

Efek Leptin Berlebih Terhadap Fertilitas Laki-Laki

William¹

¹Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya

Submitted: January 2020

Accepted: March 2020

Published: March 2020

ABSTRAK

Secara global, kejadian infertilitas pada pasangan suami-istri mencapai 15%, dimana lebih kurang setengahnya disebabkan oleh faktor laki-laki. Beberapa faktor diketahui meningkatkan risiko infertilitas pada laki-laki, antara lain merokok, konsumsi alkohol, paparan polusi udara, hingga obesitas. Obesitas menjadi perhatian serius karena prevalensinya yang terus meningkat. Obesitas memiliki korelasi yang positif dengan kadar leptin, suatu hormon adiponektin yang berperan dalam maturasi dan pengaturan fisiologi sistem reproduksi manusia, termasuk laki-laki. Namun, jumlah leptin yang berlebihan dapat menimbulkan dampak negatif terhadap fertilitas pria karena meningkatkan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) pada testis, menghambat pembentukan testosteron, serta menginduksi produksi prolaktin. Lebih jauh, hiperleptinemia kronis juga dapat menimbulkan resistensi leptin yang akan memengaruhi spermatogenesis. Akibatnya, terjadi penurunan kuantitas dan kualitas spermatozoa.

Kata kunci: Infertilitas, Obesitas, Leptin

ABSTRACT

Infertility affects 15% of couples globally, which approximately half of these cases are caused by male factor. Several factors are known to increase the risk of male infertility, such as smoking, alcohol consumption, air pollution exposure, and obesity. Obesity become a serious attention because of its increasing prevalence. Obesity has a positive correlation with leptin level, an adiponectin hormone that contribute in human reproductive system's maturation and physiological regulation, including male. However, excessive leptin can cause negative effects on male fertility because it can increase reactive oxygen species (ROS) level in testis, inhibit testosterone formation, and induce prolactin production. Moreover, chronic hyperleptinemia can also cause leptin resistance which can affect spermatogenesis. As a result, decreased quantity and quality of spermatozoa can occur.

Keywords: Infertility, Obesity, Leptin

korespondensi: william@atmajaya.ac.id

Pendahuluan

Infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan pasangan suami-istri menghasilkan keturunan meskipun telah berhubungan seksual rutin tanpa kontrasepsi selama satu tahun.¹ Saat ini, angka kejadian infertilitas pada pasangan suami-istri secara global diperkirakan sebesar 15%.² Prevalensi infertilitas di Indonesia tidak jauh berbeda dengan data global, yaitu 10-15%.³ Dari data tersebut, lebih kurang setengahnya disebabkan oleh faktor laki-laki.⁴

Banyak faktor organik maupun nonorganik diketahui berpengaruh buruk terhadap fertilitas pria, antara lain menurunkan kuantitas dan kualitas sperma. Beberapa di antaranya adalah merokok, konsumsi alkohol, paparan polusi udara, serta obesitas.⁵⁻⁸ Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penyebab infertilitas pada laki-laki yang harus diwaspadai karena jumlah penderitanya yang terus meningkat.⁹ Secara global, prevalensi obesitas pada populasi laki-laki terus bertambah dari 28,8% di tahun 1980 menjadi 36,9% pada tahun 2013.⁷ Prevalensi laki-laki dengan obesitas di Indonesia sendiri pada tahun 2018 mencapai 14,5%.¹⁰

Saat ini, obesitas masih merupakan satu-satunya faktor yang

terbukti menyebabkan peningkatan kadar hormon leptin.^{11,12} Semakin tinggi Indeks Massa Tubuh (IMT) seseorang, maka semakin tinggi juga kadar leptin pada sirkulasi orang tersebut.^{13,14} Dalam kadar fisiologis, salah satu peran leptin adalah menjaga perkembangan normal sistem reproduksi manusia, termasuk memelihara spermatogenesis pada laki-laki, di luar fungsi utamanya sebagai pengatur kebiasaan makan dan regulasi energi.^{11,15} Namun, leptin akan berdampak buruk bagi fertilitas pria apabila jumlahnya berlebihan dalam tubuh.

Pembentukan Sperma

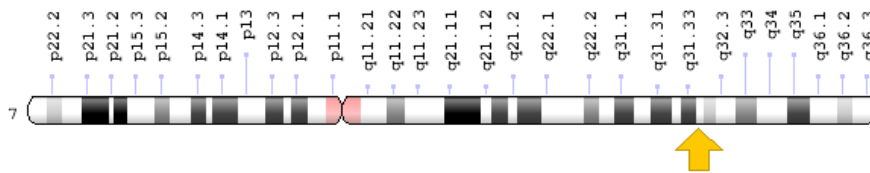
Sebelum membahas lebih jauh mengenai sintesis dan efek hormon leptin pada sistem reproduksi pria, terlebih dahulu akan dipaparkan tentang proses pembentukan sperma atau spermatogenesis. Sel sperma merupakan tolok ukur fertilitas seorang pria yang diproduksi di dalam testis, tepatnya di tubulus seminiferus.¹⁶ Sel sperma berasal dari sel induk diploid bernama spermatogonium yang akan mengalami pembelahan meiosis sehingga menghasilkan spermatozoa haploid.¹⁶

Rangkaian pembelahan ini didukung oleh sel Sertoli yang juga terdapat dalam tubulus seminiferus. Sel

Sertoli akan mensekresikan beberapa jenis metabolit untuk membantu pembentukan sel sperma serta menyuplai nutrisi bagi spermatogonium.¹⁶ Selain itu, terdapat pula sel Leydig yang berada di luar tubulus dan berfungsi untuk mengonversi kolesterol menjadi testosteron. Hormon testosteron penting untuk menjaga kelangsungan spermatogenesis.¹⁶

Genetika dan Sekresi Leptin

Leptin berasal dari kata “leptos” yang dalam Bahasa Yunani bermakna “kurus”.¹⁷ Hormon ini termasuk dalam kelompok adipositokin, molekul seperti sitokin yang terutama dihasilkan oleh jaringan lemak.¹⁷ Produksi leptin dikontrol oleh gen *LEP* yang terletak di kromosom nomor 7, tepatnya pada posisi 7q32.1 (Gambar 1).^{17,18}



Gambar 1. Lokasi gen *LEP* pada kromosom nomor 7.¹⁴

Leptin merupakan hormon yang sebagian besar diproduksi oleh jenis jaringan adiposa putih serta sebagian kecil oleh gaster, paru-paru, plasenta, dan sumsum tulang.^{19,20} Hormon ini terdiri dari 167 asam amino dan merupakan hormon peptida nonglikosilasi dengan berat molekul 16 kD.²¹ Fungsi utama leptin adalah menekan asupan kalori yang masuk ke dalam tubuh apabila jumlahnya telah berlebih.¹⁷

Leptin yang telah diproduksi disimpan dalam vesikel di sel lemak

(adiposit) dan akan dilepaskan apabila terdapat stimulus dari senyawa lain, misalnya insulin, glukokortikoid, dan hormon pertumbuhan.²² Setelah disekresikan, leptin akan berikatan dengan reseptor spesifiknya yang antara lain terdapat pada hipotalamus, pankreas, testis, ovarium, otot rangka, ginjal, dan paru-paru.²¹ Sejauh ini telah diidentifikasi enam jenis reseptor leptin, yaitu *LepRa-f*.²¹

Hormon leptin dapat bekerja melalui satu atau lebih jalur sinyal dalam tubuh, antara lain Janus kinase-

signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT), mammalian target of rapamycin (mTOR), 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), dan mitogen-activated protein kinase (MAPK).^{11,21}

Leptin dan Infertilitas Laki-laki

Pada kadar fisiologis, leptin berperan dalam maturasi dan menjaga fungsi normal sistem reproduksi manusia, baik pada laki-laki maupun perempuan.^{11,21} Rentang nilai normal leptin pada laki-laki sendiri cukup bervariasi, bergantung pada beberapa faktor seperti usia dan ras. Rata-rata rentang kadar normal leptin pada laki-laki sehat adalah 6,6 – 18,8 ng/dL.^{14,23}

Hormon ini berperan dalam inisiasi pubertas dengan memicu lonjakan gonadotropin prapubertas.²¹ Jaringan adiposa beserta leptin juga mengatur keperluan dan keseimbangan energi saat terjadi perkembangan sistem reproduksi pada masa pubertas.¹¹

Namun, jumlah leptin yang berlebihan juga dapat membahayakan sistem reproduksi itu sendiri. Pada laki-laki dengan status gizi obesitas dan kadar leptin berlebih, kejadian infertilitas ditemukan lebih tinggi

dibandingkan dengan laki-laki berstatus gizi normal.²⁴ Beberapa mekanisme diketahui menginduksi terjadinya infertilitas akibat jumlah leptin yang berlebih.

1. Meningkatkan *Reactive Oxygen Species (ROS)*

Pada dasarnya, leptin memiliki sifat proinflamasi sehingga dapat meningkatkan jumlah ROS dalam tubuh, termasuk pada testis.²¹ Hal ini berbahaya karena sperma dalam testis merupakan sel yang rentan terhadap paparan stres oksidatif karena kandungan antioksidannya yang rendah dalam sitoplasma serta tinggi asam lemak tak jenuh jamak.²⁵

ROS yang berlebih dapat mengakibatkan terganggunya proliferasi sel germinal dalam testis.²¹ Selain itu, ROS juga dapat mendisrupsi fluiditas membran plasma dan motilitas spermatozoa serta meningkatkan kerusakan DNA sperma.²¹ Mekanisme yang diduga berperan dalam proses ini adalah peningkatan aktivasi makrofag pada semen.²⁶ Penelitian lain juga membuktikan bahwa ROS berhubungan dengan tingginya

apoptosis pada sperma.²⁷

2. Merusak Sawar Darah-Testis

Suatu penelitian pada tikus menemukan bahwa leptin dapat menyebabkan kerusakan pada sawar darah-testis (*blood-testis barrier*/BTB) dengan cara mengurangi ekspresi protein *tight junction*. Padahal, integritas BTB dijaga oleh protein *tight junction*.¹² BTB dibutuhkan untuk melindungi sel sperma dari zat yang bersifat toksik serta “serangan” dari sistem imun.¹² Apabila sawar tersebut rusak, maka lingkungan optimal yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan sel germinal akan terganggu.¹² Meskipun hingga saat ini belum ada penelitian pada subjek manusia, namun temuan pada hewan coba ini dapat menggambarkan efek negatif kelebihan leptin yang mungkin juga terjadi pada manusia.

3. Menginhibisi Produksi Testosteron

Testosteron dibentuk melalui stimulasi *luteinizing hormone* (LH) pada sel Leydig dimana progesteron bertindak sebagai prekursornya.²⁸

Progesteron akan mengalami proses konversi yang akan berujung pada dihasilkannya testosteron. Leptin yang berlebih dapat menghambat jalur konversi tersebut sehingga jumlah testosteron yang terbentuk menjadi berkurang.^{28,29} Padahal, testosteron diperlukan dalam empat tahap penting spermatogenesis, yaitu penyediaan integritas struktur BTB, meiosis, adhesi sel Sertoli-spermatid, dan pelepasan sel sperma saat sudah matur.³⁰

4. Mengganggu Transportasi Glukosa pada Sel Sertoli

Pada level selular, leptin juga dapat mengganggu transportasi glukosa di sel Sertoli.⁹ Dalam keadaan normal, sel Sertoli menggunakan glukosa yang berasal dari sirkulasi untuk memproduksi metabolit yang berguna sebagai penunjang kehidupan sel germinal. Kadar leptin suprafisiologis dapat mengurangi ekspresi *glucose transporter 2* (GLUT2), salah satu protein yang berperan dalam transpor glukosa.⁹ Akibatnya, terjadi gangguan

uptake glukosa ke dalam sel Sertoli sehingga dapat mengganggu produksi nutrisi bagi spermatogonium dan proses pembentukan sperma secara umum.

5. Menginduksi Produksi Prolaktin

Spermatogenesis terjadi ketika ada stimulus dari hipotalamus via *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang selanjutnya akan memerintahkan hipofisis anterior untuk mensekresikan *follicle stimulating hormone* (FSH) dan LH.¹⁶ FSH akan menginduksi spermatogenesis, sementara LH akan merangsang sel Leydig untuk memproduksi testosteron.¹⁶

Sekresi GnRH dapat tersupresi oleh suatu hormon bernama prolaktin jika kadarnya melebihi rentang fisiologis.³¹ Prolaktin diproduksi di pituitari dan jaringan adiposa.¹⁶ Produksi prolaktin di pituitari dapat mengalami kenaikan seiring dengan meningkatnya kadar leptin.³¹ Ditambah dengan prolaktin yang diproduksi oleh jaringan adiposa, kadar prolaktin

yang berlebih akan menimbulkan umpan balik negatif terhadap GnRH.²⁹

6. Terjadinya Resistensi Leptin

Apabila keadaan hiperleptinemia berlangsung lama, maka dapat terjadi suatu kondisi yang disebut resistensi leptin, dimana leptin akan sulit bekerja di reseptor spesifiknya. Karena salah satu reseptor leptin berada di neuron hipotalamus dan berfungsi untuk memelihara spermatogenesis via GnRH (aksis hipotalamus-pituitari-gonad), maka resistensi leptin akan menyebabkan menurunnya sekresi GnRH yang berakibat juga terhadap penurunan sekresi FSH dan LH.¹⁵

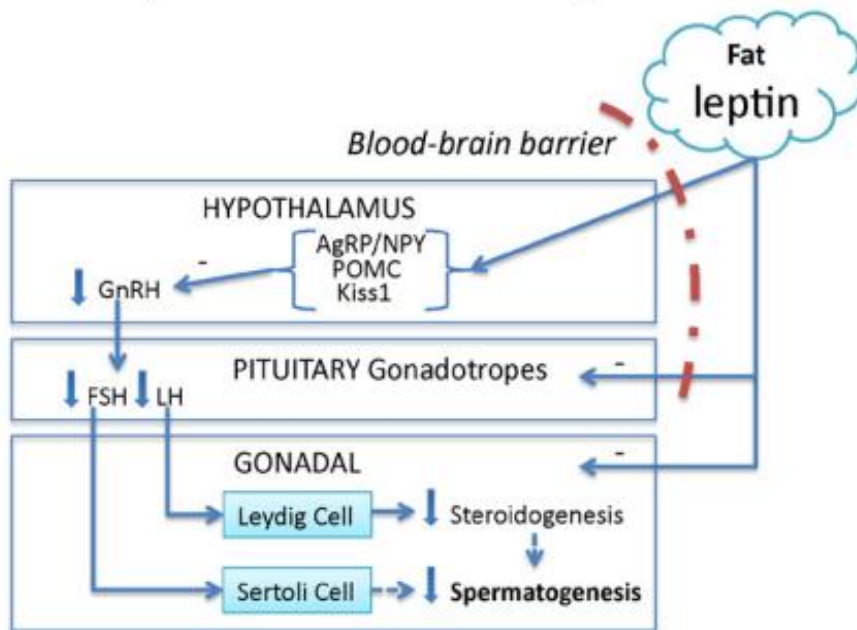
FSH sangat dibutuhkan untuk menjaga proses spermatogenesis terus berjalan, sementara LH diperlukan untuk merangsang sel Leydig menghasilkan testosteron.¹⁶ Apabila kadar kedua hormon ini mengalami penurunan, laju spermatogenesis normal juga akan terganggu dan akhirnya berdampak pada fertilitas pria (Gambar 2).¹⁵

Sebagai tambahan, leptin

ternyata juga ditemukan dalam cairan semen, dimana konsentrasinya berkorelasi positif dengan status obesitas seorang pria.¹² Hal ini mungkin mengindikasikan bahwa leptin juga mempunyai efek negatif langsung terhadap spermatozoa.¹² Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut

terhadap hipotesis tersebut.

Berbagai dampak negatif termasuk keadaan infertil atau subfertil akibat kadar leptin yang berlebih ini bersifat reversibel. Jika individu tersebut berhasil memperbaiki gaya hidup dan menurunkan Indeks Massa Tubuhnya, maka beberapa parameter sperma biasanya akan ikut membaik.²⁶



Gambar 2. Pada keadaan obesitas yang mengarah ke resistensi leptin, ketidakmampuan leptin bekerja pada neuron hipotalamus dan mengaktivasi sekresi pituitari menyebabkan gangguan GnRH/FSH/LH. Terjadi penurunan steroidogenesis dan spermatogenesis akibat kadar FSH dan LH yang rendah serta leptin yang tinggi.¹¹

Simpulan dan Saran

Obesitas berdampak pada meningkatnya sekresi leptin. Pada kadar fisiologis, leptin berperan dalam perkembangan sistem reproduksi, termasuk pada laki-laki. Namun, jumlah leptin yang berlebih dapat mengganggu fertilitas laki-laki, antara lain karena menyebabkan kenaikan jumlah ROS, menghambat konversi progesteron menjadi testosteron, meningkatkan produksi prolaktin yang dapat menekan produksi testosteron, dan mengurangi sekresi GnRH akibat resistensi leptin. Oleh karena itu, penting untuk mencegah maupun menanggulangi kondisi obesitas pada pria, khususnya yang berada pada kelompok usia subur.

Daftar Pustaka

- Jedidi I, Ouchari M, Yin Q. 2018. Autosomal single-gene disorders involved in human infertility. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 25(5):881-887.
- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. 2015. A unique view on male infertility around the globe. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 13(1):37.
- Novrika B. 2018. Hubungan budaya masyarakat dengan tingkat kecemasan pada pasangan infertile di RSIA Annisa Jambi tahun 2015. *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*. 18(1):161-167.
- Kumar N dan Singh AK. 2015. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 8(4):191-196.
- Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. 2015. The effects of cigarette smoking on male fertility. *Postgraduate Medical Journal*. 127(3):338-341.
- Lafuente R, Blaquez NG, Jacquemin B, Checa MA. 2016. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertility and Sterility*. 106(4):880-896.
- Salam MAA. Obesity, an enemy of male fertility: a mini review. 2018. *Oman Medical Journal*. 33(1):3-6.
- Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. 2018. *Arab Journal of Urology*. 16(1):10-20.
- Martins AD, Moreira AC, Sa R, Monteiro MP, Sousa M, Carvalho RA, et al. 2015. Leptin modulates human sertoli cells acetate production and glycolytic profile: a novel mechanism of obesity-induced male infertility? *Biochimica et Biophysica Acta*. 1852(9):1824-1832.
- Kemenkes RI. *Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2019.
- Galiano DG, Allen SJ, Elias CF. 2014. Role of the adipocyte-derived hormone leptin in reproductive control. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 19(3):141-149.
- Wang X, Zhang X, Hu L, Li H. 2018. Exogenous leptin affects sperm parameters and impairs blood testis barrier integrity in adult male mice. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 16(1):55.
- Subarjati A dan Nuryanto. 2015. Hubungan indeks massa tubuh dengan kadar leptin dan adiponektin. *Journal of Nutrition College*. 4(2):428-434.
- Kazmi A, Sattar A, Hashim R, Khan SP, Younus M, Khan FA. 2013. Serum leptin values in the healthy obese and non-obese subjects of

- Rawalpindi. *Journal of Pakistan Medical Association*. 63(2):245-8.
15. Landry D, Cloutier F, Martin LJ. 2013. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reproductive Biology*. 13(1):1-14.
 16. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editor. 2010. *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction 3rd ed*. Springer-Verlag. Hal. 12-36.
 17. Münzberg H dan Morrison CD. 2015. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 64(1):13-23.
 18. Genetics Home Reference. (Online) 7 Desember 2019 di <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/LEP#location>. [diakses tanggal 5 Desember 2019].
 19. Harris RBS. 2014. Direct and indirect effects of leptin on adipocyte metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1842(3):414-423.
 20. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, Chamberland JP, Fiorenza CG, Mantzoros CS. 2010. Leptin in human physiology and therapeutics. *Frontiers Neuroendocrinology*. 31(3):377-393.
 21. Malik IA, Durairajanayagam D, Singh HJ. 2019. Leptin and its actions on reproduction in males. *Asian Journal of Andrology*. 21(3):296-299.
 22. Lee MJ dan Fried SK. 2006. Multilevel regulation of leptin storage, turnover, and secretion by feeding and insulin in rat adipose tissue. *J Lipid Res*. 47:1984-1993.
 23. Gijon-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillon P, Aguilera MT, Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR. 2015. Leptin reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the spanish population. *Revista Espanola de Cardiologia*. 68(8):672-679.
 24. Farooq R, Lutfullah S, Ahmed M. 2014. Serum leptin levels in obese infertile men and women. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. 27(1):67-71.
 25. Onel T, Ayla S, Keskin I, Parlayan C, Yigitbasi T, Kolbasi B, et al. 2019. Leptin in sperm analysis can be a new indicator. *Acta Histochemica*. 121(1):43-49.
 26. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. 2015. *Central European Journal of Urology*. 68(1):79-85.
 27. Mahfouz RZ, du Plessis SS, Aziz N, Sharma R, Sabanegh E, Agarwal A. 2010. Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertility and Sterility*. 93(3):814-21.
 28. Tena-Sempere M, Pinilla L, Gonzalez LC, Dieguez C, Casanueva FF, Aguilar E. 1999. Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J Endocrinol*. 161:211-218.
 29. Bullen V dan Judge S. 2015. The impact of obesity on male fertility. *British Journal of Obesity*. 1(3):99-107.
 30. Smith LB dan Walker WH. 2014. The regulation of spermatogenesis by androgens. *Semin Cell Dev Biol*. 30:2-13.
 31. Tipsmark CK, Strom CN, Bailey ST, Borski RJ. 2008. Leptin stimulates pituitary prolactin release through an extracellular signal-regulated kinase-dependent pathway. *Journal of Endocrinology*. 196(2):275-281.