

**HUBUNGAN ANTARA ASUPAN *POLYUNSATURATED FATTY ACIDS*
(PUFA) DAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *OVERWEIGHT*
(Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang)**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh:

Chelian Wahyu Ramadhani

30101800040

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2022

SKRIPSI
HUBUNGAN ANTARA ASUPAN *POLYUNSATURATED FATTY ACIDS* (PUFA) DAN
KEJADIAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *OVERWEIGHT*
Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Chelian Wahyu Ramadhani

30101800040

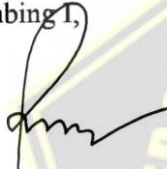
telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 29 Maret 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,



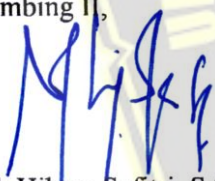
dr. Rini Aryani, Sp. OG (K) - FER

Anggota Tim Penguji



Dr. dr. Minidian Fasitasari, M.Sc, Sp.GK

Pembimbing II,



Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si

Anggota Tim Penguji



dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed

Semarang, 1 April 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF.,

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Chelian Wahyu Ramadhani

Nim : 30101800040

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“HUBUNGAN ANTARA ASUPAN *POLYUNSATURATED FATTY ACIDS*
(PUFA) DAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *OVERWEIGHT*”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar skripsi orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 05 April 2022

Yang menyatakan,



Chelian Wahyu Ramadhani

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik karya tulis ilmiah ini yang berjudul, “Hubungan antara Asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) dan Kejadian Endometriois dengan *Overweight* (Studi Analitik Observasional di RSI Sultan Agung Semarang)” sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan studi dalam mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Selesainya penyusunan karya tulis ilmiah ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada berbagai pihak yang telah memberi bantuan, bimbingan, dorongan dan petunjuk sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan baik. Dalam kesempatan ini ucapan terimakasih penulis diberikan kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Rini Aryani, Sp.OG(K)-FER dan Ibu Azizah Hikma Safitri, S.Si, M.Si, selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga, serta ilmu untuk memberikan bimbingan sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. Dr. dr. Minidian F, M.Sc, Sp.GK dan dr. Kamilia Dwi Utami, M.Biomed, selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan dengan sabar

membimbing serta memberikan saran dalam perbaikan karya tulis ilmiah ini kepada penulis.

4. Bagian rekam medik RSI Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pengumpulan data penelitian.
5. Kedua orang tua saya, Bapak Pramudhiyanto, S.H dan Ibu Lilik Supiah yang telah mendoakan dan memberikan dukungan selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Rekan penelitian saya Kholiyanti Agustin yang telah membantu dan berjuang bersama selama proses penelitian.
7. Teman selama perkuliahan (Aprillia Catur, Brilliani, Dzakwania Hasna, Kholiyanti, Oktaviani, Puteri Shella, dan Risca Anggita dan Avenzoar FK UNISSULA 2018) yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Semua pihak yang telah ikut membantu sehingga terselesaikannya karya tulis ilmiah ini.

Semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dan bantuan yang telah diberikan. Penulis berharap semoga penelitian ini dapat memberi manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan kita semua.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 17 Maret 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Manfaat Penelitian	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Endometriosis	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Epidemiologi endometriosis	7
2.1.3. Lokasi Anatomi Endometriosis	8
2.1.4. Patogenesis Endometriosis	8
2.1.5. Gejala Klinis Endometriosis	13
2.1.6. Faktor Risiko.....	17
2.1.7. Hubungan Endometriosis dan IMT <i>Overweight</i>	17
2.2. Indeks Massa Tubuh	18

2.2.1.	Definisi.....	18
2.2.2.	Faktor Yang Mempengaruhi IMT.....	19
2.3.	<i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA).....	21
2.3.1.	Definisi.....	21
2.3.2.	Kategori <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA).....	22
2.3.3.	Rekomendasi Asupan <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA)....	23
2.3.4.	Tingkat Kecukupan Gizi	24
2.3.5.	Metode Pengukuran Asupan Nutrisi.....	25
2.3.6.	Peran Nutrisi dalam Patofisiologi Endometriosis dengan <i>Overweight</i>	29
2.3.7.	Hubungan Asupan <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA) Dengan Kejadian Endometriosis pada IMT <i>Overweight</i>	32
2.4.	Kerangka Teori	35
2.5.	Kerangka Konsep.....	35
2.6.	Hipotesis	35
BAB III METODE PENELITIAN.....		36
3.1.	Jenis Penelitian.....	36
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	36
3.2.1.	Variabel Penelitian.....	36
3.2.2.	Definisi Operasional	36
3.3.	Populasi dan Sampel.....	38
3.3.1.	Populasi.....	38
3.3.2.	Sampel	38
3.3.3.	Besar Sampel	39
3.3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	40
3.4.	Alur Penelitian	42
3.5.	Tempat dan waktu.....	43
3.5.1.	Tempat Penelitian	43
3.5.2.	Waktu Penelitian.....	43
3.6.	Analisis Hasil	43

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	45
4.1. Hasil Penelitian	45
4.2. Pembahasan.....	50
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	56
5.1. Kesimpulan	56
5.2. Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN.....	65



DAFTAR SINGKATAN

17 β HSD2	: <i>17β-Hydroxysteroid dehydrogenase2</i>
25(OH)D	: <i>25-Hydroxyvitamin D</i>
AA	: <i>Arachidonic Acid</i>
AKG	: <i>Angka Kecukupan Gizi</i>
ALA	: <i>α-Linoleic Acid</i>
AMPK	: <i>AMP-Activated Protein Kinase</i>
BAX	: <i>BCL 2 Associated X</i>
BCL 2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BCL 6	: <i>B-Cell Lymphoma 6</i>
CYP2C19	: <i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19</i>
DHA	: <i>Decosahexaeboic Acid</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
E2	: <i>Estradiol</i>
eMSCs	: <i>Endometrial Mesenchymal Stem Cells</i>
EPA	: <i>Eicosapentaenoic Acid</i>
Era	: <i>Estrogen Receptor Alpha</i>
FFAR1	: <i>Free Fatty Acid Receptor 1</i>
FFAR4	: <i>Free Fatty Acid Receptor 4</i>
FFARs	: <i>Free Fatty Acid Receptors</i>
HOX	: <i>Homoebox</i>
HOXA10	: <i>Homoebox A10</i>
IL 1	: <i>Interleukin 1</i>
IL 10	: <i>Interleukin 10</i>
IL 1 β	: <i>Interleukin 1 Beta</i>
IL 3	: <i>Interleukin 3</i>
IL 6	: <i>Interleukin 6</i>
IL 8	: <i>Interleukin 8</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INHBA	: <i>Inhibin Beta A</i>

LA	: <i>Linoleic Acid</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B-cells</i>
P4	: <i>Progesterone</i>
PR	: <i>Prostaglandin Receptor</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SFRP4	: <i>Secreted Frizzled Related Protein 4</i>
SKP	: <i>Survei Konsumsi Makanan</i>
SQ-FFQ	: <i>Semi Quantitative-Food Frequency Questionnaire</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. KerangkaTeori.....	35
Gambar 2.2. KerangkaKonsep	35
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	42



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Lokasi primer endometriosis dan prevalensi pada pasien endometriosis (Foti et al., 2018).	8
Tabel 2.2.	Tabel Klasifikasi IMT menurut WHO untuk populasi Asia Pasifik.	19
Tabel 2.3.	Angka Kecukupan Energi, Protein, Lemak, Karbohidrat, Serat dan Air yang Dianjurkan Per Hari (Kemenkes RI, 2019)	25
Tabel 3.1.	Definisi Operasional	36
Tabel 4.1.	Deskripsi Karakteristik Berdasarkan Usia, Berat Badan, Tinggi Badan, IMT, Energi Total Asupan dan PUFA Pasien Endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021	46
Tabel 4.2.	Tabel Frekuensi IMT dan PUFA Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol pada Pasien Endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021.....	48
Tabel 4.3.	Analisis Bivariat Asupan Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan overweight di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021	49

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	<i>Ethical Clearance</i>	65
Lampiran 2.	Surat Izin Penelitian	66
Lampiran 3.	Surat Bukti Selesai Penelitian	67
Lampiran 4.	Formulir <i>Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaires</i>	68
Lampiran 5.	Formulir <i>Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaires</i>	70
Lampiran 6.	Pernyataan Kesiediaan Responden	73
Lampiran 7.	Data Penelitian dan Hasil SQ-FFQ Asupan <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA) Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol	75
Lampiran 8.	Analisis Univariat dan Bivariat Hubungan Asupan <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i> (PUFA) dan Kejadian Endometriosis dengan <i>Overweight</i>	77
Lampiran 9.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi	79



INTISARI

Latar belakang: Endometriosis merupakan kondisi dimana jaringan yang menyerupai endometrium ditemukan di luar kavum uterus, terutama di daerah panggul termasuk ovarium, ligamen dan peritoneal. Beberapa faktor risiko endometriosis, menunjukkan bahwa variasi hormonal pada wanita gemuk dan kurus dapat berdampak signifikan pada risiko kejadian endometriosis. Gaya hidup dan pola makan juga dapat mempengaruhi risiko terjadinya endometriosis, hal ini dapat dihubungkan dengan kemampuan untuk mengurangi inflamasi kronik. *Polyunsaturated Fatty Acids* (seperti asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6) terbukti berperan dalam regulasi dan penurunan prostaglandin inflamasi dan sitokin (interleukin 1, 2 dan 6, TNF- α).

Metode: Studi observasional analitik dengan desain *case control*. Sampel kelompok kasus sebanyak 16 dan kelompok kontrol sebanyak 16 didapatkan total 32 sampel. Data penelitian diperoleh dari rekam medis dan dilakukan wawancara dan pengisian kuesioner SQ-FFQ untuk memperoleh asupan PUFA dan IMT pasien. Analisis data menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan antara asupan PUFA dan kejadian endometriosis dengan *overweight*.

Hasil: Analisis dengan uji *chi-square* menghasilkan *p-value* sebesar 0,154 ($p > 0,05$) dan *odd ratio* sebesar 0,354 (CI 95% 0,083 – 1,502)

Kesimpulan: tidak terdapat hubungan yang signifikan antar asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight*.

Kata kunci: Endometriosis, *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA), Indeks Massa Tubuh (IMT), *Overweight*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan salah satu gangguan ginekologis yang mempengaruhi 10%-15% dari semua wanita usia reproduksi dan 70% wanita dengan nyeri panggul kronis (Parasar *et al.*, 2017). Endometriosis adalah kondisi dimana jaringan yang menyerupai endometrium ditemukan di luar kavum uterus, terutama di daerah panggul termasuk ovarium, ligamen dan peritoneal (Zondervan *et al.*, 2018). Beberapa faktor risiko endometriosis, menunjukkan bahwa variasi hormonal berdampak signifikan pada risiko kejadian endometriosis (Zondervan *et al.*, 2018). Berbagai penelitian menunjukkan adanya hubungan indeks massa tubuh (IMT) dan endometriosis dan mungkin juga berhubungan dengan perbedaan hormonal antara wanita gemuk dan kurus (Parasar *et al.*, 2017). Peran nutrisi dapat menentukan pembentukan dan perkembangan endometriosis misalnya PUFA namun penelitian tentang asupan PUFA dengan endometriosis pada pasien IMT *overweight* belum banyak dilakukan.

Endometriosis menjadi salah satu penyakit ginekologi di Indonesia yang banyak ditemukan pada saat ini. Di Rumah Sakit dr.Cipto Mangunkusumo angka kejadian endometriosis mencapai 69.5%, sedangkan di RSUD Dr. Soetomo berkisar 37,2%, dan di RSUD dr. Moewardi berkisar 13,2% (Hanina *et al.*, 2018). Hasil penelitian terdahulu oleh Parazzini (2013), menyatakan bahwa nutrisi yang berbeda dapat memberikan efek

yang berbeda pada tahapan perkembangan endometriosis, pernyataan ini ditinjau dari proses penyakit yang diikuti proliferasi, vaskularisasi, dan invasi peritoneal dari lesi endometriosis bersamaan dengan respon inflamasi (Parazzini *et al.*, 2013). Gaya hidup dan pola makan dapat mempengaruhi risiko terjadinya endometriosis, hal ini dapat dihubungkan dengan kemampuan untuk mengurangi inflamasi. Aktivitas fisik dan asam lemak diet omega-3 dapat menurunkan kadar tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), dan penanda inflamasi lainnya (Parasar *et al.*, 2017). Banyaknya timbunan lemak berpengaruh terhadap kadar estrogen dalam darah yang merupakan regulator utama jaringan endometrium (Ph *et al.*, 2014).

Asam lemak tak jenuh ganda atau *polyunsaturated fatty acids* (seperti asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6) terutama berasal dari ikan, rumput laut, dan kacang-kacangan telah terbukti berperan dalam regulasi dan penurunan prostaglandin inflamasi dan sitokin (interleukin 1, 2 dan 6, TNF- α) dalam studi menentukan bahwa endometriosis lebih kecil kemungkinannya dengan diet kaya asam lemak omega 3. Wanita dengan konsumsi tinggi asam lemak omega-3 22% lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan endometriosis (95% CI 0,62-0,99). (Helbig *et al.*, 2021). Pada penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa omega-3 PUFA memiliki potensi efek antiinflamasi, antiapoptosis, antiproliferatif, dan anti angiogenik. Selain itu, omega-3 PUFA menghambat aktivasi NF- κ B dan menurunkan pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6,

dan IL-1. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa produksi endogen omega-3 PUFA dan asam eicosapentaenoic (EPA) memberikan perlindungan terhadap perkembangan lesi endometriotik peritoneal (Akyol et al., 2016). Pernyataan ini didukung oleh penelitian pada tikus betina, meneliti efek antiinflamasi omega-3 EPA dibanding dengan asam linoleat omega-6 (LA). Kelompok EPA mengalami penurunan signifikan dalam penebalan situs aktif untuk peradangan pada endometriosis. Kelompok EPA juga mengurangi ekspresi gen untuk proliferasi dan sitokin inflamasi dibandingkan dengan kelompok LA (Hansen dan Knudsen, 2013). Dalam studi *cross-sectional* yang dilakukan Hopeman (2015), menunjukkan bahwa wanita dengan kadar asam eicosapentaenoic (EPA) yang tinggi dalam serum memiliki risiko 82% lebih rendah untuk mengembangkan endometriosis dibanding wanita dengan kadar EPA yang lebih rendah (95% CI 0,04-0,78; OR 0,18) (Hopeman et al., 2015).

Hasil studi penelitian yang dilakukan di Cina, peneliti mendapatkan nilai OR 1,979 dan nilai CI 1,15-3,52. Angka tersebut menunjukkan bahwa obesitas atau berat badan berlebih secara signifikan meningkatkan risiko endometriosis pada wanita cina dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal (Tang et al., 2020). Wanita *overweight* memiliki timbunan lemak lebih banyak, yang berpengaruh pada kadar estrogen dalam darah yang merupakan salah satu regulator utama jaringan endometrium (Tifani et al., 2021). Penelitian yang dilakukan Tang pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa kejadian endometriosis pada IMT normoweight lebih

banyak yaitu sebesar 60,3% dibanding dengan yang *underweight* 14,2%, *overweight* 20,6%, dan *obesity* 4,9% (Tang *et al.*, 2020). Asupan lemak tertentu seperti asam lemak tak jenuh serta status gizi turut menjadi persoalan karena berhubungan dengan tatalaksana yang akan dilakukan serta tindakan preventif pada pasien. Peran asupan makanan yang berbeda memberi efek yang berbeda pada perkembangan penyakit yang mana faktor makanan dapat mempengaruhi risiko endometriosis. Penulis menyadari akan pentingnya hal tersebut. Oleh karena itu penulis tertarik untuk melakukan penelitian membandingkan IMT dengan hubungan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di RSI Sultan Agung Semarang.

1.2. Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah, apakah terdapat hubungan asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

- 1.3.2.1. Mengetahui asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) pada pasien endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.2. Mengetahui IMT pasien endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang.
- 1.3.2.3. Mengetahui hubungan asupan PUFA yang rendah sebagai faktor risiko terhadap kejadian endometriosis dengan *overweight*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberikan informasi mengenai hubungan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight*.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian yang didapat diharapkan dapat memberikan pengetahuan bagi petugas kesehatan terkait hubungan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight*.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Endometriosis

2.1.1. Definisi

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya kelenjar endometrium dan lesi seperti stroma di luar rahim. Lesi dapat berupa lesi peritoneal, implan atau kista superfisial pada ovarium, atau penyakit infiltrasi dalam (Parasar *et al.*, 2017). Endometriosis adalah salah satu gangguan ginekologi paling umum yang mempengaruhi sekitar 10-15% dari semua wanita usia reproduksi dan juga terlihat pada 30% dari semua wanita tidak subur. Waktu rata-rata timbulnya gejala sampai diagnosis endometriosis adalah sekitar 5 sampai 10 tahun (Asghari *et al.*, 2018).

Endometriosis dikaitkan dengan nyeri panggul yang parah biasanya selama dan setelah hubungan seksual, sepanjang siklus menstruasi, serta berkaitan dengan infertilitas (Zondervan *et al.*, 2018). Endometriosis sendiri merupakan *estrogen dependent chronic inflammatory* (Bulun *et al.*, 2019). Pertumbuhan jaringan endometriotik bergantung pada estrogen. Oleh karena itu, kondisi ini bermanifestasi antara menarche dan menopause, penyakit ini juga dideskripsikan pada anak perempuan premenarcheal dan dapat kambuh lagi setelah menopause (Zondervan *et al.*, 2018).

2.1.2. Epidemiologi endometriosis

Endometriosis diperkirakan mempengaruhi 10% wanita usia reproduksi, yang diperkirakan sekitar 190 juta wanita di seluruh dunia, berdasarkan perkiraan populasi pada tahun 2017 (Zondervan *et al.*, 2020). Epidemiologi dan prevalensi endometriosis pada populasi umum sulit untuk dihitung karena diagnosis memerlukan visualisasi pembedahan. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa insiden endometriosis berkisar antara 35% hingga 100%. Prevalensi endometriosis sendiri bervariasi pada wanita tanpa gejala berkisar 2 sampai 11%, pada wanita tidak subur berkisar 5 sampai 50%, dan pada wanita yang mengalami nyeri panggul yang dirawat di rumah sakit berkisar 5 sampai 21%. Prevalensi untuk remaja bergejala berkisar 49% untuk wanita yang mengalami nyeri panggul kronis mencapai 75% untuk remaja yang mengalami nyeri yang tidak reponsif terhadap perawatan medis (Zondervan *et al.*, 2020). Laporan berdasarkan visualisasi pembedahan, angka kejadian endometriosis per tahun pada wanita usia 15-49 tahun, yaitu 1,6 kasus per 1000 (Hendarto, 2015). Pendataan yang dilakukan Rumah Sakit Umum daerah Dr. Cipto Mangunkusumo angka kejadian endometriosis mencapai 69.5%, sedangkan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soetomo berkisar 37,2%, dan di Rumah Sakit dr. Moewardi berkisar 13,2% (Hanina *et al.*, 2018). RSUD dr. Moewardi Surakarta melakukan pendataan pada tahun 2012

penderita endometriosis mengalami peningkatan dari 43 pasien pada tahun 2011 menjadi 65 pasien pada tahun 2012 (Mukti, 2014).

2.1.3. Lokasi Anatomi Endometriosis

Area implantasi endometriosis di bagi menjadi dua klasifikasi yaitu pada cavum pelvis dan diluar cavum pelvis. Endometriosis umumnya terjadi pada area cavum pelvis seperti saluran tuba falopii, ovarium, vagina, cervix, permukaan luar rahim, septum rektovagina, kandung kemih, ureter, rektum, kantong rektouterina, dan organ usus. Area diluar cavum pelvis biasanya mengenai organ-organ gastrointestinal, contohnya mengenai apendiks, kolon rectosigmoid, dan ileum (Sanglah dan Tahun, 2020).

Tabel 2.1. Lokasi primer endometriosis dan prevalensi pada pasien endometriosis (Foti *et al.*, 2018).

Lokasi	%
Kantung Kemih	6,4 – 20
Ureter	0,01 – 1
Ovarium	20 – 40
Ligamen Round	0,3 – 14
Regio Retrocervical	69,2
Vagina	14,5
Kolon Rektosigmoid	9,9 – 37

2.1.4. Patogenesis Endometriosis

Menurut tinjauan baru-baru ini, ada bukti yang berkembang bahwa faktor hormonal dan kekebalan menciptakan lingkungan proinflamasi yang memfasilitasi persistensi endometriosis. Banyak teori patogenesis yang berkembang antara lain :

1. Aliran Balik Darah Haid

Menstruasi retrograde terdiri dari cairan tubuh dan tipe sel yang berbeda seperti darah, sel dan cairan lapisan endometrium (khususnya, stratum fungsional dan sebagian besar stratum basalis) dan sel imun. Darah terakumulasi di bawah lapisan epitel dan terisi dengan debris sel, sel imun, dan eksudat inflamasi. Lapisan endometrium yang luruh terdiri dari fragmen jaringan dan sel yang utuh (Tal *et al.*, 2019). Teori ini dikemukakan oleh Sampson pada tahun 1927. Teori ini telah dibuktikan dari beberapa penelitian, salah satu penelitian menyebutkan terjadi peningkatan kejadian endometriosis pada perempuan yang mengalami anomali duktus Mulleri dan terjadi obstruksi pada kanalis serviks sehingga darah haid tidak dapat keluar secara normal di uterus (Hendarto, 2015).

2. Hormon

Patogenesis endometriosis juga dipengaruhi oleh hormon seks steroid (Hendarto, 2015). Reseptor estrogen α ($E\alpha$) dan reseptor progesteron (PR) terdapat di epitel dan inti sel stoma. Hormon tersebut memainkan peran penting dalam berpartisipasi untuk mengontrol proliferasi sel endometrium, diferensiasi dan apoptosis (Brichant *et al.*, 2018).

Resistensi P4 (progesteron), perkembangan dan progresi endometriosis didorong oleh peningkatan regulasi proliferasi dan

inflamasi sel yang diinduksi E2 (estradiol), yang dapat meningkatkan pertumbuhan lesi dan mengganggu endometrium. Kadar E2 lokal meningkat pada endometriosis karena upregulasi ekspresi aromatase p450 penghasil E2 dan pengurangan 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 2 (17 β HSD2) yang biasanya diinduksi oleh P4 untuk mengubah E2 menjadi estron yang kurang poten (Marquardt *et al.*, 2019).

Sitokin lain juga memainkan peran penting dalam resistensi progesteron melalui perubahan PR. Faktor nekrosis tumor (TNF)- α dan interleukin (IL)-1 β secara langsung menurunkan kadar kedua isoform PR mungkin melalui modifikasi epigenetik (Palareti *et al.*, 2016).

3. Inflamasi

Pendekatan proteomik mengidentifikasi protein unik yang secara struktural mirip dengan haptoglobin dalam cairan peritoneum pasien dengan endometriosis. Protein ini kemudian ditemukan mengikat makrofag, mengurangi kapasitas fagositosisnya dan meningkatkan produksi IL-6. Sitokin atau kemokin lain yang ditemukan meningkat dalam cairan peritoneum pasien endometriosis termasuk faktor penghambat migrasi makrofag, TNF- α , IL-1b, IL-6, IL 8, diatur pada aktivasi T normal diekspresikan dan disekresikan, dan *monocyte chemotactic protein-1* (Burney dan Giudice, 2012).

Penurunan regulasi gen pro-apoptosis serta peningkatan gen anti-apoptosis dari BCL2, BCL6 dan BAX pada lesi endometriosis ektopik, baru-baru ini telah dikaitkan dengan biomaker diagnostik non invasif (Evans-Hoeker *et al.*, 2016).

4. Stres Oksidatif

Studi terbaru telah membahas peran faktor lain dalam perkembangan lesi endometriotik seperti stres oksidatif, yang didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) dan antioksidan, mungkin terlibat dalam patofisiologi endometriosis yang menyebabkan respon inflamasi di rongga peritoneum. *Reactive oxygen species* (ROS) adalah perantara yang dihasilkan oleh metabolisme oksigen normal dan merupakan mediator inflamasi yang diketahui memodulasi proliferasi sel dan memiliki efek merusak. Stres oksidatif dapat terjadi ketika keseimbangan antara produksi ROS dan pertahanan antioksidan terganggu (Scutiero *et al.*, 2017).

Pelepasan ROS yang berlebihan tidak hanya menginduksi kerusakan seluler tetapi juga dapat mengubah fungsi seluler dengan mengatur aktivitas protein dan ekspresi gen. ROS memainkan perang penting dalam regulasi faktor transkripsi faktor *nuclear kB*, yang telah terlibat dalam endometriosis. Produk diekspresikan oleh makrofag peritoneum yang diaktifkan

dan terlibat dalam patogenesis endometriosis dengan menginduksi adhesi fragmen endometrium, proliferasi, dan neovaskularisasi (Donnez *et al.*, 2016).

5. Genetik

Endometriosis adalah penyakit kompleks, dimana faktor genetik dan lingkungan berkontribusi terhadap risiko. Upaya pertama untuk memahami dasar genetik endometriosis melalui pendekatan *genom-wide*, bebas hipotesis, adalah melalui studi yang dilakukan antara 1995-2002. Studi-studi ini menyelidiki adanya efek gen utama dalam keluarga dengan banyak wanita yang terkena endometriosis. Dua area kromosom dari hubungan yang signifikan diamati pada 10q26 dan 7p13-15 (menyimpan gen seperti CYP2C19, INHBA, SFRP4 dan HOXA10) yang cenderung menyimpan varian yang mendasari risiko endometriosis (Borghese *et al.*, 2017). Gen HOX muncul sebagai target utama metilasi DNA abnormal, konsisten dengan literatur yang ada. HOXA10 telah ditemukan diekspresikan dalam endometrium dan menunjukkan pola ekspresi temporal yang dinamis melalui siklus menstruasi. Studi praklinis dan klinis menunjukkan bahwa ekspresi HOXA10 diperlukan untuk penerimaan endometrium (Fambrini *et al.*, 2013).

Teori genetik adalah teori pembaruan dari *endometriotic disease theory* dengan menambahkan pengetahuan terkini

tentang genetik dan epigenetik proses seluler. Aliran balik darah haid diakui sebagai faktor penyebab potensial untuk menginduksi perubahan genetik dan epigenetik (Koninckx *et al.*, 2019).

6. Stem Sel

Endometrial mesenchymal stem cells (eMSCs) adalah sel punca stoma dewasa yang multipoten, memperbarui diri, yang berada di lapisan basalis dan fungsionalis endometrium (Cousins *et al.*, 2018). Sel induk/progenitor endometrium telah diidentifikasi dalam darah menstruasi dan sebagai sel klonogenik pada lesi ektopik, yang mendukung peran mereka dalam pembentukan lesi. Wanita dengan endometriosis juga menunjukkan peningkatan jumlah fragmen basalis dalam darah menstruasi yang dapat menjelaskan patogenesis penyakit jika dibandingkan dengan wanita sehat (Shan *et al.*, 2017).

2.1.5. Gejala Klinis Endometriosis

Masalah utama yang sering dikeluhkan pada endometriosis adalah nyeri dan infertilitas, hal ini sering terjadi pada kebanyakan wanita (Hendarto, 2015). Wanita dengan endometriosis peritoneal bisa asimtomatik, di sisi lain endometriosis pada pelvis sering dikaitkan dengan nyeri panggul, dismenore, dispareunia, gejala saluran kemih dan infertilitas (Foti *et al.*, 2018). Nyeri panggul mungkin muncul sebelum menstruasi. Seringkali, endometriosis bisa

asimtomatik, dan hanya menjadi perhatian dokter selama evaluasi untuk infertilitas (Parasar *et al.*, 2017).

2.1.5.1. Dismenore

Dismenore didefinisikan sebagai adanya kram nyeri yang berasal dari rahim yang terjadi selama menstruasi dan merupakan salah satu penyebab paling umum dari nyeri panggul dan gangguan menstruasi. Berdasarkan patofisiologi, dismenore diklasifikasikan sebagai dismenore primer (nyeri menstruasi tanpa penyakit organik) atau dismenore sekunder (nyeri menstruasi yang terkait dengan patologi panggul yang mendasarinya (Petraglia *et al.*, 2017).

Dismenore primer merupakan hasil dari perubahan patofisiologi yang terjadi sepanjang siklus menstruasi, termasuk sintesis prostaglandin yang berlebihan dan sekresi prostaglandin ke dalam cairan endometrium pada wanita yang mengalami dismenore yang signifikan. Disminore sekunder sebaliknya disebabkan oleh berbagai etiologi ginekologi yang mendasari, paling sering endometriosis dan anomali mullerian obstruktif (Kistner, 2020).

2.1.5.2. Dispareunia

Dispareunia adalah nyeri saat penetrasi selama aktivitas seksual. Dispareunia paling sering diklasifikasikan

sebagai dispareunia superfisial dan dispareunia dalam (Shum *et al.*, 2018). Dispareunia dalam biasanya melibatkan vulva dan struktur sekitarnya. Sedangkan dispareunia dalam adalah nyeri yang dialami saat penetrasi vagina yang dalam dan melibatkan struktur panggul bagian dalam seperti kandung kemih dan serviks (Alimi *et al.*, 2018). Pertimbangan lokasi anatomi nyeri pada dispareunia dapat dihubungkan dengan beberapa penyakit yang menyebabkan nyeri tersebut (Lee *et al.*, 2018). Dispareunia dalam sering dikaitkan dengan endometriosis, yang merupakan penyakit ginekologi umum dan kronis pada wanita. Faktanya endometriosis adalah salah satu faktor penyebab utama dispareunia dalam. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis dan dispareunia dalam mengalami fungsi seksual yang lebih buruk dari pada wanita tanpa endometriosis (Shum *et al.*, 2018).

2.1.5.3. Infertilitas

Infertilitas adalah masalah umum yang terkait dengan endometriosis. Ada beberapa cara dimana endometriosis dapat menyebabkan infertilitas termasuk distorsi anatomi panggul karena adhesi, perubahan pelepasan oosit karena pembentukan adhesi, dan beberapa proses inflamasi dalam

peningkatan jumlah cairan peritoneum yang dicatat pada pasien dengan endometriosis. (Evans dan Decherney, 2017). Dalam sebuah penelitian kohort pada wanita usia reproduksi, risiko infertilitas meningkat dua kali lipat pada wanita di bawah 35 tahun dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita tanpa endometriosis (Prescott *et al.*, 2016). Oleh karena itu, endometriosis sering menjadi penyebab infertilitas, baik dengan sendirinya atau bersama dengan faktor-faktor lain yang mengurangi kesuburan (Palareti *et al.*, 2016).

Peradangan kronis pada endometriosis dapat mengganggu fertilitas melalui beberapa jalur. Peningkatan konsentrasi IL1b, IL8, IL10 dan TNF alfa dalam folikel yang berdekatan dengan endometrioma dikaitkan dengan penurunan respon ovarium. Tingkat IL6 dalam cairan peritoneum dari wanita dengan endometriosis meningkat dan sitokin ini dapat menghambat motilitas sperma dan cairan peritoneum juga berkontribusi terhadap kerusakan DNA sperma (Palareti *et al.*, 2016). Perubahan fungsi tuba ovarium, transportasi gamet dan efek inflamasi dalam cairan peritoneum dapat mempengaruhi kualitas sperma. Selain itu, penelitian dari donasi oosit menunjukkan efek buruk

pada kualitas oosit dan cadangan ovarium (Barnett *et al.*, 2017).

2.1.6. Faktor Risiko

Beberapa faktor reproduksi secara konsisten dikaitkan dengan risiko endometriosis, variasi hormonal mungkin memiliki dampak yang signifikan terhadap risiko pengembangan endometriosis. Misalnya, usia dini saat menarche dan panjang siklus menstruasi yang pendek dikaitkan dengan peningkatan risiko, sementara paritas dan penggunaan kontrasepsi oral saat ini dikaitkan dengan penurunan risiko. Meskipun bukan merupakan faktor risiko reproduksi, hubungan terbalik yang konsisten juga telah diamati antara indeks massa tubuh (IMT) dan endometriosis dan mungkin juga berhubungan dengan perbedaan hormonal antara wanita gemuk dan kurus (Parasar *et al.*, 2017).

2.1.7. Hubungan Endometriosis dan IMT Overweight

Dalam studi retrospektif dan *case control* yang dilakukan menggunakan klasifikasi WHO tentang IMT untuk wanita Asia, menemukan bahwa obesitas secara signifikan meningkatkan risiko endometriosis pada wanita Cina, dibandingkan dengan wanita berat badan normal. (Tang *et al.*, 2020).

Banyak peneliti yang mempelajari obesitas menggunakan IMT sebagai ukuran, termasuk dalam konteks penyakit ginekologi.

Penelitian yang ditemukan bahwa adiposit rendah dikaitkan dengan penyakit wanita dengan endometrisis lebih cenderung kurus dari pada wanita tanpa endometriosis (Backonja *et al.*, 2017). Jaringan adiposa adalah sumber estrogen, oleh karena itu obesitas berkontribusi pada proliferasi endometrium yang diinduksi estrogen dalam pengaturan kanker endometrium (Onstad *et al.*, 2016). Endometriosis adalah gangguan inflamasi dan bergantung estrogen, dan obesitas diakui sebagai hiperestrogenik dan inflamasi, sehingga berpotensi memicu lingkungan dimana endometriosis dapat berkembang (Holdsworth-Carson dan Rogers, 2018).

2.2. Indeks Massa Tubuh

2.2.1. Definisi

Indeks massa tubuh (IMT) merupakan ukuran yang paling umum digunakan untuk melakukan skrining klinis misalnya pada obesitas. Indeks massa tubuh biasanya ditentukan menggunakan berat dan tinggi badan yang diukur dalam pengaturan klinis. IMT dihitung sebagai berat badan seseorang dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan seseorang dalam meter kuadrat (kg/m^2) (Arroyo-Johnson dan Mincey, 2016). Banyak penelitian yang dilakukan telah membahas hubungan antara IMT dan risiko kondisi medis tertentu, seperti penyakit jantung koroner, tekanan darah tinggi, diabetes tipe 2 dan berbagai bentuk kanker. Namun hubungan yang relevan antara IMT dan beberapa penyakit termasuk

endometriosis tetap sulit dipahami (Shahbazi dan Shahrabi-Farahani, 2016).

Perhitungan berat badan dilakukan dengan timbangan yang memiliki sensitifitas hingga 0,1 kg dan saat penimbangan peserta menggunakan pakaian yang ringan dan tidak menggunakan sepatu. Sedangkan pengukuran tinggi badan dilakukan dengan cara kepala, pinggul dan tumit peserta menyentuh dinding. Indeks massa tubuh individu (kg/m^2) dievaluasi menurut klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) yaitu di bawah 18,5 kurus, 18,5-22,9 normal, 23-24,9 kelebihan berat badan, ≥ 25 obesitas (Asil *et al.*, 2014). Klasifikasi indeks massa tubuh orang dewasa menurut WHO dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Tabel Klasifikasi IMT menurut WHO untuk populasi Asia Pasifik

Klasifikasi	IMT (kg/m^2)
Underweight	<18,5
Normal	18,5 – 22,9
Overweight	23 – 24,9
Obese	≥ 25

2.2.2. Faktor Yang Mempengaruhi IMT

Studi kuantitatif yang dilakukan menunjukkan bahwa indeks massa tubuh (IMT) dipengaruhi oleh gaya hidup misalnya pola makan, olahraga, pola tidur dan aktivitas thermogenesis (Carlsson *et al.*, 2013). Rata-rata IMT dipengaruhi beberapa faktor pada penelitian ditemukan secara signifikan usia, latar belakang

pendidikan, paritas ($p < 0,001$), latar belakang pendidikan, durasi tidur ($p < 0,05$) dan status merokok (Asil *et al.*, 2014).

Kehamilan dan khususnya kenaikan berat badan yang berlebihan selama kehamilan umumnya memicu perkembangan berat badan berlebih. Penelitian yang dilakukan tentang perilaku makan tertentu yang dikaitkan dengan asupan makanan, peneliti juga menemukan hubungan antara perilaku makanan dan penambahan berat badan (Jaakkola *et al.*, 2013). Usia tertentu akan mengalami perubahan atau penurunan metabolisme dan juga penurunan aktivitas fisik dimana hal tersebut dapat menyebabkan peningkatan berat badan. Wanita yang mengalami menopause akan mengalami perubahan fisiologis yang dapat menyebabkan perubahan berat badan (Asil *et al.*, 2014). Berdasarkan penelitian yang dilakukan menemukan bahwa aktivitas fisik mempengaruhi IMT, oleh itu diperlukan aktivitas fisik yang cukup dan seimbang untuk menghindari berat badan berlebih (Depkes, 2012). Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa kebiasaan makan dapat dipengaruhi oleh latar belakang pendidikan (Carlsson *et al.*, 2013).

Pengetahuan dan teori tentang mekanisme biologis merokok yang merubah volume lemak tubuh, deposisi dan jenis lemak, termasuk mekanisme hormonal dan metabolisme. Menurut sebuah ulasan, sebagian besar efek merokok pada berat badan dan timbunan lemak kemungkinan dimediasi melalui nikotin. Tinjauan lain

menemukan bukti untuk efek spesifik dari merokok pada jaringan adiposa yaitu diferensiasi adiposit, lipolisi, dan sekresi (Graff-Iversen *et al.*, 2019).

2.3. Polyunsaturated Fatty Acids (PUFA)

2.3.1. Definisi

Dalam biologi, lipid didefinisikan sekelompok senyawa organik yang tidak larut air tetapi larut dalam pelarut non-polar, berbeda dengan karbohidrat, lipid bukanlah polimer tetapi molekul yang kecil yang diekstraksi dari jaringan tumbuhan dan hewan. Nutrisi memainkan peran penting dalam kehidupan dan kedokteran (Zohoori, 2019). Asam lemak merupakan komponen integral dari fosfolipid membran sel, dengan fungsi spesifik, metabolisme, dan peran sinyal. Sel yang berbeda memiliki komposisi asam lemak yang berbeda yang mempengaruhi fluiditas dan fleksibilitas membran, serta fungsi protein membran. Asupan asam lemak tak jenuh ganda atau PUFA yang berbeda menghasilkan tingkat PUFA yang berbeda dalam fosfolipid membran sel. PUFA dapat bertindak sebagai antioksidan dengan mengatur jalur pensinyalan antioksidan (Djuricic & Calder, 2021). Asam lemak adalah konstituen utama lipid dalam makanan dan tubuh dan dikategorikan menjadi 3 jenis yaitu saturated, monounsaturated, dan polyunsaturated, menurut jumlah karbon, jumlah ikatan rangkap dan posisi ikatan rangkap dalam rantai molekul (Zohoori, 2019).

2.3.2. Kategori *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA)

Ada dua *family* utama PUFA yang relevan dengan kesehatan manusia, omega-6 dan omega-3 PUFA (Djuricic & Calder, 2021). Berdasarkan kebutuhan nutrisinya, asam lemak juga dikategorikan sebagai esensial dan non esensial. Asam lemak esensial adalah linolenat (sejenis omega-3) dan linoleat (sejenis omega-6), yang tidak dapat disintesis dalam tubuh dan oleh karena itu harus diperoleh melalui makanan (Zohoori, 2019). *Linoleic acid* (LA) dan *α -linolenic acid* (ALA) tidak disintesis pada hewan dan dianggap sebagai asam lemak esensial. Karena mereka disintesis dalam tumbuhan, LA dan ALA terutama ditemukan dalam proporsi tinggi dalam makanan yang berasal dari tumbuhan. Misalnya biji-bijian, kacang-kacangan, dan minyak tumbuhan kaya akan LA termasuk biji bunga matahari dan labu, kenari, minyak jagung dan kedelai. Biji labu, kenar, dan minyak kedelai juga merupakan sumber ALA yang baik (Djuricic & Calder, 2021).

Asam lemak esensial termasuk linoleat dan asam alfa linoleat serta turunan rantai panjangnya, asam arakidonat (AA), asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA). Asam lemak ini adalah komponen struktural kunci dari membran sel dan sangat penting untuk pembentukan jaringan. Sumber makanan termasuk ikan yang kaya minyak seperti makarel atau salmon, serta suplemen minyak ikan (terutama omega-3) (Mousa et al., 2019).

Efek antiinflamasi dari EPA dan DHA sering dilaporkan melibatkan penurunan aktivasi faktor transkripsi proinflamasi NFkB sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi sebagai akibat dari penghambatan fosforilasi. Beberapa penelitian telah mengaitkan efek ini dengan tindakan EPA dan DHA yang dimediasi membran yang menghambat tahap awal sinyal inflamasi (Djuricic & Calder, 2021)

2.3.3. Rekomendasi Asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA)

Asupan yang direkomendasikan untuk *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang didasarkan pada pengaturan tubuh. *Dietary Guideline for Americans* merekomendasikan untuk mengkonsumsi ikan sekitar 230 g/minggu, sesuai dengan sekitar 250 mg/hari EPA dan DHA. Asupan yang direkomendasikan ini sesuai dengan mengkonsumsi ikan dua kali seminggu, termasuk satu porsi ikan berminyak (tuna, salmon, sarden, dan makarel). US Food and Drug Administration mengklaim bahwa peningkatan hingga 3 g/hari dianggap aman, sementara otoritas lain menyarankan hingga 5-6 g/hari (Cmrečak et al., 2020). Ada bukti yang meyakinkan bahwa keseimbangan energi sangat penting untuk menjaga berat badan yang sehat dan memastikan asupan nutrisi yang optimal. Ada perbedaan dalam tingkata asupan PUFA yang direkomendasikan, sementara beberapa laporan merekomendasikan asupan antara 6-10% dari kebutuhan energi total. Pada laporan WHO pada tahun 2008, menyebutkan bahwa total asupan PUFA pada orang dewasa

yaitu sekitar 6-11% dari kebutuhan energi total, berbeda dengan asupan PUFA pada anak sekitar 11%E untuk usia 2 tahun sampai 18 tahun dan <15%E untuk usia 0 bulan sampai 24 bulan (Aranceta dan Pérez-Rodrigo, 2012).

2.3.4. Tingkat Kecukupan Gizi

Kecukupan nutrisi atau kecukupan gizi dapat dilihat dengan melakukan pengukuran angka kecukupan gizi (AKG). Angka kecukupan gizi (AKG) dapat menjadi patokan dalam acuan gizi maupun perencanaan konsumsi pangan ataupun terapi (Aulia *et al.*, 2016). Angka kecukupan gizi (AKG) dapat diartikan sebagai rata-rata kecukupan gizi perhari bagi semua orang sesuai dengan jenis kelamin, usia, ukuran tubuh dan aktivitas tubuh untuk mencapai derajat kesehatan yang optimal (Pritasari, 2017).

AKG dipresentasikan dalam bentuk tabel, pada kolom pertama tertulis jenis kelamin dan umur. Untuk kolom selanjutnya tertulis berat badan (kg) dan tinggi badan (cm) dan kolom seterusnya berisi kecukupan gizi dan juga zat gizi yang diperlukan. Zat gizi yang tercantum berupa zat gizi makro yang terdiri dari karbohidrat, protein, lemak, serat dan air, termasuk vitamin dan mineral (Pritasari, 2017). untuk melihat Angka kecukupan gizi dapat dilihat pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3. Angka Kecukupan Energi, Protein, Lemak, Karbohidrat, Serat dan Air yang Dianjurkan Per Hari (Kemenkes RI, 2019)

Kelompok	BB	TB	Energi	Protei	Lemak (g)			Karbohidrat	Serat	Air
Umur	(kg)	(cm)	(kkal)	n	Total	n-3	n-6	(g)	(g)	(mL)
Bayi/Anak										
0-5 bulan	6	60	550	9	31	0,5	4,4	59	0	700
6-11 bulan	9	72	800	15	35	0,5	4,4	105	11	900
1-3 tahun	13	92	1350	20	45	0,7	7	215	19	1150
4-6 tahun	19	113	1400	25	50	0,9	10	220	20	1450
7-9 tahun	27	130	1650	40	55	0,9	10	250	23	1650
Laki-laki										
10-12 tahun	36	145	2000	50	65	1,2	12	300	28	1850
13-15 tahun	50	163	2400	70	80	1,6	16	350	34	2100
16-18 tahun	60	168	2650	75	85	1,6	16	400	37	2300
19-29 tahun	60	168	2650	65	75	1,6	17	430	37	2500
30-49 tahun	60	166	2550	65	70	1,6	17	415	36	2500
50-64 tahun	60	166	2150	65	60	1,6	14	340	30	2500
65-80 tahun	58	164	1800	64	50	1,6	14	275	25	1800
80+ tahun	58	164	1600	64	45	1,6	14	235	22	1600
Perempuan										
10-12 tahun	38	147	1900	55	65	1,0	10	280	27	1850
13-15 tahun	48	156	2050	65	70	1,1	11	300	29	2100
16-18 tahun	52	159	2100	65	70	1,1	11	300	29	2150
19-29 tahun	55	159	2250	60	65	1,1	12	360	32	2350
30-49 tahun	56	158	2150	60	60	1,1	12	340	30	2350
50-64 tahun	56	158	1800	60	50	1,1	11	280	25	2350
65-80 tahun	53	157	1550	58	45	1,1	11	230	22	1550
80+ tahun	53	157	1400	58	40	1,1	11	200	20	1400
Hamil (+an)										
Trimester 1			+180	+1	+2,3	+0,3	+2	+25	+3	+300
Trimester 2			+300	+10	+2,3	+0,3	+2	+40	+4	+300
Trimester 3			+300	+30	+2,3	+0,3	+2	+40	+4	+300
Menyusui (+an)										
6 bln pertama			+330	+20	+2,2	+0,2	+2	+45	+5	+800
6 bln kedua			+400	+15	+2,2	+0,2	+2	+55	+6	+650

2.3.5. Metode Pengukuran Asupan Nutrisi

Metode pengukuran asupan nutrisi dapat dilakukan menggunakan macam-macam cara sesuai dengan yang dibutuhkan,

salah satunya adalah survei konsumsi pangan (SKP). Survei konsumsi pangan dapat dilakukan untuk menilai asupan gizi serta mengevaluasi asupan gizi yang diperlukan contohnya seperti asupan karbohidrat, asupan lemak, dan lainnya. Pada dasarnya survei konsumsi makanan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu secara langsung misalnya *food record*, *SQ-FFQ*, *food Recall 24 hour*, dan *food weighing* dan tidak langsung misalnya *food account* (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.1. *Food Recall 24 Hours*

Food Recall 24 Jam atau metode ingatan makanan adalah metode yang berfokus pada ingatan subjek selama 24 jam terakhir terhadap makanan dan minuman yang dikonsumsi. Kemampuan mengingat sangat diperlukan pada metode ini, subjek dengan kemampuan mengingat yang lemah seperti lansia atau anak usia dibawah umur tidak dianjurkan untuk melakukan survei konsumsi makanan menggunakan metode ini, biasanya akan dilakukan pendampingan orang tua jika dilakukan pada usia 9-13 tahun (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.2. *Food Weighing*

Metode penimbangan makanan merupakan metode yang berfokus pada penimbangan makanan dan minuman yang akan dikonsumsi serta sisa yang dikonsumsi dalam sekali

makan. Metode ini memastikan jumlah makanan yang dikonsumsi dengan melihat selisih berat awal makanan dikurangi berat sisa makanan. Metode penimbangan makanan dapat digunakan pada instalasi tertentu seperti rumah sakit, jika dilakukan di masyarakat akan mengalami kesulitan karena melihat dari kondisi ruang distribusi dan konsumsi yang terpisah serta jam makan yang tidak sama, hal ini menjadi kurang efektif dalam pelaksanaannya di masyarakat (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.3. *Food Record*

Metode pencatatan makanan berfokus pada pencatatan aktif terhadap seluruh makanan dan minuman yang dikonsumsi. Pencatatan ini dilakukan oleh subjek dan selama periode tertentu. Metode ini sering digunakan di rumah tangga dan pada subjek yang tidak memiliki tempat tinggal menetap pada waktu tertentu tidak dapat melakukan survei konsumsi makanan dengan metode pencatatan makanan (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.4. *Food Frequency Questionnaire (FFQ)*

Metode ini berfokus pada sering atau kekerapan konsumsi makanan tertentu pada subjek. Cara ini dapat memberikan informasi seberapa sering jenis makanan tersebut dikonsumsi dalam periode waktu tertentu. Seberapa

sering ulangan konsumsi dapat diartikan sebagai banyaknya paparan makanan pada subjek yang mana akan berkorelasi dengan asupan gizi subjek dan makanan mana yang dapat berisiko dengan kesehatan subjek tersebut. Pemilihan metode ini dilakukan pada kasus penyakit yang diduga disebabkan oleh asupan zat gizi tertentu dalam periode waktu tertentu dengan mengamati frekuensi dalam mengkonsumsi makanan tersebut, dari jumlah frekuensi yang diketahui maka dapat melihat efek fisiologis dan patologis dari makanan tersebut. Metode ini tidak dapat digunakan untuk menilai asupan gizi dan hanya dapat melihat frekuensi makan (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.5. *Semi-Quantitative Food Frequency Questionnaire (SQ-FFQ)*

Metode ini hampir sama dengan FFQ tetapi pada metode ini selain berfokus pada kekerapan konsumsi makanan pada subjek juga menambahkan informasi kuantitatif dengan menentukan porsi yang biasa digunakan pada jenis makanan yang dipilih. Metode ini dilakukan untuk skala kelompok dimana analisisnya secara individu tetapi hasil yang didapat untuk populasi (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.5.6. *Food Account*

Metode jumlah makanan berfokus pada jumlah makanan dan minuman yang dikonsumsi. Survei konsumsi makanan ini dilakukan dalam skala rumah tangga dengan mengidentifikasi jumlah makanan yang dikonsumsi dalam rumah tangga. Dengan tujuan dan cara yang berbeda maka metode ini tidak bisa dilakukan di rumah sakit maupun puskesmas rawap inap karena survei konsumsi makanan ini untuk mengetahui jumlah makanan yang disediakan cukup atau tidak dalam rumah tangga, sehingga sangat kecil rumah sakit mengalami kekurangan makanan (Sirajuddin et al., 2018).

2.3.6. **Peran Nutrisi dalam Patofisiologi Endometriosis dengan Overweight**

Studi terbaru menunjukkan bahwa faktor imunologi, inflamasi, angiogenik, dan lingkungan mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis endometriosis. Mekanisme imunologi yang rusak adalah salah satu penjelasan mengenai perkembangan endometriosis yang banyak diterima. Sel imun dalam cairan peritoneum wanita dengan endometriosis juga mensekresi sitokin, serta faktor pertumbuhan dan angiogenik yang merangsang implantasi dan proliferasi endometrium dan angiogenesis lokal (Akyol et al., 2016). Wanita dengan endometriosis memiliki tingkat faktor inflamasi yang

tinggi termasuk interleukin-6 (IL)-6, IL-8, dan tumor necrosis factor- α (TNF α) (Nodler *et al.*, 2020). Sejumlah penelitian mengenai efek omega-3 PUFA pada proses patofisiologi. Penelitian *in vivo* dan *in vitro* telah menunjukkan bahwa omega-3 PUFA memiliki potensi efek anti inflamasi, antiapoptosis, antiiproliferatif, dan antiangigenik. Omega-3 PUFA juga menghambat aktivasi NF-kB dan menurunkan pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Oleh karena itu muncul hipotesis bahwa unsur-unsur nutrisi ini dapat berperan dalam pengobatan berbagai gangguan penyakit inflamasi sistemik, keganasan produksi sitokin, dan disfungsi imun seperti endometriosis. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa produksi endogen omega-3 PUFA dan EPA eksogen memberikan perlindungan terhadap perkembangan lesi endometriotik peritoneal (Akyol *et al.*, 2016).

Percobaan intervensi diet manusia menunjukkan bahwa suplementasi minyak ikan (EPA dan DHA) dapat menurunkan lingkaran pinggang. Omega-3 PUFA mengurangi adipositas dengan berbagai efek. Misalnya, DHA dan EPA memulai *AMP-activated protein kinase* (AMPK), yang pada gilirannya mengaktifkan oksidasi *fatty acid* di jaringan adiposa. DHA dan EPA juga mempromosikan biogenesis mitokondria, yang dapat meningkatkan metabolisme energi. Sebuah hubungan diamati antara penanda inflamasi, IMT, dan persentase lemak tubuh. NF-kB, faktor transkripsi kunci dalam

ekspresi gen dan inflamasi sitokin dihambat oleh omega-3 PUFA. Studi pada manusia dan in vitro telah menunjukkan bahwa omega-3 PUFA terlibat dalam pengurangan sitokin, seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α yang konsentrasinya tinggi pada kasus obesitas. Omega-3 PUFA berperilaku sebagai agonis untuk banyak reseptor asam lemak bebas (FFARs) tipikal dari berbagai jenis sel, yang terlibat dalam respon inflamasi dan homeostasis energi. Beberapa asam lemak rantai panjang tak jenuh dan jenuh dapat mengaktifkan FFAR1 dan FFAR4 mencegah pelepasan sitokin inflamasi yang dimediasi lipopolisakarida, seperti TNF- α dan IL-6. Data menunjukkan bahwa rasio omega-6 atau omega-3 PUFA yang lebih tinggi meningkatkan peradangan dan kemungkinan sindrom inflamasi kronis, termasuk obesitas (Cmrečak et al., 2020).

Nutrisi yang memiliki efek positif pada gejala endometriosis adalah kedelai. Kedelai kaya akan fitoestrogen dan dapat merangsang aktivitas estrogen, sehingga merangsang endometrisosis. Dengan menghindari kedelai, jumlah fitoestrogen dalam makanan berkurang kemungkinan dapat menekan nyeri terkait endometriosis (Huijs dan Nap, 2020). Asupan sayuran, jagung dan kacang polong dikaitkan dengan peningkatan risiko endometriosis (Harris et al., 2018). Secara teoritis, asupan vitamin D dari makanan dan konsentrasi 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) plasma dapat mempengaruhi gejala terkait endometriosis. Vitamin D

mempengaruhi fungsi kekebalan dan anti-inflamasi (Sayegh *et al.*, 2014).

Penelitian telah menunjukkan bahwa diet dan kelebihan lemak dapat sangat mempengaruhi kejadian endometriosis. Pola diet dan kebiasaan tertentu tampaknya memiliki pengaruh pada beberapa tanda inflamasi yang terbukti meningkat pada endometriosis (Parazzini *et al.*, 2013). Jaringan adiposa adalah sumber estrogen, oleh karena itu obesitas berkontribusi pada proliferasi endometrium yang diinduksi estrogen dalam pengaturan kanker endometrium (Onstad *et al.*, 2016). Endometriosis adalah gangguan inflamasi dan bergantung estrogen, dan obesitas diakui sebagai hiperestrogenik dan inflamasi, sehingga berpotensi memicu lingkungan dimana endometriosis dapat berkembang (Holdsworth-Carson dan Rogers, 2018).

2.3.7. Hubungan Asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) Dengan Kejadian Endometriosis pada IMT Overweight

Sebagian besar pengamatan menyebutkan bahwa proses fisiologis dan patologis yang terkait dengan penyakit, seperti peradangan, aktivitas estrogen, siklus menstruasi, dan metabolisme prostaglandin dapat dipengaruhi oleh diet (Parazzini *et al.*, 2013). Asam lemak tak jenuh ganda atau *polyunsaturated fatty acids* (seperti asam lemak omega-3 dan asam lemak omega-6) terutama berasal dari ikan, rumput laut, dan kacang-kacangan telah terbukti

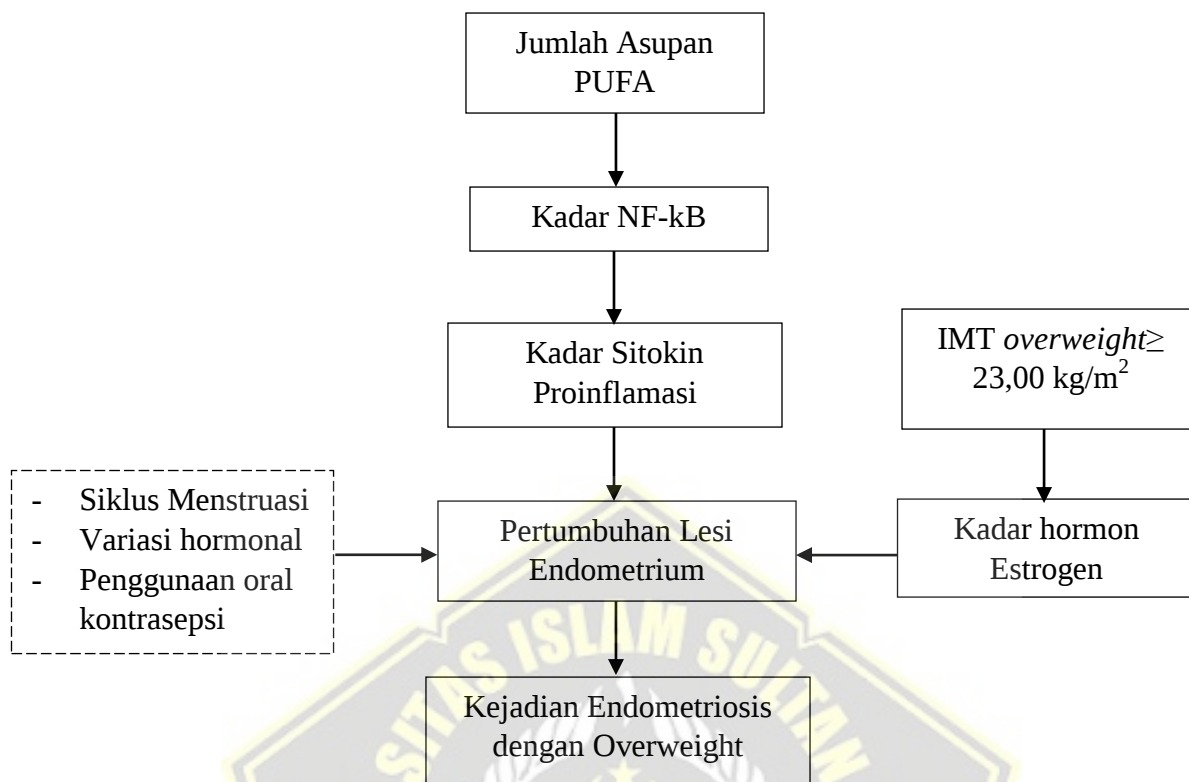
berperan dalam regulasi dan penurunan prostaglandin inflamasi dan sitokin (interleukin 1, 2 dan 6, TNF- α) dalam studi menentukan bahwa endometriosis lebih kecil kemungkinannya dengan diet kaya asam lemak omega-3. Wanita dengan konsumsi tinggi asam lemak omega-3 22% lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan endometriosis (95% CI 0,62-0,99). (Helbig *et al.*, 2021).

Pada penelitian *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan bahwa omega-3 PUFA memiliki potensi efek antiinflamasi, antiapoptosis, antiproliferatif, dan anti angiogenik. Selain itu, omega-3 PUFA menghambat aktivasi NF-kB dan menurunkan pembentukan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1. Penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa produksi endogen omega-3 PUFA dan asam eicosapentaenoic (EPA) memberikan perlindungan terhadap perkembangan lesi endometriotik peritoneal (Akyol *et al.*, 2016). Pernyataan ini didukung oleh penelitian pada tikus betina, meneliti efek antiinflamasi omega-3 EPA dibanding dengan asam linoleat omega-6 (LA). Kelompok EPA mengalami penurunan signifikan dalam penebalan situs aktif untuk peradangan pada endometriosis. Kelompok EPA juga mengurangi ekspresi gen untuk proliferasi dan sitokin inflamasi dibandingkan dengan kelompok LA (Hansen dan Knudsen, 2013). Dalam studi *cross-sectional* yang dilakukan Hopeman (2015), menunjukkan bahwa wanita dengan kadar asam eicosapentaenoic (EPA) yang tinggi dalam serum memiliki risiko

82% lebih rendah untuk mengembangkan endometriosis dibanding wanita dengan kadar EPA yang lebih rendah (95% CI 0,04-0,78; OR 0,18) (Hopeman et al., 2015).



2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Ada hubungan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *case control*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA)

3.2.1.2. Variabel Terikat

Endometriosis dengan *overweight*

3.2.2. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Asupan <i>Polyunsaturated Fatty Acid</i> (PUFA)	Jumlah asupan PUFA yang dikonsumsi pasien yang mengandung PUFA selama 1 bulan. Asupan PUFA dihitung menggunakan nutrisurvey dan dilakukan perhitungan persentase kecukupan PUFA = (Asupan PUFA	Kuesioner a. Metode SQ-FFQ	a. Kode 1 (Kurang) Jika skor Asupan PUFA <6% dari total kebutuhan energi masing-masing subyek. b. Kode 2 (Baik) Jika skor Asupan PUFA ≥6%	Ordinal

		x 9kkal)/ Energi x 100%. Dengan rekomendasi kebutuhan Asupan PUFA untuk orang dewasa menurut WHO sekitar 6-11% dari total kebutuhan energi (Lidiyawati dan Kartini, 2014).			dari total kebutuhan energi masing-masing subyek.
2.	Endometriosis dengan IMT Overweight	Pasien terdiagnosis endometriosis melalui pemeriksaan Patologi Anatomi yang tercantum dalam rekam medis pasien Poliklinik Obsgyn RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Januari 2020 hingga September 2021. Data berat badan dan tinggi badan diambil melalui rekam medis tersebut. Kemudian dilakukan perhitungan IMT yaitu berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (m ²).	Rekam Medis	a. Kode 1 (Endometriosis IMT overweight dan obese) Jika IMT pasien endometriosis ≥ 23,00 kg/m ² . b. Kode 2 (Endometriosis IMT normoweight dan underweight) Jika IMT pasien endometriosis 18,5 – 22,9 kg/m ² (normoweight) dan >18,5 kg/m ² (underweight)	Nominal

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini yaitu pasien endometriosis.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini yaitu pasien endometriosis yang telah terdiagnosis dengan pemeriksaan histopatologi anatomi di RSI Sultan Agung Semarang.

3.3.2. Sampel

Penelitian yang dilakukan menggunakan sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut:

3.3.2.1. Kriteria inklusi kelompok kasus

- a. Pasien dengan usia reproduktif 15 - 49 tahun.
- b. Pasien yang terdiagnosis endometriosis melalui pemeriksaan histopatologi anatomi dan memiliki indeks massa tubuh *overweight* ($\geq 23,00 \text{ kg/m}^2$).
- c. Telah dilakukan operasi.
- d. Memiliki CM lengkap.

3.3.2.2. Kriteria inklusi kelompok kontrol

- a. Pasien yang terdiagnosis endometriosis melalui pemeriksaan histopatologi anatomi dan memiliki indeks masa tubuh *normoweight* dan *underweight*.

- b. Memiliki karakteristik demografik misalnya usia yang sama dengan kelompok kasus.

3.3.2.3. Kriteria eksklusi kelompok kasus dan kontrol

- a. Data rekam medis pasien yang tidak lengkap.
- b. Pasien endometriosis yang tidak berkenan mengisi kuisioner.
- c. Tidak dapat dihubungi.
- d. Mengonsumsi obat hormonal sebelum operasi dan sesudah operasi.
- e. Pasien dengan penyakit yang memiliki gejala nyeri pelvis maupun nyeri abdomen seperti peritonitis, apendiksitis, infeksi saluran kemih, dan lainnya.

3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel diperoleh dari jumlah populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di poli obstetri dan ginekologi RSI Sultan Agung Semarang. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling* yaitu pengambilan sampel dengan menentukan kriteria-kriteria tertentu. Besar sampel didapatkan dengan menggunakan rumus analitik komparatif kategorikal tidak berpasangan sebagai berikut (Dahlan, 2014):

$$n = \left(\frac{Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 Q_1 + P_2 Q_2}}{(P_1 - P_2)} \right)^2$$

$$n = \left(\frac{1,96 \sqrt{2 \times 0,8725 \times 0,1275} + 0,84 \sqrt{0,745 \times 0,255 + 0,255 \times 0,745}}{(0,603 - 0,206)} \right)^2$$

$$n = 16$$

keterangan :

n = besar sampel yang diharapkan

Z_{α} = deviat baku dari kesalahan tipe I 5% = 1,96

Z_{β} = deviat baku dari kesalahan tipe II 20% = 0,84

P_1 = proporsi (+) mengalami endometriosis pada IMT normal (+) = 60,3%

P_2 = proporsi (+) mengalami endometriosis pada IMT *overweight* = 25,5% (Tang et al., 2020)

Q_1 = $1 - P_1 = 1 - 0,745 = 0,255$

Q_2 = $1 - P_2 = 1 - 0,255 = 0,745$

P = $(P_1 + P_2)/2 = (0,745 + 0,255)/2 = 0,8725$

Q = $1 - P = 1 - 0,8725 = 0,1275$

3.3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Pada penelitian memerlukan pengumpulan data untuk digunakan dalam pengujian hipotesis. Pengumpulan data menggunakan rekam medis pasien endometriosis dan kuisioner asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA). Instrumen dan bahan penelitian yang digunakan yaitu:

3.3.4.1. Rekam medis

Pasien terdiagnosis endometriosis melalui pemeriksaan Patologi Anatomi yang tercantum dalam rekam medis pasien Poliklinik Obsgyn RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Januari 2020 hingga April 2021 digunakan untuk memperoleh data indeks massa tubuh

pasien endometriosis. Data yang diambil yaitu berat badan dan tinggi badan pasien yang kemudian dilakukan perhitungan IMT yaitu berat badan dalam kilogram (kg) dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (kg/m^2). Kemudian diklasifikasikan pada kelompok IMT *overweight* : $\geq 23,00 \text{ kg/m}^2$ dan yang tidak *overweight* atau IMT normal.

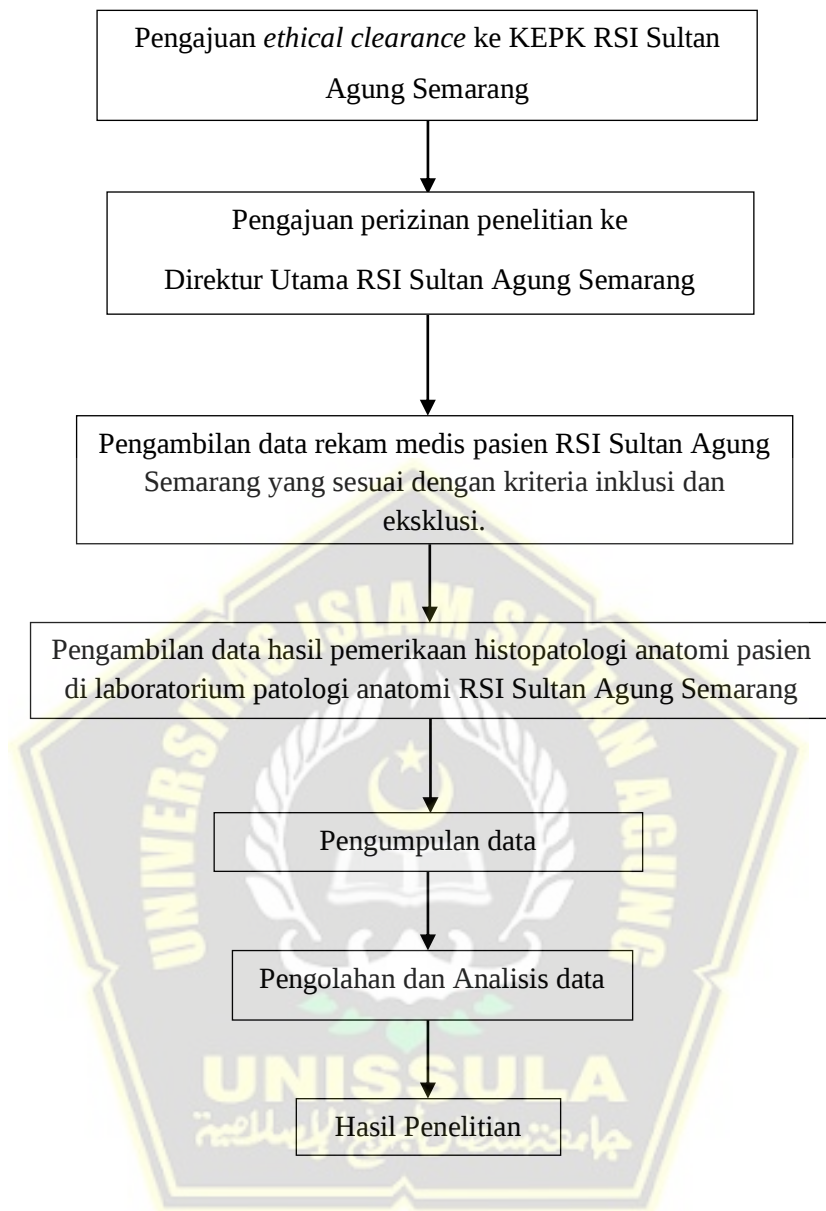
3.3.4.2. *Semi-quantitative food frequency questionnaire (SQ-FFQ)*

Kuesioner ini digunakan untuk memperoleh data asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dari konsumsi bahan makanan selama periode waktu tertentu dan pengukuran dilakukan dalam kurun waktu satu bulan, menggunakan *Semi-quantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) yang sudah tervalidasi, kemudian menentukan jenis makanan sesuai dengan yang dibutuhkan pada kuesioner (Angkasa et al., 2019).

3.3.4.3. Alat komunikasi (*handphone/smartphone*)

Alat komunikasi digunakan untuk menghubungi subjek penelitian melalui telepon. Dilakukan pengambilan data *Semi-quantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) secara online dengan mewawancarai subjek penelitian melalui telepon dan mencatat jawaban pada lembar kuesioner yang telah dibuat.

3.4. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.5. Tempat dan waktu

3.5.1. Tempat Penelitian

Penelitian dilaksanakan di RSI Sultan Agung Semarang.

3.5.2. Waktu Penelitian

Waktu Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2021.

3.6. Analisis Hasil

Data indeks massa tubuh (IMT) pasien didapat dari hasil pembagian antara berat badan dalam kg dibagi tinggi badan dalam meter persegi (kg/m^2) yang tercantum didalam rekam medis. Sedangkan data hasil asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) pasien didapat dari pengisian kuesioner *Semi-quantitative food frequency questionnaire* (SQ-FFQ) yang telah ditentukan dan dilakukan analisis oleh ahli gizi. Skala yang digunakan data variabel endometriosis dengan IMT *overweight* adalah nominal dan data variabel asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) adalah ordinal.

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui gambaran distribusi frekuensi dari setiap variabel penelitian dalam bentuk presentase. Analisis univariat dilakukan untuk mengetahui gambaran variabel bebas yaitu asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan variabel terikat yaitu endometriosis dengan IMT *overweight*. Data disajikan dalam bentuk tabel. Untuk menguji hipotesis dilakukan analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square* untuk mengetahui hubungan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dengan kejadian endometriosis pada IMT *overweight*. Melalui uji *Chi-*

square akan didapatkan nilai P, dimana pada penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan sebesar 95% dengan $\alpha = 0,05$, jika nilai $p \leq 0,05$ maka dapat dikatakan ada hubungan antara dua variabel dan sebaliknya jika nilai $p > 0,05$ maka tidak ada hubungan yang bermakna antara dua variabel. Syarat uji Chi-square yaitu mempunyai nilai expected < 5 dan tidak lebih dari 20% dari jumlah sel yang ada. Perhitungan *odd ratio* (OR) dilakukan untuk mengetahui asupan PUFA yang rendah sebagai faktor risiko terhadap kejadian endometriosis dengan *overweight*. Bila nilai OR = 1 menunjukkan bahwa faktor yang diteliti tidak ada hubungan dengan penyakit sedangkan nilai OR > 1 , CI 95% tidak mencakup nilai 1 maka variabel yang diteliti merupakan faktor risiko timbulnya penyakit. Besar nilai OR > 1 , CI 95% mencakup nilai 1 menunjukkan variabel yang diteliti bukan faktor risik. Nilai OR < 1 , CI 95% mencakup nilai 1 menunjukkan bahwa variabel yang diteliti bukan faktor risiko, jika nilai OR < 1 , CI 95% tidak mencakup nilai 1 menunjukkan bahwa variabel yang diteliti merupakan faktor protektif.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian mengenai hubungan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* yang dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang pada periode September 2021 sampai dengan 16 Maret 2022. Data sampel didapatkan dari bagian rekam medik yang diperoleh dari Rekam Medik pasien endometriosis periode Januari 2018 sampai dengan Februari 2022 di RSI Sultan Agung Semarang dengan jumlah sampel sebanyak 32 dan dilanjutkan dengan tahapan wawancara pada setiap sampel. Sebanyak 32 orang responden sebagai sampel penelitian yakni pasien dengan kista endometriosis yang tercatat di rekam medik dan terdiagnosis dengan pemeriksaan histopatologi anatomi di laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Data yang telah dikumpulkan dan diperiksa kelengkapannya kemudian dilakukan analisis untuk mengetahui hubungan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di RSI Sultan Agung Semarang. Selama pelaksanaan penelitian pada 32 sampel tidak terdapat drop out dan dilakukan tahapan analisis secara lengkap sesuai dengan yang telah ditentukan.

Data yang telah dikumpulkan dilakukan analisis univariat untuk melihat deskripsi karakteristik dari setiap variabel yang terdiri dari jenis

kelamin, usia, berat badan dan tinggi badan. Data deskripsi karakteristik pada setiap variabel dapat dilihat pada Tabel 4.1.

Tabel 4.1. Deskripsi Karakteristik Berdasarkan Usia, Berat Badan, Tinggi Badan, IMT, Energi Total Asupan dan PUFA Pasien Endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021

Karakteristik	Overweight-Obesity (n=16)	Normo-Underweight (n=16)
Rerata Usia (tahun)	41,88 ± 7,06	33,63 ± 8,66
Rerata Berat Badan (kg)	63,13 ± 8,48	49,00 ± 5,27
Rerata Tinggi Badan (cm)	154,00 ± 5,65	153,44 ± 6,30
Rerata IMT (kg/m ²)	26,61 ± 3,30	20,82 ± 1,83
Rerata Energi Total Asupan (kcal)	844,57 ± 341,96	1009,32 ± 430,01
Rerata PUFA (g)	6,86 ± 3,33	7,82 ± 6,89
Rerata PUFA (%)	7,38 ± 2,80	6,19 ± 3,27

Berdasarkan data dari Tabel 4.1 menunjukkan rerata usia pada pasien endometriosis kelompok kasus yaitu 41,88 ± 7,06 tahun dan kelompok kontrol yaitu 33,63 ± 8,66 tahun. Hasil rerata usia pada kelompok kontrol lebih muda dari pada kelompok kasus. Variabel berat badan rerata pasien endometriosis pada kelompok kasus dan kelompok kontrol memiliki rentang yang cukup jauh dikarenakan pada kelompok kasus adalah pasien yang memiliki IMT *overweight* dan *obesity* yaitu dengan rerata 63,13 ± 8,48 kg. Hasil rerata berat badan pasien endometriosis pada kelompok kontrol adalah pasien yang memiliki IMT *normoweight* dan *underweight* yaitu 49,00 ± 5,27 kg. Rerata tinggi badan pasien endometriosis pada kelompok kasus dan kelompok kontrol memiliki rerata yang hampir sama yaitu kelompok kasus 154,00 ± 5,65 cm sedangkan pada kelompok kontrol 153,44 ± 6,30 cm.

Dengan karakteristik usia, berat badan dan tinggi badan yang sudah tercantum, dapat diketahui bahwa rerata IMT pada pasien endometriosis kelompok kasus dan kelompok kontrol memiliki rentang rerata yang tinggi. Hal ini sesuai dengan klasifikasi IMT dimana pasien endometriosis *overweight* atau *obese* ($26,61 \pm 3,30 \text{ kg/m}^2$) memiliki IMT yang lebih tinggi dari pada pasien endometriosis *normoweight* atau *underweight* ($20,82 \pm 1,83 \text{ kg/m}^2$). Data juga menunjukkan pada pasien endometriosis dengan IMT *overweight* dan *obesity* ($844,57 \pm 341,96 \text{ kcal}$) memiliki jumlah energi total yang dikonsumsi jauh lebih rendah dari pada pasien endometriosis dengan IMT *normoweight* dan *underweight* ($1009,32 \pm 430,01 \text{ kcal}$). Berdasarkan hasil wawancara kuesioner mengenai asupan PUFA diperoleh bahwa rerata asupan PUFA yang dikonsumsi pada kelompok kasus dengan IMT *overweight* dan *obesity* lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan IMT *normoweight* dan *underweight*. Jika dikonversi dalam gram rerata asupan PUFA yang dikonsumsi pasien pada kelompok kasus sekitar $6,86 \pm 3,33 \text{ g}$ setara dengan $7,38 \pm 2,80 \%$ dari total kebutuhan energi. Hasil rerata asupan PUFA yang dikonsumsi pasien pada kelompok kontrol sekitar $7,82 \pm 6,89 \text{ g}$ setara dengan $6,19 \pm 3,27 \%$ dari total kebutuhan energi.

Berdasarkan karakteristik sampel yang tercantum pada Tabel 4.1 maka diketahui frekuensi IMT dan asupan PUFA pasien endometriosis pada kelompok kasus dan kelompok kontrol di RSI Sultan Agung Semarang seperti tercantum pada Tabel 4.2.

Tabel 4.2. Tabel Frekuensi IMT dan PUFA Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol pada Pasien Endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021

Kategori	Frekuensi	Persentase
Underweight	3	9,4%
Normoweight	13	40,6%
<i>Overweight</i>	8	25,0%
Obesity	8	25,0%
Total	32	100%
PUFA baik	14	43,8%
PUFA kurang	18	56,3%
Total	32	100%

Berdasarkan Tabel 4.2 menunjukkan bahwa dari seluruh sampel pasien endometriosis, jumlah pasien dengan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) kategori kurang lebih tinggi dibandingkan jumlah pasien dengan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) baik yaitu sebanyak 18 pasien (56,3%).

Berdasarkan analisis diatas kemudian dilakukan analisis bivariat yang bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight*. Analisis ini menggunakan uji *Chi-square* dan didapatkan hasil yang tercantum pada Tabel 4.3

Tabel 4.3. Analisis Bivariat Asupan *Polyunsaturated Fatty Acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2018 Hingga Desember 2021

Variabel		Endometriosis		P	OR	95% CI
		Overweight-Obesity	Normo-Underweight			
Asupan PUFA	Kurang	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,154	0,354	0,083 – 1,502
	Baik	11 (61,1%)	7 (38,9%)			
Total		16 (100%)	16 (100%)			

Berdasarkan data pada Tabel 4.3 menunjukkan bahwa dari 100% responden yang mengalami endometriosis dengan IMT *overweight* dan *obesity*, sebanyak 35,7% pasien memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) kurang dan sebanyak 61,1% pasien memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) baik. Hasil dari 100% responden yang mengalami endometriosis dengan IMT *normoweight* dan *underweight* memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) kurang sebanyak 64,3% dan sebanyak 38,9% memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) baik. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* hal ini sesuai dengan hasil *p-value* sebesar 0,154 atau nilai $p > 0,05$.

Penelitian ini juga dilakukan perhitungan *odd ratio* (OR) untuk mengetahui asupan PUFA yang rendah sebagai faktor risiko terhadap kejadian endometriosis dengan *overweight*. Pasien yang memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) rendah memiliki faktor risiko sebesar 0,354 kali lebih besar untuk mengalami kejadian endometriosis

dibandingkan dengan pasien endometriosis yang memiliki asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang baik. Jika pengukuran dilakukan terhadap 100% responden maka 95% responden memiliki nilai OR pada rentang 0,083 – 1,502. Pada hasil OR yang didapat yaitu 0,354 (CI 95% 0,083 – 1,502) menunjukkan bahwa asupan PUFA yang rendah bukan merupakan faktor risiko kejadian endometriosis dengan *overweight*.

4.2. Pembahasan

Hasil analisis karakteristik sampel penelitian menunjukkan rerata usia pada pasien endometriosis kelompok kasus yaitu $41,88 \pm 7,06$ tahun dan kelompok kontrol yaitu $33,63 \pm 8,66$ tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menunjukkan bahwa kejadian endometriosis lebih banyak pada wanita usia reproduktif 15-44 tahun sebanyak 85,7% (Tifani et al., 2021). Berdasarkan penelitian profil kasus endometriosis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau didapatkan karakteristik pasien endometriosis sebagian besar adalah pasien dengan usia reproduktif yaitu 15-49 tahun sebesar 92,6% (Fatimah et al., 2019). Pada penelitian ini kejadian endometriosis pada pasien dengan IMT normoweight lebih banyak yakni 13 pasien (40,6%) dibandingkan dengan kejadian endometriosis pada pasien dengan IMT *overweight* yakni 8 pasien (25%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Tang pada tahun 2020 yang menunjukkan bahwa kejadian endometriosis pada IMT normoweight lebih banyak yaitu sebesar 60,3% dibanding dengan yang *underweight* 14,2%, *overweight* 20,6%, dan *obesity* 4,9% (Tang et al., 2020). Penelitian yang

dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang yang menunjukkan bahwa kejadian endometriosis lebih banyak pada pasien dengan IMT *normoweight* yaitu sebesar 35,7% dibanding dengan yang obesitas sebesar 23,5% (Tifani et al., 2021).

Hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* ($p\text{-value} = 0,154$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hopeman pada tahun 2015, dalam penelitian tersebut menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara total PUFA, total n-3 PUFA, atau total n-6 PUFA dan endometriosis ($p\text{-value} > 0,05$). Hasil penelitian tersebut hanya satu serum PUFA yang spesifik terkait dengan endometriosis yaitu EPA. Wanita dengan diagnosis endometriosis sebelumnya memiliki kadar serum EPA yang lebih rendah dibandingkan wanita tanpa diagnosis ($p = 0,009$). Dalam studi *cross-sectional* yang dilakukan Hopeman (2015), menunjukkan bahwa wanita dengan kadar asam eicosapentaenoic (EPA) yang tinggi dalam serum memiliki risiko 82% lebih rendah untuk mengembangkan endometriosis dibanding wanita dengan kadar EPA yang lebih rendah (95% CI 0,04-0,78; OR 0,18) (Hopeman et al., 2015).

Kerja omega 3 PUFA misal EPA dan DHA dalam membran, dalam pensinyalan sel, dalam mengatur ekspresi gen, dalam bertindak melalui reseptor dan sebagai pro-obat menimbulkan mediator lipid yang poten. EPA dan DHA adalah zat alami, umumnya dikonsumsi dalam makanan,

meskipun dalam jumlah yang rendah namun demikian omega 3 PUFA adalah nutrisi yang poten (Calder, 2013). EPA sendiri dapat berpengaruh pada peradangan tetapi pengaruh dalam asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) juga ditentukan oleh pertimbangan dosis yang diperlukan untuk memperoleh efek anti-inflamasi tersebut (Calder, 2013).

Efek dari asupan nutrisi lainnya juga dapat mempengaruhi efek asupan PUFA terhadap kejadian endometriosis pada IMT *overweight*. Misalnya pada penelitian Yamamoto *et al* (2018) konsumsi daging merah yang diproses dikaitkan dengan peningkatan risiko endometriosis sebesar 57% (95% CI, 1,3-1,83; *P*trend < .0001). Asam lemak seperti asam arakidonat (AA), asam eicosapentaenoic (EPA) dan asam docosahexaenoic (DHA) ini adalah komponen struktural yang penting untuk pembentukan jaringan. Sumber makanan termasuk ikan yang kaya minyak seperti makarel atau salmon, serta suplemen minyak ikan (terutama omega-3) (Mousa *et al.*, 2019). Sedangkan dalam penelitian yang dilakukan Yamamoto *et al.*, (2018) menunjukkan perbedaan pada konsumsi daging dan ikan. Analisis menunjukkan mengkonsumsi ikan dikaitkan dengan risiko endometriosis yang lebih rendah dari pada konsumsi daging (Yamamoto *et al.*, 2018). Hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* (*P*-value 0,154) dikarenakan pada penelitian ini hanya melibatkan asupan *polyunsaturated fatty acids*

(PUFA) dan tidak melibatkan asupan nutrisi lainnya yang bisa mempengaruhi kejadian endometriosis.

Penelitian yang telah dilakukan pada tahun 2020 menunjukkan bahwa insiden endometriosis lebih tinggi pada wanita dengan IMT normal dan *underweight*, namun wanita obese masih sering menerima diagnosis positif endometriosis (Holdsworth-Carson *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan Tang *et al* tentang hubungan antara IMT dan endometriosis pada kelompok *underweight*, *normoweight*, *overweight* dan obese tersebut menyebutkan tidak ada perbedaan antara IMT dan endometriosis diantara keempat kelompok ($p = 0,112$), OR pasien obesitas (IMT lebih dari 1,979 (95% CI 1,15-3,52, $p = 0,0185$) dibandingkan dengan pasien dengan berat badan normal (Tang *et al.*, 2020). Heritabilitas endometriosis diperkirakan 50%, meninggalkan sekitar 50% dari penyakit rentan karena pengaruh lingkungan. Sementara faktor genetik dan lingkungan mengalami interaksi satu sama lain, IMT individu dapat dirubah oleh faktor lingkungan atau gaya hidup termasuk diet atau makanan yang dikonsumsi dan aktivitas fisik (Holdsworth-Carson & Rogers, 2018). Dalam konteks endometriosis, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan mengenai perubahan faktor gaya hidup dan pola diet yang merubah IMT dan atau adipositas (Backonja *et al.*, 2017).

Dalam penelitian ini dilakukan perhitungan *odd ratio* (OR) untuk mengetahui asupan PUFA yang rendah sebagai faktor risiko terhadap kejadian endometriosis dengan *overweight*. Pada hasil OR penelitian ini

didapat yaitu 0,354 ($OR < 1$) dengan CI 95% 0,083 – 1,502 menunjukkan bahwa asupan PUFA yang rendah bukan faktor risiko kejadian endometriosis dengan *overweight*. Penelitian yang dilakukan Helbig pada tahun 2021 dalam studi menunjukkan bahwa endometriosis lebih kecil kemungkinannya dengan diet kaya asam lemak omega-3. Wanita dengan konsumsi tinggi asam lemak omega-3 22% lebih kecil kemungkinannya untuk mengembangkan endometriosis (95% CI 0,62-0,99) (Helbig *et al.*, 2021). Perbedaan hasil pada penelitian ini dapat disebabkan adanya faktor variabel lain yang mempengaruhi endometriosis dan asupan nutrisi yang dikonsumsi. Perbedaan hasil penelitian juga dapat dipengaruhi dari karakteristik responden pada setiap penelitian.

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan memiliki beberapa keterbatasan yaitu pertama penelitian ini hanya melibatkan asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan tidak melibatkan asupan nutrisi lainnya yang bisa mempengaruhi kejadian endometriosis. Asupan nutrisi dapat berpengaruh terhadap risiko endometriosis, lemak trans dikaitkan dengan peningkatan mediator inflamasi seperti $TNF-\alpha$, IL-6 dan C-protein reaktif (Helbig *et al.*, 2021). Secara teoritis, asupan vitamin D dari makanan dan konsentrasi 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D) plasma dapat mempengaruhi gejala terkait endometriosis. Vitamin D mempengaruhi fungsi kekebalan dan anti-inflamasi (Sayegh *et al.*, 2014). Selanjutnya keterbatasan lain pada penelitian ini adalah tidak dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor lain yang mempengaruhi kejadian endometriosis,

misalnya siklus menstruasi, variasi hormonal, dan penggunaan oral kontrasepsi. Penelitian lain menunjukkan bahwa siklus menstruasi merupakan faktor risiko kejadian endometriosis di Surakarta didapatkan hasil OR 6,444 (CI 2,584-16070). Beberapa faktor risiko endometriosis, menunjukkan bahwa variasi hormonal berdampak signifikan pada risiko kejadian endometriosis (Zondervan *et al.*, 2018). Penggunaan kontrasepsi oral setelah pembedahan dapat menurunkan terjadinya rekurensi pada endometriosis (Wu *et al.*, 2017). Keterbatasan lainnya yaitu pada penelitian ini tidak dilakukan penilaian pada rasio dari omega 3 dan omega 6 pada asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA). Analisis pola makan menunjukkan sejumlah zat pelindung, seperti selenium, *glutathione*, rasio seimbang asam lemak esensial omega 6 dan omega 3 dengan rasio 1-2 : 3, serat dalam jumlah tinggi, dan vitamin E, beberapa diantaranya telah terbukti bermanfaat dalam pencegahan penyakit kronis (Simopoulos, 2014). Kemudian keterbatasan pada penelitian ini yaitu jumlah sampel yang terbatas dimana dapat mempengaruhi gambaran dari populasi dan akurasi dari penelitian.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

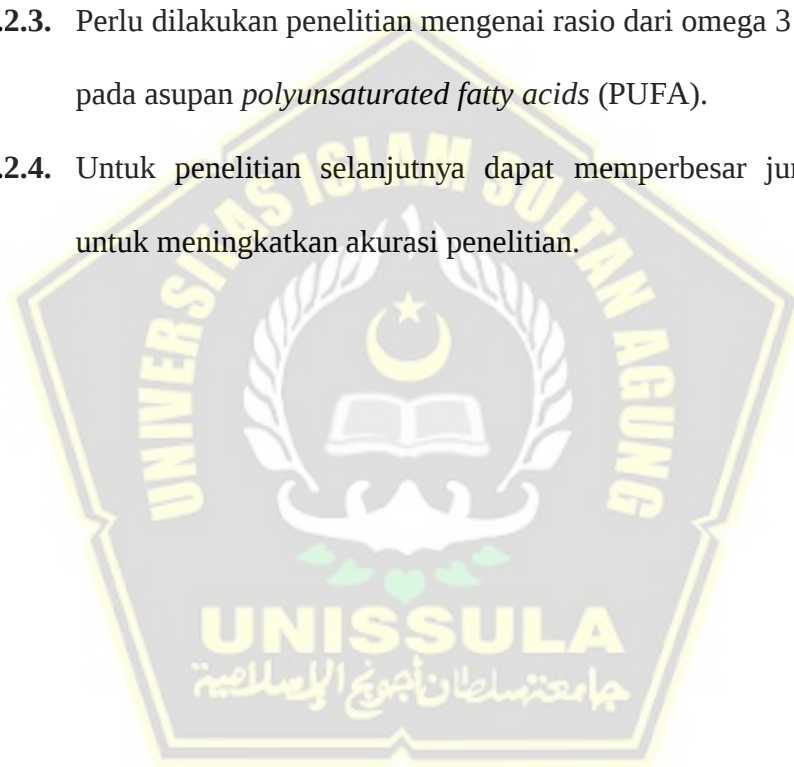
5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan pada penelitian hubungan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* dapat disimpulkan bahwa:

- 5.1.1. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan kejadian endometriosis dengan *overweight* ($p = 0,154$).
- 5.1.2. Pasien endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang dengan status asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) baik sebesar 43,8% dan status asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) kurang sebesar 56,3%.
- 5.1.3. Pada sampel pasien endometriosis yang terdapat pada penelitian ini yang memiliki IMT *obese* sebanyak 8 pasien dan yang memiliki IMT *overweight* sebanyak 8 pasien. Sedangkan pada IMT *normoweight* sebanyak 13 pasien dan yang memiliki IMT *underweight* sebanyak 3 pasien.
- 5.1.4. Asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) yang rendah bukan merupakan faktor risiko kejadian endometriosis dengan *overweight* (OR = 0,354; CI 95% 0,083 – 1,502)

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan pengukuran nutrisi secara keseluruhan pada pasien endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan faktor lain yang mempengaruhi kejadian endometriosis, misalnya siklus menstruasi, variasi hormonal dan penggunaan oral kontrasepsi.
- 5.2.3. Perlu dilakukan penelitian mengenai rasio dari omega 3 dan omega 6 pada asupan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA).
- 5.2.4. Untuk penelitian selanjutnya dapat memperbesar jumlah sampel untuk meningkatkan akurasi penelitian.



DAFTAR PUSTAKA

- Akyol, A., Şimşek, M., İlhan, R., Can, B., Baspinar, M., Akyol, H., Gül, H. F., Gürsu, F., Kavak, B., & Akın, M. (2016). Efficacies of vitamin D and omega-3 polyunsaturated fatty acids on experimental endometriosis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(6), 835–839. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.06.018>
- Alimi, Y., Iwanaga, J., Oskouian, R. J., Loukas, M., & Tubbs, R. S. (2018). The clinical anatomy of dyspareunia: A review. *Clinical Anatomy*, 31(7), 1013–1017. <https://doi.org/10.1002/ca.23250>
- Angkasa, D., Agustina, R., Khusun, H., & Prafiantini, E. (2019). Validation of a semi-quantitative food frequency questionnaire for estimating dietary omega-3 fatty acids intake among urban Indonesian pregnant women. *Malaysian Journal of Nutrition*, 25(2), 321–335. <https://doi.org/10.31246/mjn-2019-0027>
- Aranceta, J., & Pérez-Rodrigo, C. (2012). Recommended dietary reference intakes, nutritional goals and dietary guidelines for fat and fatty acids: A systematic review. *British Journal of Nutrition*, 107(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1017/S0007114512001444>
- Arroyo-Johnson, C., & Mincey, K. D. (2016). Obesity Epidemiology Worldwide. *Gastroenterology Clinics of North America*, 45(4), 571–579. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.012>
- Asghari, S., Valizadeh, A., Aghebati-Maleki, L., Nouri, M., & Yousefi, M. (2018). Endometriosis: Perspective, lights, and shadows of etiology. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 106(May), 163–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.109>
- Asil, E., Surucuoglu, M. S., Cakiroglu, F. P., Ucar, A., Ozcelik, A. O., Yilmaz, M. V., & Akan, L. S. (2014). Factors that affect body mass index of adults. *Pakistan Journal of Nutrition*, 13(5), 255–260. <https://doi.org/10.3923/pjn.2014.255.260>
- Aulia, Z., Rahmadya, B., & Hersyah, M. H. (2016). Alat Pengukur Angka Kecukupan Gizi (Akg) Manusia Dengan Menggunakan Mikrokontroler. *Semnastek 2016: Aplikasi Energi Dan Teknologi Maju Untuk Kemandirian Bangsa*, November, 1–7. <https://jurnal.umj.ac.id/index.php/semnastek/article/view/840/766>
- Backonja, U., Hediger, M. L., Chen, Z., Lauver, D. R., Sun, L., Peterson, C. M., & Buck Louis, G. M. (2017). Beyond Body Mass Index: Using Anthropometric Measures and Body Composition Indicators to Assess

- Odds of an Endometriosis Diagnosis. *Journal of Women's Health* (2002), 26(9), 941–950. <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6128>
- Barnett, R., Banks, N., & Decherney, A. H. (2017). Endometriosis and Fertility Preservation. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 517–523. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000311>
- Borghese, B., Zondervan, K. T., Abrao, M. S., Chapron, C., & Vaiman, D. (2017). Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clinical Genetics*, 91(2), 254–264. <https://doi.org/10.1111/cge.12897>
- Brichant, G., Nervo, P., Albert, A., Munaut, C., Foidart, J. M., & Nisolle, M. (2018). Heterogeneity of estrogen receptor α and progesterone receptor distribution in lesions of deep infiltrating endometriosis of untreated women or during exposure to various hormonal treatments. *Gynecological Endocrinology*, 34(8), 651–655. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1433160>
- Bulun, S. E., Yilmaz, B. D., Sison, C., Miyazaki, K., Bernardi, L., Liu, S., Kohlmeier, A., Yin, P., Milad, M., & Wei, J. J. (2019). Endometriosis. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1048–1079. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00242>
- Burney, R. O., & Giudice, L. C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 98(3), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.06.029>
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: Nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645–662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
- Carlsson, A. C., Wändell, P. E., Gigante, B., Leander, K., Hellenius, M. L., & De Faire, U. (2013). Seven modifiable lifestyle factors predict reduced risk for ischemic cardiovascular disease and all-cause mortality regardless of body mass index: A cohort study. *International Journal of Cardiology*, 168(2), 946–952. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.045>
- Cmrečak, F., Andrašek, I., Gregov, V., & Beketić-Orešković, L. (2020). Obesity and cancer. *Libri Oncologici*, 48(2–3), 89–102. <https://doi.org/10.20471/LO.2020.48.02-03.16>
- Cousins, F. L., O, D. F., & Gargett, C. E. (2018). Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 50, 27–38. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.011>

- Dahlan, S. (2014). *Statistik-Untuk-Kedokteran-Dan-Kesehatan-M-Sopiyudin-Dahlanpdf.Pdf* (pp. 0–49).
- Depkes, R. (2012). Faktor-faktor yang mempengaruhi indeks massa tubuh pada remaja usia 15-18 tahun di SMAN 14 Tangerang. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 4(3), 2.
- Djuricic, I., & Calder, P. C. (2021). Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/nu13072421>
- Donnez, J., Binda, M. M., Donnez, O., & Dolmans, M. M. (2016). Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertility and Sterility*, 106(5), 1011–1017. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1075>
- Evans-Hoeker, E., Lessey, B. A., Jeong, J. W., Savaris, R. F., Palomino, W. A., Yuan, L., Schammel, D. P., & Young, S. L. (2016). Endometrial BCL6 Overexpression in Eutopic Endometrium of Women with Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 23(9), 1234–1241. <https://doi.org/10.1177/1933719116649711>
- Evans, M. B., & Decherney, A. H. (2017). Fertility and Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 497–502. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000295>
- Fambrini, M., Sorbi, F., Bussani, C., Cioni, R., Sisti, G., & Andersson, K. L. (2013). Hypermethylation of HOXA10 gene in mid-luteal endometrium from women with ovarian endometriomas. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 92(11), 1331–1334. <https://doi.org/10.1111/aogs.12236>
- Fatimah, D., Hutagaol, I. E. ., & Romus, I. (2019). Profil Kasus Endometriosis di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau Periode 1 Januari 2012 – 31 Desember 2016. *Jurnal Ilmu Kedokteran (Journal of Medical Science)*, 12(1), 39. <https://doi.org/10.26891/jik.v12i1.2018.39-45>
- Foti, P. V., Farina, R., Palmucci, S., Vizzini, I. A. A., Libertini, N., Coronella, M., Spadola, S., Caltabiano, R., Iraci, M., Basile, A., Milone, P., Cianci, A., & Ettore, G. C. (2018). Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights into Imaging*, 9(2), 149–172. <https://doi.org/10.1007/s13244-017-0591-0>
- Graff-Iversen, S., Hewitt, S., Forsén, L., Grøtvedt, L., & Ariansen, I. (2019). Associations of tobacco smoking with body mass distribution; A population-based study of 65,875 men and women in midlife. *BMC Public Health*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7807-9>

- Hanina, S. 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*, 50(4), 107–113.
- Hansen, S. O., & Knudsen, U. B. (2013). Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 169(2), 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.028>
- Harris, H. R., Eke, A. C., Chavarro, J. E., & Missmer, S. A. (2018). Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Human Reproduction*, 33(4), 715–727. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey014>
- Helbig, M., Vesper, A. S., Beyer, I., & Fehm, T. (2021). Does Nutrition Affect Endometriosis? *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, 81(2), 191–199. <https://doi.org/10.1055/a-1207-0557>
- Hendarto, H. (2015). Endometriosis dari Aspek Teori Sampai Penanganan Klinis. In *Airlangga University Press*.
- Holdsworth-Carson, S. J., Chung, J., Sloggett, C., Mortlock, S., Fung, J. N., Montgomery, G. W., Dior, U. P., Healey, M., Rogers, P. A., & Girling, J. E. (2020). Obesity does not alter endometrial gene expression in women with endometriosis. *Reproductive BioMedicine Online*, 41(1), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.03.015>
- Holdsworth-Carson, S. J., & Rogers, P. A. W. (2018). The complex relationship between body mass index and endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 10(4), 187–189. <https://doi.org/10.1177/2284026518810586>
- Hopeman, M. M., Riley, J. K., Frolova, A. I., Jiang, H., & Jungheim, E. S. (2015). Serum Polyunsaturated Fatty Acids and Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 22(9), 1083–1087. <https://doi.org/10.1177/1933719114565030>
- Huijs, E., & Nap, A. (2020). The effects of nutrients on symptoms in women with endometriosis: a systematic review. *Reproductive BioMedicine Online*, 41(2), 317–328. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.014>
- Jaakkola, J., Hakala, P., Isolauri, E., Poussa, T., & Laitinen, K. (2013). Eating behavior influences diet, weight, and central obesity in women after pregnancy. *Nutrition*, 29(10), 1209–1213. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.03.008>
- Kemenkes RI. (2019). Angka Kecukupan Gizi Masyarakat Indonesia. *Menteri Kesehatan Republik Indonesia Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia, Nomor 65(879)*, 2004–2006.

- Kistner, R. W. (2020). Dysmenorrhea and Endometriosis. *Modern Treatment*, 90(3), 150–164.
- Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., Gomel, V., & Martin, D. C. (2019). Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and Sterility*, 111(2), 327–340. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.10.013>
- Lee, N. M. W., Jakes, A. D., Lloyd, J., & Frodsham, L. C. G. (2018). Dyspareunia. *BMJ (Online)*, 361(June), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2341>
- Lidiyawati, L., & Kartini, A. (2014). Hubungan Asupan Asam Lemak Jenuh, Asam Lemak Tidak Jenuh Dan Natrium Dengan Kejadian Hipertensi Pada Wanita Menopause Di Kelurahan Bojongsalaman. *Journal of Nutrition College*, 3(4), 612–619. <https://doi.org/10.14710/jnc.v3i4.6860>
- Marquardt, R. M., Kim, T. H., Shin, J. H., & Jeong, J. W. (2019). Progesterone and estrogen signaling in the endometrium: What goes wrong in endometriosis? *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15). <https://doi.org/10.3390/ijms20153822>
- Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and micronutrient intake during pregnancy: An overview of recent evidence. *Nutrients*, 11(2), 1–20. <https://doi.org/10.3390/nu11020443>
- Mukti. (2014). Faktor Risiko Kejadian Endometriosis. *Unnes Journal of Public Health*, 3(3), 1–10. <https://doi.org/10.15294/ujph.v3i3.3542>
- Nodler, J. L., Harris, H. R., Chavarro, J. E., Frazier, A. L., & Missmer, S. A. (2020). Dairy consumption during adolescence and endometriosis risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(3), 257.e1–257.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.010>
- Onstad, M. A., Schmandt, R. E., & Lu, K. H. (2016). Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4225–4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
- Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Antonucci, E., Erba, N., Poli, D., Testa, S., & Tosetto, A. (2016). Comparison between different D-Dimer cutoff values to assess the individual risk of recurrent venous thromboembolism: Analysis of results obtained in the DULCIS study. *International Journal of Laboratory Hematology*, 38(1), 42–49. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>

- Parasar, P., Ozcan, P., & Terry, K. L. (2017). Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*, 6(1), 34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>
- Parazzini, F., Viganò, P., Candiani, M., & Fedele, L. (2013). Diet and endometriosis risk: A literature review. *Reproductive BioMedicine Online*, 26(4), 323–336. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.12.011>
- Petraglia, F., Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., & Reis, F. M. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research*, 6(0), 1–7. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11682.1>
- Ph, D., Xue, Q., Ph, D., Attar, E., Tokunaga, H., & Ph, D. (2014). Role of Estrogen Receptor- β in Endometriosis Serdar. *Nat Med*, 18(7), 1016–1018. <https://doi.org/10.1038/nm.2855>
- Prescott, J., Farland, L. V., Tobias, D. K., Gaskins, A. J., Spiegelman, D., Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Barbieri, R. L., & Missmer, S. A. (2016). A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction*, 31(7), 1475–1482. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>
- Pritasari. (2017). *Gizi Dalam Daur Kehidupan*. 283.
- Sanglah, R., & Tahun, D. (2020). *Karakteristik klinikopatologi penderita endometriosis di rsup sanglah Denpasar tahun 2017-2018*. 9(2), 100–106.
- Sayegh, L., Fuleihan, G. E. H., & Nassar, A. H. (2014). Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 63(1), 32–41. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.012>
- Scutiero, G., Iannone, P., Bernardi, G., Bonaccorsi, G., Spadaro, S., Volta, C. A., Greco, P., & Nappi, L. (2017). Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/7265238>
- Shahbazi, S., & Shahrabi-Farahani, M. (2016). Evaluation of the correlation between body mass index and endometriosis among Iranian fertile women. *Gynecological Endocrinology*, 32(2), 157–160. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101439>
- Shan, X., Chan, R. W. S., Ng, E. H. Y., & Yeung, W. S. B. (2017). Spatial and temporal characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells activity during the menstrual cycle. *Experimental Cell Research*, 350(1), 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2016.11.020>

- Shum, L. K., Bedaiwy, M. A., Allaire, C., Williams, C., Noga, H., Albert, A., Lisonkova, S., & Yong, P. J. (2018). Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. *Sexual Medicine*, 6(3), 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.esxm.2018.04.006>
- Simopoulos, A. P. (2004). Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acid Ratio and Chronic Diseases. *Food Reviews International*, 20(1), 77–90. <https://doi.org/10.1081/FRI-120028831>
- Sirajuddin et al. (2018). *Survey Konsumsi Pangan*. 148, 148–162.
- Tal, A., Tal, R., Pluchino, N., & Taylor, H. S. (2019). Endometrial cells contribute to preexisting endometriosis lesions in a mouse model of retrograde menstruation. *Biology of Reproduction*, 100(6), 1453–1460. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz039>
- Tang, Y., Zhao, M., Lin, L., Gao, Y., Chen, G. Q., 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(9), 1–6. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-037095>
- Tifani, N. U., Hendry, D., & Ilhamdi, Y. R. (2021). Karakteristik Endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 2017 - 2019. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 1(3), 289–295. <https://doi.org/10.25077/jikesi.v1i3.89>
- Wu, I. B., Tendean, H. M. M., & Mewengkang, M. E. (2017). Gambaran Karakteristik Penderita Endometriosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-Clinic*, 5(2). <https://doi.org/10.35790/ecl.5.2.2017.18568>
- Yamamoto, A., Harris, H. R., Vitonis, A. F., Chavarro, J. E., & Missmer, S. A. (2018). A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(2), 178.e1-178.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.034>
- Zohoori, F. V. (2019). Chapter 1: Nutrition and diet. *Monographs in Oral Science*, 28, 1–13. <https://doi.org/10.1159/000455365>
- Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0008-5>
- Zondervan, K. T., D.Phil, Becker, C. M. ., & Missmer, S. A. (2020). Endometriosis, Review Article. *N Engl J Med*, 382(1244), 56. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1810764>