

HUBUNGAN KADAR LEPTIN SERUM, INDEKS MASSA TUBUH, PERSENTASE LEMAK TUBUH DAN RASIO LINGKAR PINGGANG PANGGUL DENGAN USIA MENARS

Tesis PPDS OBGYN Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Oleh

Dedy Hendri, Putri Sri Lasmini, Yusrawati, Hafni Bachtiar

ABSTRACT

Background : Over the last century there has been a trend toward an earlier onset of menarche attributed to better nutrition and body fatness. NHANES III had been report that there were about 20 % obesity in childhood and adolescent girl. With the discovery of the obesity gene (*ob*) and its product *leptin*, we reexamined relation between obesity and menarche age from a new perspective.

Goal : We want to know relation between serum leptin concentration, body mass index, fat body percentage and waist hip ratio with the age at menarche.

Subjects and Methods : Forty four healthy girls was recruited from junior high school district in Padang city with age interval 11-14 years olds and post menarche ≤ 1 years ago to participate in *Cross Sectional Study* with *correlation regression* of analysis. Serum leptin concentration was measured using *immunoassay method*. Body fat percentage was calculated by using *U.S. Navy Circumference Method*.

Result : Statistical analysis by using *t-test* and *correlation regression test* (CI 95 %) was found significantly association and strongly correlation between serum leptin concentration with menarche age ($p=0,000$; $r=0,98$), body mass index with menarche age ($p=0,000$; $r=0,98$), body fat percentage with menarche age ($p=0,000$; $r=0,97$), WHR with menarche age ($p=0,000$; $r=0,95$) and body fat percentage with serum leptin concentration ($p=0,000$; $r=0,98$). An increase of 1 ng/ml serum leptin concentration lowered the age at menarche by 0.36 months or 11 days and an increase of 1 % body fat percentage lowered the age at menarche by 1.4 month.

Conclusion : There were significantly association and strongly correlation between serum leptin concentration, body mass index, body fat percentage and WHR with the age at menarche

Key Word : *Serum Leptin Concentration, Age at Menarche, Correlation Regression*

PENDAHULUAN

Menars adalah periode menstruasi pertama pada seorang wanita. Merupakan kejadian sentral pubertas yang menandakan dimulainya kemampuan fertilitas seorang wanita. Onset menars dipengaruhi oleh dua faktor yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Namun seiring dengan perkembangan jaman, ilmu pengetahuan dan tingkat sosial ekonomi masyarakat maka terjadi pergeseran pola gaya hidup (*life style*) dan pola nutrisi (*nutritional habit*) yang cenderung mengkonsumsi makanan kaya karbohidrat dan lemak. Hal ini menyebabkan meningkatnya prevalensi obesitas termasuk dikalangan remaja putri. Berdasarkan laporan dari National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) sekitar 20 % anak-remaja putri adalah obes ($IMT > 85$ persentil). Sehubungan dengan itu, dari perkembangan penelitian tentang usia menars ditemukan ternyata faktor gizi memegang peranan sangat penting terhadap onset menars dibandingkan faktor-faktor lainnya. Peningkatan indeks massa tubuh, lemak tubuh dan obesitas dikalangan anak-remaja putri menyebabkan kecenderungan penurunan onset menars (Shalitin S, 2003; Chumlea, et al, 2005).

Kebanyakan peneliti setuju bahwa rata-rata usia menars pada masyarakat modern cenderung menurun tetapi alasan dan derajat penurunan masih menjadi perdebatan. Penelitian

Forrest & Jocqueline, tahun 1993 di USA selama periode 6 tahun (1982-1988) menemukan terjadinya penurunan usia menars dari 12,7 tahun menjadi 12,5 tahun. Pada penelitian Adadevoh, dkk, tahun 1989 di Ghana menemukan penurunan usia menars dari 14,11 tahun (1956-1965) menjadi 13,66 tahun (1966-1975) dan 13,26 pada tahun 1988. (dikutip Masrizal, 1995) Penurunan usia menars ini terutama disebabkan oleh ukuran tubuh yang lebih besar dan pencapaian lemak tubuh adekuat yang lebih cepat tetapi faktor lainnya seperti faktor lingkungan, paparan, urbanisasi dan atau pola seksual masyarakat modern juga memberikan kontribusi (Gueorquiev M, et al, 2001; Chumlea WC, et al, 2005).

Onset menars sangat erat hubungannya dengan pencapaian berat badan (*critical body weight, Frisch*) dan atau persentase lemak tubuh (*critical fat tissue level*) tertentu yang dapat memicu proses neuroendokrin terjadinya pubertas dan menars. Dengan ditemukannya gen obes (*ob genes*) dan produknya *leptin*, sangat memungkinkan untuk menilai kembali hubungan kegemukan dengan onset menars dari sudut perspektif yang baru. Leptin yang ditemukan oleh Zang tahun 1994 merupakan protein hormon atau polipeptida 16-kDa yang terdiri dari 146 asam amino dan dihasilkan oleh sel lemak. Leptin diduga berperan sebagai mediator atau perantara jaringan lemak dengan sumbu hipotalamus-

hipofise-gonad yang memberikan sinyal kepada sentral untuk dimulainya peningkatan sekresi GnRH sebagai awal dimulainya awitan pubertas. Remaja obes akan mempunyai kadar leptin serum yang lebih tinggi dan berhubungan dengan pematangan reproduksi (pubertas) dan menars yang lebih dini juga (Butler LM, et al, 2000; Gueorquiev M, et al, 2001).

Terdapat peningkatan kadar leptin serum dari periode anak sampai *prepubertas* yang paralel dengan pertambahan usia dan berat badan kemudian relatif menetap pada *midpubertas* dan kembali meningkat pada *late pubertas* (siklus ovulatorik). Dengan ditemukannya leptin, mendorong pada hipotesis baru adanya nilai ambang kritis leptin tertentu yang harus dicapai terlebih dahulu dan berperan sebagai pintu gerbang dimulainya onset pubertas dan menars (*critical leptin level hypothesis*) (Gueorquiev M, et al, 2001, Shalitin S, et al, 2003).

Leptin dihasilkan oleh sel lemak, terutama lemak *gluteofemoral* (panggul) dan terdapat bukti bahwa lemak *gluteofemoral* secara signifikan memproduksi lebih banyak leptin daripada lemak bagian atas tubuh seperti lemak abdomen dan lengan atas. Lingkar panggul merupakan prediktor positif yang signifikan terhadap kadar leptin serum. Rasio lingk pinggang-panggul (RLPP) menurun selama masa anak-anak dari 1,03 pada usia 4 bulan menjadi 0,78 pada saat terjadinya menars dan terdapat peningkatan bertahap lingk panggul sesaat sebelum menars.. (Lassek WD et Gaulin SJ, 2007)

Sehubungan dengan kecendrungan adanya penurunan onset menars dan peningkatan prevalensi obesitas dikalangan anak remaja putri dihubungkan dengan penemuan leptin sebagai mediator lemak dengan sumbu hipotalamus-hipofise-gonad serta belum adanya penelitian mengenai hubungan leptin dengan usia menars di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAND / RS.DR.M.Djamil Padang, peneliti tertarik untuk menilai peranan status gizi terhadap onset menars dengan melihat hubungan antara kadar leptin serum, indeks massa tubuh (IMT), persentase lemak tubuh dan rasio lingk pinggang-panggul dengan usia menars pada remaja putri paska menars.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini adalah *Cross Sectional Study* dimana variabel bebas dan variabel tergantung dianalisa secara bersamaan. Penelitian dilakukan pada SLTP Negeri 1 Padang bekerja sama dengan Laboratorium Prodia Padang sebagai tempat sentrifus dan transpor sampel serum dan Laboratorium Makmal Terpadu FKUI

Jakarta untuk pemeriksaan kuantitatif kadar leptin serum secara immunoassay. Penelitian dilakukan pada tanggal 5-7 April 2009 .

Populasi penelitian adalah remaja putri yang telah mengalami menars (paska menars) ≤ 12 bulan dengan rentang usia 11-14 tahun. Sampel penelitian adalah remaja putri SLTP kelas I yang memenuhi kriteria inklusi-eksklusi sesuai dengan jumlah sampel yang dibutuhkan. Sampel diambil secara *Simple Random Sampling* (Probability Sampling) yaitu semua subjek yang ada dan memenuhi kriteria inklusi-eksklusi diberi nomor dan dipilih sebagian dari mereka sesuai besar sampel yang dibutuhkan dengan bantuan tabel random. Besar sampel yang diperlukan menggunakan rumus jumlah sampel tunggal khusus untuk uji korelasi-regresi (Sudigdo, 2002) didapatkan besar sampel 30. Kriteria Inklusi : remaja siswi SLTP kelas I paska menars ≤ 12 bulan yang lalu dengan rentang usia 11-14 tahun, mempunyai Indeks Massa Tubuh $\geq 5^{\text{th}}$ menurut usia berdasarkan kurva BMI anak versi CDC 2000, bersedia menjadi subjek dalam penelitian. Kriteria Eksklusi : menderita penyakit akut dan atau kronis yang mempengaruhi berat badan paska menars, menggunakan obat-obatan yang mempengaruhi berat badan paska menars, pernah mengalami penurunan dan atau peningkatan berat badan drastis paska menars, perubahan berat badan paska menars sampai saat diperiksa $> 10 \%$, menolak menjadi subjek penelitian

Alat yang digunakan : tensimeter merek Anova dan stetoskop merek Litman, timbangan berat badan pijak merek Zeta (alat ukur berat badan/kg/pounds), alat ukur tinggi badan (cm) merek Xenical dengan cara ditempelkan kedinding dan subjek penelitian menyandar kedinding dan diukur dari atas kebawah, meteran plastik (alat ukur lingk pinggang / lingk panggul) dalam sentimeter / inchi, formulir Penelitian dan Lembaran Persetujuan Penelitian, kurva BMI anak perempuan usia 2-20 tahun berdasarkan persentil versi CDC tahun 2000, spuit (jarum suntik 5 cc) untuk mengambil sampel darah vena cubiti, alat sentrifuge merek Labofuge 200 untuk memisahkan serum sampel darah yang diambil dengan kecepatan 600 rpm selama 15 menit, media transpor pengiriman sampel serum ke Laboratorium Makmal FKUI, DRG Leptin Elisa (EIA-2395) : Perangkat untuk memeriksa kadar leptin serum secara kuantitatif dengan sistem enzim immunoassai.

Bahan yang digunakan : Kit / reagen leptin yang berisi bahan untuk pemeriksaan kadar leptin serum secara kuantitatif dengan metoda enzim immunoassai.

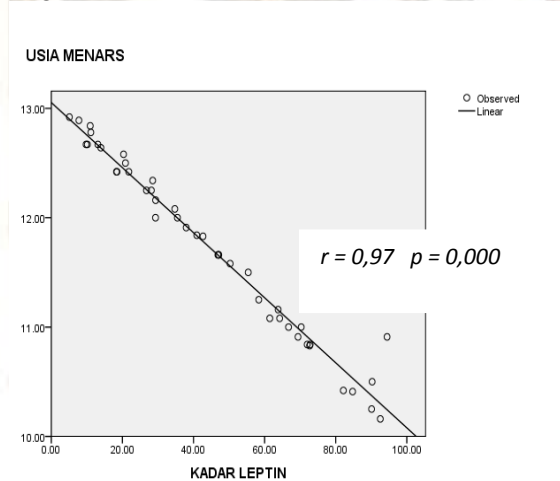
Data dikumpulkan dan dianalisa secara komputer dengan menggunakan program *Statistical Programme for Social Sciences* (SPSS) dengan menggunakan uji statistik *korelasi-regresi*. Data yang terkumpul terdiri dari berbagai variabel yaitu: kadar leptin serum, IMT, persentase lemak tubuh, RLPP, dan usia menars. Masing-masing variabel dilakukan uji korelasi-regresi terhadap usia menars. Hasil analisa statistik terhadap berbagai variabel dengan uji korelasi-regresi ditampilkan dalam bentuk *scatter plot diagram*.

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian di Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas terhadap 44 siswi kelas 1 SLTP Negeri 1 Padang yang memenuhi kriteria inklusi pada tanggal 5-7 April 2009. Populasi penelitian adalah remaja putri yang telah mengalami menars (paska menars) ≤ 12 bulan yang lalu dengan rentang usia 11-14 tahun.

Karakteristik sampel yang menjadi variabel penelitian meliputi rerata usia menars 11,72 ± 0,82 tahun; indeks massa tubuh 20,55 ± 3,97 kg/m²; rasio lingkaran pinggang-panggul 0,82 ± 0,04, persentase lemak tubuh 18,94 ± 6,77 % dan kadar leptin serum 44,73 ± 27,09 ng/ml.

Hubungan antara kadar leptin serum dengan usia menars ditampilkan pada kurva korelasi-regresi dalam bentuk diagram *scatter plot* sebagai berikut :



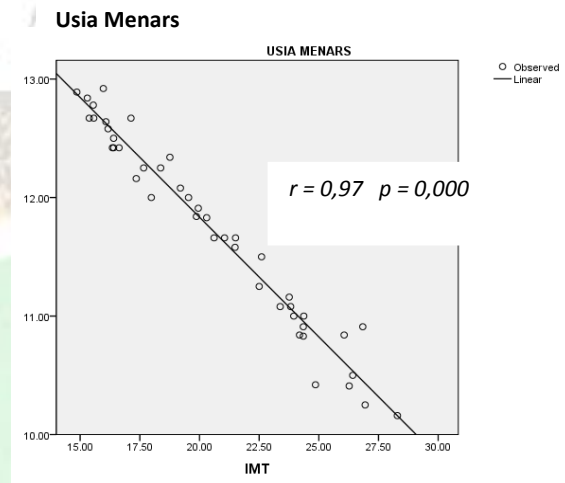
$Usia\ Menars = 13,503 - (0,030 \times \text{kadar leptin serum})$

Grafik 1. Hubungan Kadar Leptin Serum Dengan Usia Menars

Dari grafik diatas terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) dan korelasi negatif yang kuat ($r = 0,98$) antara kadar leptin serum dengan usia menars. Semakin tinggi kadar leptin serum maka semakin rendah usia menars. Dengan analisis regresi didapatkan setiap peningkatan 1

ng/ml kadar leptin serum akan menurunkan onset menars sekitar 0,36 bulan atau 11 hari

Hubungan antara indeks massa tubuh dengan usia menars ditampilkan pada kurva korelasi-regresi dalam bentuk diagram *scatter plot* sebagai berikut :

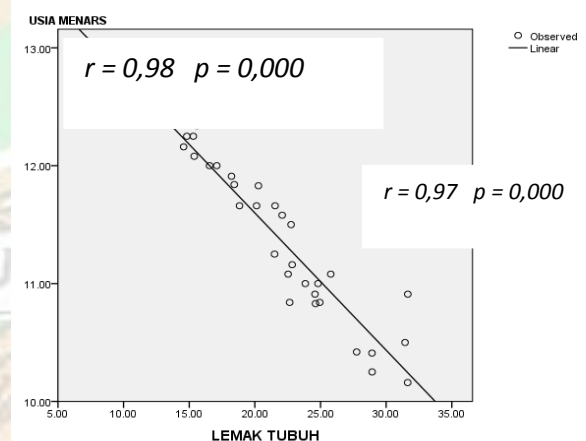


$Usia\ Menars = 15,88 - (0,20 \times IMT)$

Grafik 2. Hubungan Indeks Massa Tubuh Dengan Usia Menars

Dari grafik diatas terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) dan korelasi negatif yang kuat ($r = 0,98$) antara indeks massa tubuh dengan usia menars. Semakin tinggi indeks massa tubuh maka semakin rendah usia menars. Dengan analisis regresi didapatkan setiap peningkatan 1 unit IMT akan menurunkan usia menars sekitar 2,4 bulan.

Hubungan antara persentase lemak tubuh dengan usia menars ditampilkan pada kurva korelasi-regresi dalam bentuk diagram *scatter plot* sebagai berikut :

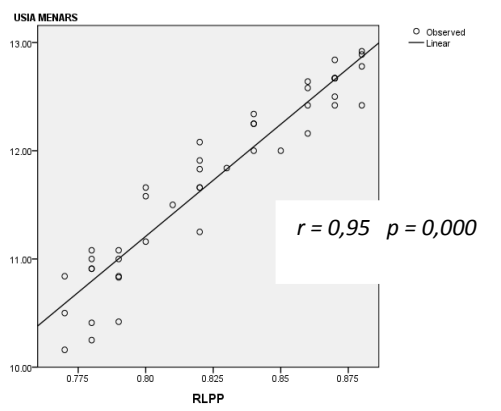


$Usia\ menars = 13,93 - (0,116 \times \text{Persentase lemak tubuh})$

Grafik 3. Hubungan Persentase Lemak Tubuh Dengan Usia Menars

Dari grafik diatas terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,005$) dan korelasi negatif yang kuat ($r = 0,97$) antara % lemak tubuh dengan usia menars. Semakin tinggi persentase lemak tubuh maka semakin rendah usia menars. Dengan analisis regresi didapatkan setiap peningkatan 1 % lemak tubuh akan menurunkan usia menars sekitar 1,4 bulan.

Hubungan antara rasio lingkaran pinggang-panggul dengan usia menars ditampilkan pada kurva korelasi-regresi dalam bentuk diagram *scatter plot* sebagai berikut :

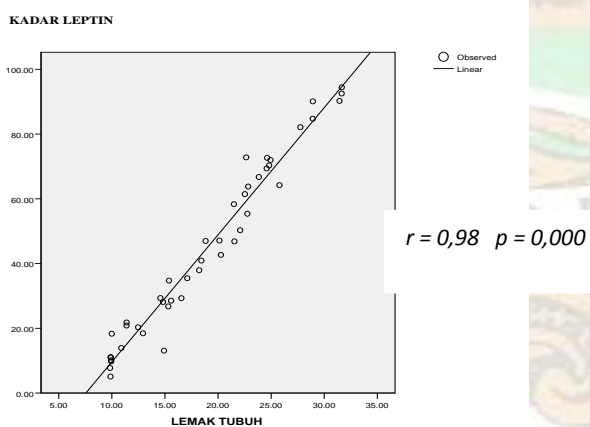


$$Usia Menars = -5,36 + (20,72 \times RLPP)$$

Grafik 4. Hubungan Rasio Lingkaran Pinggang-Panggul Dengan Usia Menars

Dari grafik diatas terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,005$) dan korelasi positif yang kuat ($r = 0,95$) antara rasio lingkaran pinggang-panggul dengan usia menars. Semakin tinggi rasio lingkaran pinggang-panggul maka semakin tinggi pula usia menars.

Hubungan antara persentase lemak tubuh dengan usia menars ditampilkan pada kurva korelasi-regresi dalam bentuk diagram *scatter plot* berikut ini :



$$Kadar Leptin = -29,646 + 3,927 \times Lemak Tubuh$$

Grafik 5. Hubungan Kadar Leptin Serum Dengan Persentase Lemak Tubuh

Dari tabel dan grafik diatas terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,005$) dan korelasi positif yang kuat ($r = 0,98$) antara persentase lemak tubuh dengan kadar leptin serum. Semakin tinggi persentase lemak tubuh maka semakin tinggi pula kadar leptin serum. Dengan analisis regresi didapatkan setiap peningkatan 1 % lemak tubuh akan meningkatkan 3,93 ng/ml kadar leptin serum.

PEMBAHASAN

Dengan melakukan analisis statistik dengan uji *t-test* dan uji *korelasi-regresi* (*confidence interval 95 %*) didapatkan hubungan yang bermakna dan korelasi yang kuat antara kadar leptin serum dengan usia menars ($p = 0,000$; $r = 0,98$), indeks massa tubuh dengan usia menars ($p = 0,000$; $r = 0,98$), lemak tubuh dengan usia menars ($p = 0,000$; $r = 0,97$), RLLP dengan usia menars ($p = 0,000$; $r = 0,95$) dan lemak tubuh dengan kadar leptin serum ($p = 0,000$; $r = 0,98$). Dengan uji *Anova* didapatkan perbedaan bermakna rerata usia menars ($p = 0,008$) dan rerata kadar leptin serum ($p = 0,002$) antara kelompok sampel *healthy weight*, *at risk weight* dan *overweight*. Dengan analisis regresi linear didapatkan hasil yaitu setiap peningkatan 1 ng/ml leptin serum akan menurunkan onset menars 0,36 bulan atau 11 hari ($Usia Menars = 13,503 - (0,030 \times kadar leptin serum)$). Setiap peningkatan 1 unit IMT akan menurunkan onset menars 2,4 bulan ($Usia Menars = 15,88 - (0,20 \times IMT)$). Setiap peningkatan 1 % lemak tubuh akan menurunkan onset menars 1,4 bulan ($Usia menars = 13,93 - (0,116 \times persentase lemak tubuh)$). Setiap peningkatan 1 % lemak tubuh akan meningkatkan kadar leptin serum 3,93 ng/ml ($Kadar Leptin = -29,646 + (3,927 \times Lemak tubuh)$). Semakin rendah rasio lingkaran pinggang-panggul (RLPP) maka semakin dini onset menars ($r = 0,95$; $CI = 95 \%$).

Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian kohort Matkovic V, dkk tahun 1997 di Universitas Ohio pada 343 gadis pubertas yang mendapatkan adanya korelasi kuat antara kadar leptin serum dengan usia menars ($p < 0,0001$; $r = 0,85$), leptin serum dengan lemak tubuh ($p < 0,0001$; $r = 0,81$), dan leptin serum dengan indeks massa tubuh ($p < 0,0001$; $r = 0,75$). Matkovic V, dkk mendapatkan hubungan terbalik antara kadar leptin serum dengan onset menars sampai batas kadar leptin 12,2 ng/ml. Tetapi setelah kadar leptin serum diatas 12,2 ng/ml tidak terdapat hubungan terbalik lagi antara leptin serum dengan usia menars. Hal ini berbeda dengan penelitian ini yang mendapatkan hubungan terbalik leptin serum dengan usia menars berupa kurva linear tanpa ada

garis mendatar pada semua kadar leptin. Hal ini mungkin berhubungan dengan jumlah subjek penelitian yang hanya 44 orang berbeda dengan penelitian Matkovic V, dkk yang melibatkan sampel 343 gadis usia 8,3 – 13,1 tahun. Analisis regresi Matkovic, dkk mendapatkan setiap peningkatan 1 ng/ml leptin serum akan menurunkan onset menars 1 bulan sedangkan pada penelitian ini didapatkan setiap peningkatan 1 ng/ml kadar leptin serum akan menurunkan onset menars 0,36 bulan atau 11 hari. Kadar leptin 12,2 ng/ml pada penelitian Matkovic V, dkk setara dengan lemak tubuh 29,32 %, setara dengan IMT 22,3 k/m², setara juga dengan lemak tubuh 16 kg dan setiap peningkatan lemak tubuh 1 kg akan menurunkan onset menars 13 hari. (Matkovic, 1997)

Penelitian Brandao CM, dkk tahun 2003 di Brazil terhadap 80 remaja putri juga menemukan hubungan yang signifikan dan korelasi yang kuat antara kadar leptin serum dengan IMT ($r = 0,65$; $p < 0,0001$) dan leptin serum dengan persentase lemak tubuh ($r = 0,76$; $p < 0,0001$). Persentase lemak tubuh dan IMT merupakan parameter yang paling baik untuk memperkirakan kadar leptin serum. (Brandao CM, 2003)

Berdasarkan hasil penelitian ini dan penelitian para pakar lainnya tentang hubungan leptin serum dan faktor lain yang mempengaruhinya (seperti lemak tubuh, IMT dan lingkaran panggul) dengan onset menars, mengindikasikan derajat tertentu kadar leptin serum sangat penting untuk memicu (*triggering*) kemampuan reproduksi seorang remaja putri. Leptin dihasilkan oleh sel lemak tubuh (gen obes) terutama lemak gluteofemoral (lemak panggul). Artinya semakin besar lingkaran panggul seorang remaja putri maka semakin tinggi kadar leptin serumnya dan atau semakin tinggi persentase lemak tubuh maka semakin tinggi pula kadar leptin serumnya. Diduga leptin bekerja sebagai mediator atau pembawa sinyal antara jaringan lemak dengan sumbu hipotalamus-hipofise-gonad pada wanita. Tetapi peran pasti leptin dalam memicu pematangan reproduksi apakah sebagai sinyal primer dengan cara berikatan langsung dengan reseptornya di hipotalamus untuk sekresi GnRH, atau sebagai bagian dari sinyal metabolik lainnya yang secara bersama-sama berintegrasi merangsang pelepasan GnRH, ataukah merupakan sinyal perantara yang menginduksi sinyal lainnya untuk pelepasan GnRH masih menjadi perdebatan para pakar dan membutuhkan penelitian lebih lanjut untuk membuktikannya.

KESIMPULAN

1. Penelitian pada remaja putri paska menars usia 11 - 13,5 tahun dengan rerata usia

menars ($11,72 \pm 0,82$ tahun) didapatkan kadar rerata : leptin serum ($44,73 \pm 27,09$ ng/ml), indeks massa tubuh ($20,55 \pm 3,97$ kg/m²), persentase lemak tubuh ($18,94 \pm 6,77$ %) dan rasio lingkaran pinggang-panggul ($0,82 \pm 0,04$)

2. Terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi negatif kuat antara kadar leptin serum, indeks massa tubuh dan persentase lemak tubuh dengan usia menars. Semakin tinggi kadar leptin serum, IMT dan lemak tubuh maka semakin rendah usia menars.
3. Terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi positif kuat antara rasio lingkaran pinggang-panggul dengan usia menars. Semakin tinggi rasio lingkaran pinggang-panggul maka semakin tinggi usia menars.
4. Terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi positif kuat antara persentase lemak tubuh dengan kadar leptin serum. Semakin tinggi persentase lemak tubuh maka semakin tinggi kadar leptin serum.
5. Hipotesa pada penelitian ini diterima.

DAFTAR PUSTAKA

- Acharya A, Reddaiah VP, Baridalyne N. Nutritional Status and Menarche in Adolescent Girls in an Urban Resettlement Colony of South Delhi. *Indian Journal of Community Medicine* 2006; 31 (4): 302.
- Apter D, Vihko R. Early Menarche, a Risk Factor for Breast Cancer, Indicates Early Onset of Ovulatory Cycles. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1983; 57: 82-86.
- Apter D. The Role of Leptin in Female Adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences. Women's Health and Disease: Gynecologic and Reproductive Issues* 2003; 997: 64-76.
- Balen A. *Reproductive Endocrinology*. RCOG Press. 2003. Regents Park, London, England.
- Baziad A. *Endokrinologi Ginekologi*. edisi kedua. Media aesculapius FKUI. 2003, Jakarta. Indonesia.
- Berek JS. *Puberty*. Berek & Novaks Gynaecology. 14th edition. Jonathan S Berek. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. USA 2007.
- Blum WF, Englarol P, et al. Human and Clinical Perspectives on Leptin. *Proceedings of the Nutrition Society* 1998; 57: 477-485.
- Brandao CM, et al. Serum Leptin Concentration during Puberty in Healthy non-obese Adolescent. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 36 : 1293-1296.
- Budak E, Fernandez M, et al. Interaction of the Hormones Leptin, Ghrelin, Adiponectin, Resistin, and PYY3-36 with the Reproductive System. *Fertility and Sterility Journal* 2006; 85: 1563-1577.
- Butler LM, Potischman NA, et al. Menstrual Risk Factors and Early-Onset Breast Cancer. [Cancer Causes and Control](#) 2000; 11 (5) : 451-458.
- Carlsson B, Ankarberg C, et al. Serum Leptin Concentrations in Relation to Pubertal Development. *Arch Dis Child* 1997; 77: 396-400.
- Chang SH, Tzeng SJ, et al. Height and Weight Change Across Menarche of School girls With Early Menarche. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154:880-884.

- Chumlea WC, Schubert CM, et al. [Age at menarche and racial comparisons in US Girls](#). Lifespan Health Research Center, Department of Community Health, Wright State University, School of Medicine, Dayton, Ohio, USA 2005.
- Clayton PE, Gill MS, et al. Serum Leptin Through Childhood and Adolescence. *Clinical Endocrinology Journal* 1997; 46 (6): 727-733.
- Considine R, Inha M, et al. Serum Immunoreactive-Leptin Concentrations in Normal-Weight and Obese Humans. *The New England Journal of Medicine* 1996; 334: 292-5.
- Cunningham MJ, Clifton DK, Steiner RA. Leptin's Actions on the Reproductive Axis: Perspectives and Mechanisms. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 216-222.
- Edward O, et al. Mean Age of Menarche in Trinidad and its Relationship to Body Mass Index, Ethnicity and Mother Age of Menarche. *Trinidad and Tobago. Journal of Biological Sciences*. 2007; 7(2) : 66-71.
- Foster DL, Nagatani S. Physiological Perspectives on Leptin as a Regulator of Reproduction: Role in Timing Puberty. *Biology of Reproduction* 1999; 60: 205-215.
- Garcia RV, Andrade A, et al. Serum Leptin Levels in Normal Children: Relationship to Age, Gender, Body Mass Index, Pituitary-Gonadal Hormones, and Pubertal Stage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(9).
- Ghizzoni L, Street ME, et al. Normal and Abnormal Puberty. *Western Journal of Medicine* 2007;172: 182-185.
- Gueorquiev M, Goth ML, Karbonit M. Leptin and Puberty : a review. Department of Endocrinology, St. Bartholomew's Hospital, London, UK. 2001; 4(1-2): 79-86
- Hassink S, Sheslow D, et al. Serum Leptin in Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. *Pediatrics* 1996; 98: 201-203.
- Johanson R. Endocrinology of Puberty. Basic Science in Obstetric and Gynaecology. 3th edition. Churchill Livingstone, Sidney Toronto, 2002.
- Kiess W, Blum WF, Aubert ML. Leptin, Puberty and Reproductive Function: lessons from animal studies and observations in humans. *European Journal of Endocrinology* 1998; 138: 26-29.
- Lassek WD, Gaulin SJ. Menarche is Related to Fat Distribution. *American Journal of Physical Anthropology* 2007. Department of Anthropology, University of California at Santa Barbara, Santa Barbara, CA 93106-3210.
- Lin-Su Karen, Vogiatzi MG, New MI. Body Mass Index and Age at Menarche in an Adolescent Clinic Population. *Clinical Pediatrics* 2002; 41 (7): 501-507.
- Ludwig M, Klein HH, et al. Serum Leptin Concentrations Throughout The Menstrual Cycle. [Arch Gynecol Obstet](#). 2000 Feb; 263(3): 99-101.
- Mantzoros CS. Role of Leptin in Reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences. The Young Woman at the Rise of the 21st Century Gynecological and Reproductive Issues in Health and Disease* 2000; 900: 174-183.
- Mantzoros CS. Role of Leptin in Reproduction. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006; 900.
- Masrizal. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Usia Menars di Sumatera Barat. Tesis. Bagian Obstetri & Ginekologi FK. Unand Padang. 1995
- Matkovic, et al. Serum Leptin Levels and the Onset of Menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3239.
- Matkovic V, Ilich JK, et al. Leptin Is Inversely Related to Age at Menarche in Human Females. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997; 82 (10): 3239-3245.
- Messinis IE, Milingos SD. Leptin in Human Reproduction. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction Update* 1999; 5 (1): 52- 63.
- Quinton, ND, Smith RF, et al. Leptin Binding Activity Changes with Age: The Link Between Leptin and Puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999; 84: 2336-2341.
- Ramos E, Barros H. Family and School Determinants of Overweight in 13-year-old Portuguese Adolescents. *Acta Paediatrica* 2007; 96: 281-286.
- Remsburg, Karen R, et al. Early Menarche and the Development of Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescent Girls: The Fels Longitudinal Study. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2005; 60(11): 734-735.
- Ricardo V, et al. Serum Leptin Level in Normal Children : Relationship to Age, Gender, Body Mass Index, Pituitary-Gonadal Hormones and Pubertas Stage. *Spanyol*. 1997; 82 : 2849-2855.
- Said U. Interaksi Hormonal dan Kualitas Kehidupan Pada Wanita. Dibacakan Pada Simposium Dies Natalis FK UNSRI 2004. Subunit Immunoendokrinologi Reproduksi. Departemen Obstetri dan Ginekologi FK UNSRI/ RSMH Palembang.
- Shalitin S, Phillip M. Role of Obesity and Leptin in the Pubertal Process and Pubertal Growth. *International Journal of Obesity* 2003; 27: 869-874.
- Speroff L, Fritz M, et al. *Abnormal Puberty and Growth Problems*. Seventh edition. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia USA, 2005.
- Sone M, Osamura RY. Leptin and The Pituitary. Regular Paper. Department of Pathology, Tokai University School of Medicine, Isehara, Kanagawa, Japan. 2001; 4(1-2) : 15-23.
- Steven D. Body Mass Indeks Chart. Kid Healths. The Nemous Foundation. 2008.
- Sudigdo S, et al. *Perkiraan Besar Sampel. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. ed ke-2. Sagung Seto. Jakarta. 2006
- Thomas A. Body Fat Percentage. Departement Internal Medicine and Pediatrics. Duke University Medical Centre, Durhan NC. From wikipedia. 2008
- Wikipedia. Puberty. The Free Encyclopedia. USA. 2009
- Yamada M, et al. Serum Leptin Level in Women Throughout Life : Relationship to Body Mass Index and Serum Estradiol Levels. *Japan. 2003. Journal of Reproductive Endocrinology*; 8 : 55-60.
- Yu WH, Kimura M, et al. Role of Leptin in Hypothalamic-Pituitary Function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94 : 1023-1028.

UNIVERSITAS ANDALAS



UNTUK

KEDJAJAAN

BANGSA