod.* **34**, (2019).
33. Zhu, G. *et al.* Association between body mass index and male sperm apoptosis and apoptosis-related factors. *Diabetes, Metab. Syndr. Obes.* **14**, 1043–1051 (2021).
34. Bansal, S. *et al.* The Effect of Body Mass Index on Semen Quality. *Int. J. Infertil. Fetal Med.* **13**, 121–124 (2022).
35. Alahmar, A. T., Ali, Z., Muhsin, Z. & Qasim, H. The impact of obesity on seminal fluid in men with infertility. *Middle East Fertil. Soc. J.* **23**, (2018).
36. Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A. & Henkel, R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia* vol. 53 at <https://doi.org/10.1111/and.13617> (2021).
37. Han, R.-Y. *et al.* [Correlation of reproductive hormone levels and seminal plasma oxidative stress with semen quality in obese males].

- Zhonghua Nan Ke Xue* **24**, (2018).
38. Adewoyin, M. *et al.* Male Infertility: The Effect of Natural Antioxidants and Phytochemicals on Seminal Oxidative Stress. *Diseases* **5**, (2017).
 39. Han, R.-Y. *et al.* [Correlation of semen parameters with inflammatory factors in the seminal plasma of obese males]. *Zhonghua Nan Ke Xue* **23**, (2017).
 40. Liu, Y. & Ding, Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction* vol. 154 at <https://doi.org/10.1530/REP-17-0161> (2017).
 41. Ramaraju, G. A. *et al.* Association between obesity and sperm quality. *Andrologia* **50**, (2018).
 42. Almabhouh, F., Aziz, N. A. A. A., Durairajanayagam, D. & Singh, H. J. Could leptin be responsible for the reproductive dysfunction in obese men? *Reprod. Biol.* **20**, (2020).
 43. Malik, I., Durairajanayagam, D. & Singh, H. Leptin and its actions on reproduction in males. *Asian Journal of Andrology* vol. 21 at https://doi.org/10.4103/aja.aja_98_18 (2019).
 44. Abbasihormozi, S. *et al.* Relationship of leptin administration with production of reactive oxygen species, sperm DNA fragmentation, sperm parameters and hormone profile in the adult rat. *Arch. Gynecol. Obstet.* **287**, (2013).