

**DISERTASI**

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN RESEPTOR *FOLLICLE STIMULATING HORMONE* Ala307Thr (rs 6165), Ser680Asn (rs 6166) DAN GEN RESEPTOR *LUTEINIZING HORMONE* G935A (rs 2293275) TERHADAP SINDROM OVARIUM POLIKISTIK DENGAN RESISTENSI INSULIN**

**SRIWIJAYA**

**P02200315002**



**PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2020**



## DISERTASI

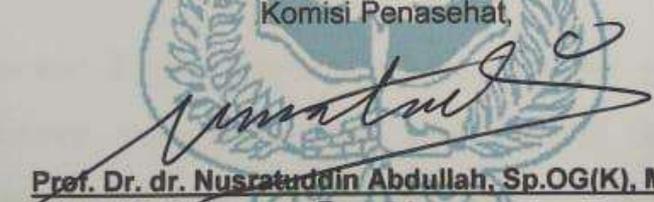
HUBUNGAN POLIMORFISME GEN RESEPTOR *FOLLICLE STIMULATING HORMONE* ALA307THR (RS 6165), SER680ASN (RS 6166) DAN GEN RESEPTOR *LUTEINIZING HORMONE* G935A (RS 2293275) TERHADAP SINDROM OVARIUM POLIKISTIK DENGAN RESISTENSI INSULIN

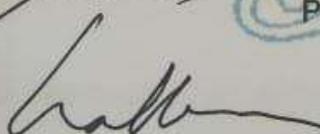
Disusun dan diajukan oleh

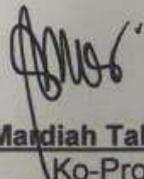
**SRIWIJAYA**  
**P0200315002**

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 21 Oktober 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat,

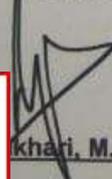
  
Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS  
Promotor

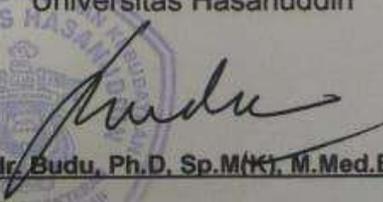
  
Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, Sp.MK(K)  
Ko-Promotor

  
Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K)  
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.GK (K)

  
Prof. dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed



## PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Sriwijaya

Nomor Mahasiswa : P02200315002

Program Studi : S3 Ilmu Kedokteran Program Pasca Sarjana

Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Juli 2020



## PRAKATA

**Bismillahirrahmanirrahim**

**Assalamu alaikum Wraahmatullahi Wabarakatuh,**

Alhamdulillah Puji syukur kepada Allah SWT, karena berkat rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Disertasi yang berjudul **“HUBUNGAN POLIMORFISME GEN Ala307Thr (rs 6165) DAN GEN Ser680Asn (rs 6166) RESEPTOR FOLLICLE STIMULATING HORMONE DAN GEN G935A (rs 2293275) RESEPTOR LUTEINIZING HORMONE TERHADAP SINDROM OVARIUM POLIKISTIK DENGAN RESISTENSI INSULIN “**

Penulisan disertasi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Doktor dalam bidang ilmu Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyelesaian disertasi ini tidaklah lepas dari bantuan dan bimbingan berbagai pihak. Oleh sebab itu, dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. **Allah SWT** atas semua rahmat dan karunia yang selama ini saya terima yang serta kekuatan dan semangat hingga dapat menyelesaikan Disertasi pendidikan Doktoral ini. Shalawat dan salam tercurah pada junjungan nabi besar **Muhammad SAW.**

Alhamdulillah Rabbil Aalamiin

dua orang tua saya **H. Abdul Kadir Kahar (Alm)** dan **Hj. Pasiama (Almh)** yang selalu menjadi sumber kekuatan saya selama



3. menjalani pendidikan sejak kecil hingga hari ini. Beliau berdua adalah teladan yang sangat baik bagi saya, dari soal kemandirian, ketekunan dan selalu bersyukur atas segala hal yang diberikan oleh Allah swt. Setiap tetesan keringat, air mata dan doa yang tak putus-putusnya yang telah mereka berikan, sehingga akhirnya penulis sampai ke tahap akhir dan dapat menyelesaikan studi ini.
4. Guru guru saya selaku promotor dan Co-Promotor **Prof. DR. Dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K), MARS, Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, SpMK(K), DR. Dr. A. Mardiah Tahir, SpOG (K)** yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk mengarahkan penulis dalam penulisan disertasi ini.
5. Guru guru saya dan penguji Disertasi ini, **Prof. DR. Dr. Syahrul Rauf, SpOG (K), Prof. Dr. Budu, Ph.D, SpM(K), M.Med.Ed, dr. Rizalinda Sjahril, M.Sc, PhD, Sp.MK, dr. Firdaus Hamid, Ph.D, dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)**, dan penguji eksternal saya **Prof. DR. Yusminah Hala. MS** yang tidak mengenal lelah membimbing, mengajari, memberi semangat pada saya selama menjalani pendidikan di Program S3 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA**, selaku rektor Universitas Hasanuddin dan **Prof. DR. Dr. Budu, SpM(K)** sebagai Dekan FK NHAS saat ini, dan **Prof. DR. Dr. A. Asadul Islam, SpBS(K)**



selaku dekan sebelumnya atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan Doktorat di FK UNHAS.

7. **Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D, SpMK(K)** dan **Dr. Agussalim Bukhari, M.Clin, Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku ketua program Studi S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin dan memberikan saya kesempatan menjalani pendidikan ini.
8. **Prof. DR. Dr. Syahrul Rauf, SPOG(K)** selaku kepala departemen Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Hasanuddin yang selalu mendukung saya, memberi semangat dan membantu dalam penyelesaian studi ini
9. Suami saya tercinta **Prof. DR. Dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L.(K)., FICS** yang selalu mendampingi saya dalam suka dan duka, dan senantiasa siap membantu saya lahir batin selama menjalani masa masa pendidikan ini, semoga kita semua selalu sehat wal afiat dan selalu dalam lindungan Allah SWT
10. Kedua anak saya tercinta dan tersayang **Fiqih Eka Putra, S.Ked** dan **Fiqah Nabila Putri** yang senantiasa mendukung, memberikan semangat dan selalu sabar menanti di rumah selama saya menjalani pendidikan. Semoga hal ini dapat memotivasi mereka untuk rajin, tekun serta terus menuntut ilmu agar kelak dapat menjadi orang yang berguna bagi bangsa dan negara dan membanggakan keluarga



11. Mertua saya **Drs. H.A.Abubakar Punagi (Alm)** dan **Ny Hj.Rr. Hardaty Soepandi (Almh)** yang telah menjadi sumber inspirasi dan motivasi saya selama ini
12. Saudara-saudara saya **Dr.Dirmawati Kadir,Sp.KK** dan **Prof.DR.Dr. Muhammad Ramli Ahmad, SpAn (K)**, serta **Sutawijaya Kadir, SE dan St.Fatimah** yang selalu mendorong dan mendukung saya dalam semangat dan doanya.
13. Guru-guru kami dan teman sejawat OBGIN FK UNHAS yang memberikan bimbingan dan supportnya sehingga saya dapat menyelesaikan studi ini.
14. Seluruh teman-teman PPDS Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang turut membantu dalam pengumpulan sampel penelitian ini
15. Pegawai laboratorium Prodia dan HUM\_RC RS UNHAS yang telah membantu mengambil sampel, mengolah dan memproses sampel saya , terima kasih tak terhingga saya ucapkan atas bantuannya
16. Seluruh teman sejawat dokter, bidan, perawat, pegawai, karyawan RSIA Wihdatul Ummah, Morula IVF Makassar dan OBGIN FK UNHAS yang telah memberikan bantuan lahir dan batin selama penulis menjalani sekolah ini
17. Pihak-pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang

telah memberikan bantuan baik langsung maupun tidak langsung dalam menyusun disertasi ini, saya mengucapkan banyak terima



kasih diiringi permohonan maaf bila terdapat kesalahan dan kekhilafan selama ini.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan karunia dan rahmatNya kepada kita semua, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini. Amin

Makassar, Agustus 2020

Penulis

**Sriwijaya**



## ABSTRAK

**SRIWIJAYA.** Hubungan Polimorfisme Gen Ala-307-Thr (rs-6165) dan Gen Ser-680-Asn (rs-6166) Receptor Follicle Stimulating Hormone dan Gen G-935-A (rs-2293275) Receptor Lutenizing Hormone terhadap Kejadian Sindrom Ovarium Polikistik dengan Resistensi Insulin (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Mochammad Hatta, dan Andi Mardiah Tahir).

Tujuan penelitian ini adalah membuktikan adanya hubungan antara polimorfisme gen *receptor follicle stimulating hormone (FSHR)* dan *receptor lutenizing hormone (LHR)* terhadap kejadian sindrom ovarium polikistik dengan resistensi insulin.

Metode penelitian yang digunakan adalah metode observasional dengan pendekatan kajian potong lintang. Subjek penelitian adalah penderita sindrom ovarium polikistik (SOPK). Pemeriksaan polimorfisme gen FSHR 307, 680, dan LHR 935, serta HOMA IR dilakukan terhadap semua subjek penelitian. Penganalisisan data menggunakan program komputer SPSS 25,0, *Microsoft Excel*, dan *Microsoft Word*. Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan kelainan endokrinopati pada wanita usia reproduksi, insiden 4 hingga 20 persen. Diagnosis SOPK minimal 2 dari 3 kriteria (Oligo atau anovulasi, Hiperandrogenisme secara klinis serta biokimiawi, dan gambaran polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan polimorfisme Ala-370-Thr gen reseptor *follicle stimulating hormone* terhadap kejadian SPOK dengan resistensi insulin; tidak terdapat hubungan polimorfisme gen Asn-680-Ser reseptor *follikle stimulating hormone* terhadap kejadian SOPK dengan resistensi insulin; dan terdapat kecenderungan hubungan polimorfisme gen G-935-A *receptor luteinizing hormone* terhadap kejadian SOPK dengan resistensi insulin.

Kata kunci: SOPK, polimorfisme, reseptor, *follicle stimulating hormone*, *receptor luteinizing hormone*, resistensi insulin.



## ABSTRACT

**SRIWIJAYA.** *The Relationship of Polymorphism of Ala307thr Gene (Rs6165) and Ser680asn Gene (Rs6166) Follicle Stimulating Hormone Receptor and G935a Gene (Rs 2293275) Luteinizing Hormone Receptor toward Polycystic Ovary Syndrome with Insulin Resistance, (supervised by ' )*

The purpose of this study is to prove the relationship between the polymorphism of follicle stimulating hormone (FSHR) receptors genes and luteinizing hormone (LHR) receptors on the incidence of polycystic ovary syndrome and insulin resistance.

An observational study with a cross sectional approach that is the subject of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Polymorphism of FSHR 307, 680 and LhR 935 and HOMA IR were examined. The data obtained were processed using SPSS 250, Microsoft Excel and Microsoft Word computer programs Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinopathic disorder in women of reproductive age, incidence of 4 to 20 percent. Diagnosis of PCOS at least 2 of 3 criteria 1. Oligo or anovulation; 2. Clinically and biochemically hyperandrogenism; 3. Polycystic features on ultrasonography.

The results showed that there was no correlation of Ala 307Thr polymorphism of follicle stimulating hormone receptor genes toward SPOK events with insulin resistance, there is no relationship of polymorphism of Asn680Ser follicular stimulating hormone receptor to the incidence of SOPK with insulin resistance and there is a tendency of the relationship of G935A gene receptor luteinizing hormone toward the incidence of SOPK gene asn680Ser with insulin resistance.

**Keywords** : PCOS, polymorphism, follicle stimulating hormone receptor, luteinizing hormone receptor, insulin resistance



## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	ix
ABSTRAC	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	5
I.3 Tujuan Penelitian	5
I.3.1 Tujuan Umum	5
I.3.1 Tujuan Khusus	6
I.4 Manfaat Penelitian	6
<b>BAB II     TINJAUAN PUSTAKA</b>	<b>8</b>
II.1 Sindrom Ovarium Polikistik	8
II. 2 Patofisiologi	10



	II. 3 Gejala klinik	31
	II.4 Diagnosis	35
	II.5 Penatalaksanaan	50
	II.6 Tinjauan molekuler SOPK	42
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA TEORI</b>	58
<b>BAB IV</b>	<b>KERANGKA KONSEP</b>	59
<b>BAB V</b>	<b>METODE PENELITIAN</b>	60
	V.1 Desain penelitian	60
	V.2 Tempat dan Waktu Penelitian	60
	V.3 Populasi Penelitian	61
	V.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	61
	V.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	61
	V.6 Perkiraan Besar Sampel	62
	V.7 Izin penelitian dan Ethical Clearance	64
	V.8 Cara Kerja	65
	V.8.1 Alokasi Subyek	65
	V.8.2 Cara Penelitian	66
	V.9 Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	76
	V.10 Defenisi Operasional dan Kriteria Objektif	76
	V.11 Pengumpulan, Pengolahan dan Analisis Data	80



<b>BAB VI</b>	<b>HASIL PENELITIAN</b>	81
VI.1	Karakteristik Sampel	81
VI.2	Evaluasi Nilai HOMA-IR pada Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR	83
VI.3	Evaluasi Terjadinya Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR pada Kelompok Resistensi Insulin	84
VI.4	Evaluasi Multivariabel Terhadap Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR pada Kelompok Resistensi Insulin	85
VI.5	Distribusi genotipe gen FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin.	86
VI.6	Distribusi genotipe gen FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A terhadap faktor risiko obesitas	89

<b>BAB VII</b>	<b>PEMBAHASAN</b>	94
----------------	-------------------	----



VII.1	Karakteristik Sampel	94
VII.1.1	Umur	94

VII.1.2	Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan 81 G935A LHR reseptor LH	95
VII.2	Evaluasi Nilai HOMA-IR pada Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR	96
VII.3	Evaluasi Terjadinya Mutasi Gen Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR pada Kelompok Resistensi Insulin	97
VII.4	Evaluasi Multivariabel Terhadap Polimorfisme Gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR pada Kelompok Resistensi Insulin	98
VII.5	Evaluasi distribusi genotipe gen FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin	101
VII.6	Distribusi genotipe gen FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A terhadap faktor risiko obesitas	102
VII.7	Keterbatasan Penelitian	104



<b>BAB VIII</b>	<b>PENUTUP</b>	105
	A. Kesimpulan	105
	B. Saran	105
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>		107
<b>LAMPIRAN</b>		114
<b>REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK</b>		118



## DAFTAR TABEL

Tabel A	Kriteria Diagnostik Sindrom Ovarium Polikistik	35
Tabel B	Tabel silang dilihat dari faktor risiko	69
Tabel 1	Karakteristik populasi	76
Tabel 2	Kadar HOMA IR terhadap Mutasi gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR	77
Tabel 3	Hubungan mutasi FSHR Ala307Thr, FSHR Ser680Asn dan LHR G935A terhadap resistensi insulin	78
Table 4	Multivariable analysis antara mutasi FSHR Ala307Thr, FSHR Ser680Asn dan LHR G935A terhadap resistensi insulin	79



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Steroidogenesis teori dua sel	9
Gambar 2	Jalur sinyal insulin	11
Gambar 3	Patofisiologi sindrom ovarium polikistik (SOPK)	13
Gambar 4	Dampak resistensi insulin pada wanita SOPK	15
Gambar 5	Algoritme untuk mengevaluasi kelebihan androgen	32
Gambar 6	Skor Ferriman-Galwey yang dimodifikasi (mFG)	37
Gambar 7	Gambaran Ultrasonografi Sindrom Ovarium Polikistik	38
Gambar 8	Elektroferogram sekuensing DNA dari FSHR pada 919G>A	82
Gambar 9	Elektroferogram sekuensing DNA dari FSHR pada 2039G>A	83
Gambar 10	Elektroferogram RFLP DNA dari LHR	84



## LAMPIRAN

1	Naskah penjelasan sebelum persetujuan	88
2	Formulir persetujuan	89
3	Rekomendasi Persetujuan Etik	90
4	Metode Pemeriksaan DNA	91
5	Hasil PCR dan Sequencing	



## DAFTAR TABEL

Tabel A	Kriteria Diagnostik Sindrom Ovarium Polikistik	36
Tabel 1	Karakteristik populasi	76
Tabel 2	Kadar HOMA IR terhadap Mutasi gen Ala307Thr, Ser608Asn FSHR dan G935A LHR	78
Tabel 3	Hubungan mutasi FSHR Ala307Thr, FSHR Ser680Asn dan LHR G935A terhadap resistensi insulin	79
Table 4	Multivariable analysis antara mutasi FSHR Ala307Thr, FSHR Ser680Asn dan LHR G935A terhadap resistensi insulin	80
Tabel 5	Distribusi genotipe gen FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin	81
Tabel 6	Distribusi genotipe FSHR 680 penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin	82
Tabel 7	Distribusi genotipe LHR 935 penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin	83
Tabel 8	Genotipe dan frekwensi alel FSHR Ala307Thr, Ser680Asn dan LHR G935A penderita SOPK dengan Resistensi Insulin dan Tanpa Resistensi Insulin terhadap faktor resiko obesitas	76



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Steroidogenesis teori dua sel	10
Gambar 2	Jalur sinyal insulin	12
Gambar 3	Patofisiologi sindrom ovarium polikistik (SOPK)	14
Gambar 4	Dampak resistensi insulin pada wanita SOPK	16
Gambar 5	Algoritme untuk mengevaluasi kelebihan androgen	33
Gambar 6	Skor Ferriman-Galwey yang dimodifikasi (mFG)	38
Gambar 7	Gambaran Ultrasonografi Sindrom Ovarium Polikistik	38



## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dari Keterangan
17-OHP	: <i>17 alfahydroxyprogesterone</i>
uL	: Mikroliter
A	: <i>Adenine</i>
ACTH	: <i>Adrenocorticotropine Hormone</i>
Ala	: <i>Alanine</i>
AMH	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
Asn	: <i>Asparagine</i>
ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
BB	: Berat Badan
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CAH	: <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
COH	: <i>Controlled Ovarium Hyperstimulation</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHEA-S	: <i>Dehydroepiandrosterone Sulfate</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic Acid</i>



---

ESHRE	: <i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FAI	: <i>Free Androgen Index</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FSHR	: <i>Follicle Stimulating Hormone Receptor</i>
G	: <i>Guanine</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GWA	: <i>Genome-wide Association</i>
hFSH	: <i>human Follicle Stimulating Hormone</i>
hMG	: <i>human Menopausal Gonadotropine</i>
HOMA IR	: <i>Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance</i>
IGF	: <i>Insulin Growth Factor</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
INSR	: <i>Insulin Receptor gene</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrat</i>
Kg	: <i>Kilogram</i>
LH	: <i>Luthenizing Hormone</i>

---



---

LHCGR	: <i>Lutenizing Choriogonadotropin Receptor</i>
LHR	: Lutropin Reseptor
LHR1	: <i>Liver Homolog Receptor 1</i>
Mg	: Miligram
Mm	: Milimeter
NIDDM	: <i>Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus</i>
NIH	: <i>National Institute of Health</i>
OHSS	: <i>Ovarium Hyperstimulation Syndrome</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
POF	: <i>Premature Ovarium Failure</i>
POR	: <i>Poor Ovarian Response</i>
Ser	: Serine
SF1	: <i>Steroidogenic Receptor 1</i>
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SNPs	: <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>
SOPK	: Sindroma Ovarium Polikistik
TB	: Tinggi Badan
TFTs	: <i>Thyroid Functional Tests</i>

---



---

TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
THAD A	: <i>Thyroid Adenoma gene</i>
Thr	: <i>Threonine</i>
TRB	: Teknologi Reproduksi Berbantu
USG	: Ultrasonografi

---



## BAB I

### LATAR BELAKANG

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan kelainan endrokrinopati yang paling sering terjadi pada wanita usia reproduksi dengan insiden 4 hingga 20 persen. SOPK ditandai dengan akumulasi folikel-folikel yang tidak berkembang sempurna di ovarium yang berhubungan dengan produksi androgen ovarium. Dalam bentuk lengkap, sindroma ini memberi gambaran ovarium polikistik, amenore, hirsutisme, dan obesitas ( T Du et al., 2015). Gejala yang terdapat pada SOPK termasuk di dalamnya obesitas, resistensi insulin, dyslipidemia dan diabetes tipe 2 dan memberikan masalah kesehatan yang utama (Louwers YV, et al 2013).

Kriteria diagnosis SOPK yang digunakan secara luas adalah kriteria Rotterdam 2003 yaitu: 1. Oligo atau anovulasi; 2. Hiperandrogenisme, baik secara klinis maupun biokimiawi; 3. Gambaran polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi. Untuk mendiagnosis SOPK dibutuhkan minimal 2 dari 3 kriteria tersebut dan tidak ditemukan kelainan – kelainan endokrin lainnya, seperti *congenital adrenal hyperplasia* (CAH), hiperprolaktinemia, kelainan tiroid, ataupun tumor yang menghasilkan hormon androgen.( Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group, 2004,

deh M et al, 2015)



Konsekuensi SOPK tidak hanya meliputi masalah reproduksi, perempuan dengan SOPK memiliki risiko timbulnya gangguan metabolik dan kardiovaskuler. Baik sindrom metabolik dan SOPK memiliki resistensi insulin sebagai salah satu aspek penting patogenesis. Resistensi insulin dapat ditemukan pada 50-80% perempuan dengan SOPK. Pada pasien SOPK yang obesitas resistensi insulin dapat ditemukan pada 70-80% pasien sedangkan pada pasien SOPK yang langsing dapat ditemukan pada 20-25% pasien. (Nandi A et al,2014).

Polimorfisme adalah perbedaan individu pada level DNA, baik urutan basa DNA maupun panjang DNA yang terjadi karena adanya mutasi ataupun rekombinan yang tidak seimbang, sehingga memungkinkan terjadi perubahan fenotip ataupun menjadi suatu predisposisi kerentanan terhadap penyakit tertentu.(Yu et al.,2010)

Faktor-faktor genetik yang terlibat dalam SOPK diuji dengan metode *linkage (genom-wide)* atau studi asosiasi. Studi asosiasi SOPK telah menemukan 16 varian genetik pada berbagai kelompok etnis dengan SOPK mencakup *luteinizing choriogonadotropin receptor (LHCGR)*, *follicle stimulating hormone receptor (FSHR)*, *the insulin receptor gene (INSR)*. (Weekly H, 2015)

*Follicle stimulating hormone (FSH)* berperan penting terhadap:

#### 1. Reproduksi wanita

embangan folikel

oidogenesis ovarium



Mekanisme proses tersebut adalah melalui ikatan FSH dengan reseptornya di sel granulosa ovarium. Terjadinya mutasi pada reseptor akan mempengaruhi fungsi dari FSH tersebut. Aittomaki dan kawan-kawan pertama kali melaporkan terjadinya mutasi reseptor FSH dan menduga menjadi penyebab terjadinya *premature ovarian failure*. Beberapa penelitian yang mengaitkan polimorfisme *follicle stimulating hormone receptor* (FSHR) dengan kejadian SOPK, yang ingin membuktikan bahwa fungsi abnormal dari FSH dan FSHR dapat menyebabkan gangguan perkembangan folikel pada SOPK. Kenyataan memang menunjukkan bahwa pada SOPK pada fase folikuler awal masih menunjukkan proses yang normal tetapi kemudian pembentukan folikel dominan menjadi tidak terbentuk. Penelitian tersebut diantaranya adalah penelitian oleh Erickson dan kawan-kawan melakukan penelitian terhadap wanita Italia yang menunjukkan SOPK, dari penelitiannya menemukan adanya mutasi pada FSHR berupa heterozigot AAT/ATT berdampak residu isoleusin pada posisi 411 terganti dengan aspargin pada segment transmembrane kedua. ( Erickson GF et al, 1992) Fu L dan kawan-kawan (2013) melaporkan terdapatnya polimorfisme FSHR Ala307Thr dan Ser680Asn pada wanita SOPK di Han China Utara (Jr Orio F et al, 2006, Fu L et al, 2013). Dari suatu metaanalisa beberapa penelitian, Seoul sebanyak 235 pasien PCOS dan 128 pasien kontrol, mereka menemukan bahwa Ser680Asn dari FSHR

signifikan dikaitkan dengan SPOK tetapi tidak bermakna terhadap Thr. Juga penelitian di Korea selatan dari 377 sampel SOPK dan



388 kontrol menemukan hubungan yang bermakna polimorfisme gen Ala307Thr dan Ser680Asn dengan SOPK. Penelitian di Turki menunjukkan hubungan yang bermakna, sedangkan pada wanita caucasian menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna. (Laven JS, 2018)

Faktor genetika lain yang berperan terhadap terjadinya SOPK adalah polimorfisme LHB dan LHCGR. Beberapa penelitian ingin membuktikan hal tersebut tetapi memiliki hasil yang berlawanan satu sama lain. Bassiouny dan kawan – kawan, pertama kali membuktikan kaitan antara LHCGR G935A SNP dengan SOPK pada wanita di Mesir. El-Shal AS dan kawan – kawan (2015) berhasil membuktikan kaitan polimorfisme gen LHB G1502A dan LHCGR G935A dan kejadian SOPK. Penelitian yang mengevaluasi kaitannya polimorfisme ini terhadap terjadinya SOPK masih sangat terbatas, namun sangat penting untuk terus mengevaluasi terhadap terjadinya SOPK. (El-Shal AS, 2015)

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia merupakan faktor kunci patogenesis gangguan ovulasi dan hiperandrogenisme pada SOPK. Di ovarium, kadar insulin tinggi akan menstimulasi enzim  $17\alpha$ -hydroxylase yang akan meningkatkan proses konversi progesteron menjadi androstendione. Hiperinsulinemia akan meningkatkan aktivitas aksis hipofisis-pituitari-adrenal. Peningkatan aktivitas adrenal diperkirakan dapat menyebabkan fosforilasi reseptor insulin yang menyebabkan resistensi Hiperinsulinemia juga menurunkan produksi sex hormone binding



globulin (SHBG) pada hepar sehingga kadar free testosteron akan meningkat.(hestiantoro A et al.,2016)

Abnormalitas hormon dihubungkan dengan ketidakseimbangan karbohidrat, hiperinsulinemia dan resistensi insulin, dengan konsekuensi berkembang menjadi diabetes tipe 2 dan berdampak kira-kira 50% pada pasien SOPK baik yang obesitas maupun yang kurus. (Nawrocka-Rutkowska J et al., 2013) Metaanalisa dari 28 penelitian menemukan sensitifitas terhadap insulin wanita yang SOPK adalah lebih rendah. (Cassar S et al., 2016)

Sindrom ovarium polikistik dapat terjadi disertai resistensi insulin dan tanpa resistensi insulin dan beberapa penelitian mengenai polimorfisme Ala307Thr (rs 6165), Ser680Asn (rs 6166) FSHR dan G935A (rs 2293275) LHR dengan hasil yang berbeda-beda, sehingga berdasarkan hal tersebut perlu dibuktikan apakah resistensi insulin pada SOPK ini ada hubungan dengan polimorfisme gen-gen tersebut.

## 1.2. Rumusan masalah

1. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen reseptor *Follicle stimulating hormone* Ala307Thr pada penderita SPOK dengan resistensi insulin
2. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen reseptor *follicle stimulating hormone* Ser680Asn pada penderita SOPK dengan

stensi insulin



3. Apakah terdapat hubungan polimorfisme gen reseptor *luteinizing hormone* G935A pada penderita SOPK dengan resistensi insulin

### 1.3. Tujuan penelitian

#### 1.3.1. Tujuan umum

Membuktikan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme gen reseptor *follicle stimulating hormone* (FSHR) dan reseptor *luteinizing hormone* (LHR) terhadap kejadian sindrom ovarium polikistik dengan resistensi insulin.

#### 1.3.2. Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa terdapat polimorfisme gen reseptor *Follicle stimulating hormone* Ala307Thr (rs 6165) pada penderita SOPK dengan resistensi insulin
2. Membuktikan bahwa terdapat polimorfisme gen reseptor *Follicle stimulating hormone* Ser680Asn (rs 6166) pada penderita SPOK dengan resistensi insulin
3. Membuktikan bahwa terdapat polimorfisme gen reseptor *luteinizing hormon* G935A (rs 2293275) pada penderita SOPK dengan resistensi insulin

### 1.4 Hipotesis

1. Terdapat polimorfisme gen reseptor *Follicle stimulating hormone* Thr (rs 6165) pada penderita sindrom ovarium polikistik dengan resistensi insulin



2. Terdapat polimorfisme gen reseptor *Follicle stimulating hormone* Ser680Asn (rs 6166) pada penderita SOPK dengan resistensi insulin

3. Terdapat polimorfisme gen reseptor luteinizing hormon G935A (rs 2293275) pada penderita SOPK dengan resistensi insulin

### 1.5 Manfaat penelitian

1. Untuk pengembangan ilmu penegetahuan
  - a. Sebagai data dasar genetika mengenai genotip gen FSHR dan LHR pada penderita SOPK dengan resistensi insulin di Indonesia
  - b. Informasi mengenai pengaruh variasi genetik gen FSHR dan LHR terhadap risiko terjadinya SOPK dengan resistensi insulin di Indonesia
2. Untuk pengembangan medik

Informasi untuk pengembangan protokol terapi dan deteksi SOPK dengan resistensi insulin melalui genotip gen FSHR dan LHR



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### II.1 Sindrom ovarium polikistik

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan endokrinopati yang umum ditandai dengan oligoovulasi atau anovulasi, tanda kelebihan androgen, dan kista ovarium kecil multipel. Wanita dengan gangguan endokrin ini pada umumnya juga mengalami dislipidemia dan resistensi insulin yang meningkatkan risiko kesehatan jangka panjang (Hoffman et al., 2016; Mohiyiddeen et al., 2012). Terjadinya anovulasi kronik yang menyebabkan infertilitas dan bersifat hiperandrogenik di mana terjadi gangguan hubungan umpan balik antara pusat (hipotalamus-hipofisis) dan ovarium sehingga kadar estrogen selalu tinggi yang mengakibatkan tidak pernah terjadi kenaikan kadar FSH yang cukup adekuat. (Balen et al, 2005) SOPK umumnya terjadi pada wanita usia reproduktif dan terjadi sekitar 4 hingga 12 persen dari populasi. Meskipun gejala dari kelebihan androgen mungkin bervariasi bergantung etnis, SOPK tampaknya mengenai semua ras secara merata. Penyebab SOPK masih belum diketahui. Namun, dasar genetik yang bersifat multifaktorial dan poligenik diduga berperan dalam penyakit ini. Secara spesifik, peningkatan prevalensi tercatat antara individu yang terkena dan saudaranya (32-60%) dan ibu (24-54%). Beberapa

a SOPK diturunkan melalui ekspresi gen atusomal dominan pada maupun laki-laki (Hoffman et al., 2016; Fritz and Speroff, 2011).

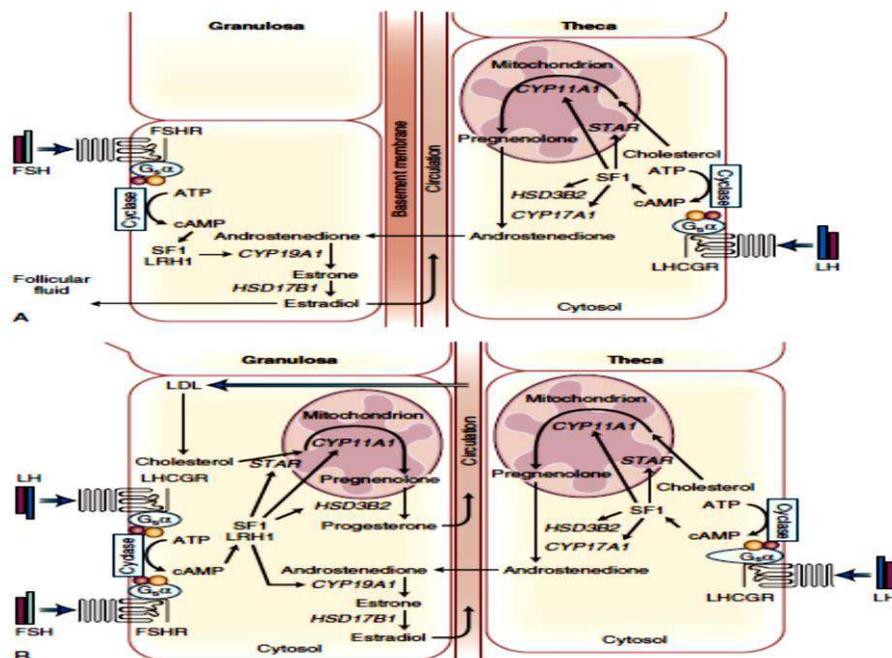


Teori dua sel pada proses steroidogenesis saat folikel berada pada fase preovulatory dan telah terbentuk corpus luteum setelah ovulasi dengan melibatkan reseptor LH di sel teka dan sel granulosa serta peran reseptor FSH di sel granulosa. cAMP yang dihasilkan dan SF1 (steroidogenic reseptor 1) yang berikatan dengan berbagai promoter steroidogenic adalah pengaruh dari LH di sel teka. Protein STAR1 merupakan regulator utama saat menghasilkan androstenedion yang nantinya akan berdifusi ke sel granulosa dan menjadi prekursor dihasilkannya estrogen. Folikel fase preovulatory, kolesterol berasal dari sirkulasi (lipoprotein) dan selanjutnya terjadi biosintesis. FSH berperan terhadap pertumbuhan folikel dan pembentukan estrogen. FSH memicu pembentukan cAMP, mengaktifkan protein kinase A, AMP kinase, meningkatkan afinitas antara LHR1 (liver homolog reseptor 1) atau SF1 terhadap CYP19A1 di sel granulosa untuk kemudian menghasilkan estron, dan lalu estradiol melalui aromatisasi androstenedion. Pada corpus luteum sintesis progesteron dalam jumlah yang tinggi juga berasal dari lipoprotein di sirkulasi. Corpus luteum terbentuk saat rupturnya basement membran sel granulosa dan sel teka dan peningkatan vaskularisasi di sel lutein granulosa. Sel lutein teka memiliki reseptor LH dan menghasilkan androstenedion. Sel lutein granulosa di corpus luteum secara anatomi dan fungsi berbeda dengan saat bentuk sebelumnya diantaranya adalah :



plasma dan granularnya yang banyak, kaya akan pembuluh darah mengandung banyak kolesterol.

2. Mengandung banyak reseptor LH dan FSH
3. Menghasilkan progesteron yang tinggi dimana yang sangat berperan LH dan STAR
4. Sel lutein granulosa juga mengaromatisasi androstenedion yang berasal dari sel teka dan peran FSH dan CYP19A1. Mediator di sel lutein granulosa terhadap LH dan FSH adalah c AMP dan peningkatan LHR1STAR selanjutnya menghasilkan estradiol melalui



**Gambar 1.** Steroidogenesis teori dua sel (Melmed S et al, 2016)

## II.2. Patofisiologi

SOPK sampai saat ini penyebabnya masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai sumber menjelaskan bahwa SOPK terjadi akibat

kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Dengan bangganya teknologi, fokus penelitian untuk mencari penyebab SOPK berubah, dari faktor ovarium, poros hipotalamus-hipofisis-ovarium,



hingga gangguan aktivitas insulin. Ketiga faktor ini saling berinteraksi dalam mengatur fungsi ovarium (Legro et al., 2013)

Faktor genetik pada pasien SOPK diperkirakan terjadi penurunan autosomal dominan atau terpaut-X. Selain itu, juga dilaporkan adanya penetrasi inkomplit, penurunan poligenik, dan faktor epigenetik, mutasi tunggal juga dapat menghasilkan fenotip SOPK. Salah satunya adalah polimorfisme pada gen 17-hidroksilase atau enzim CYP17 yang berperan dalam produksi androgen. Lingkungan endokrin pada perempuan dengan anovulasi kronik cenderung berada pada tahap stabil, yang berarti konsentrasi gonadotropin dan steroid seks cenderung stabil. Hal ini berbeda dengan konsentrasi siklik pada perempuan normal (Legro et al., 2013).

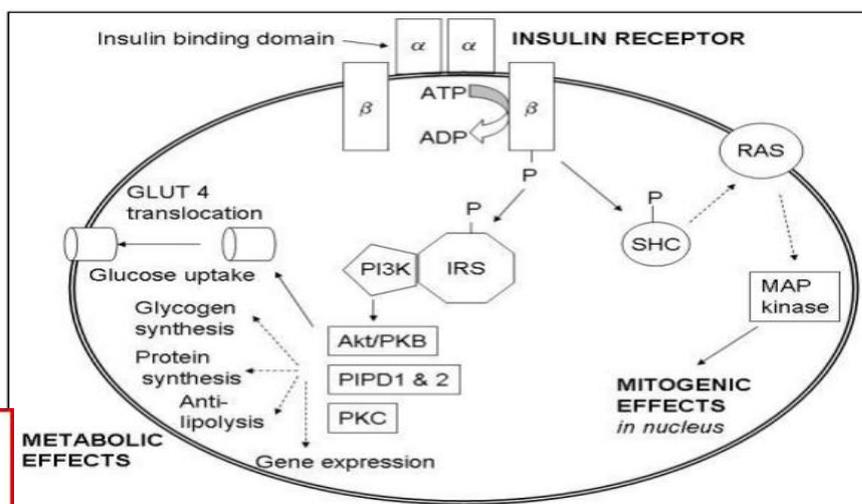
### 1. Resistensi insulin

Insulin dalam memberikan efeknya harus berikatan dengan reseptor insulin. Reseptor insulin memiliki struktur heterotetramer yang terdiri dari subunit glikoprotein 2  $\alpha$  dan 2  $\beta$ , yang dihubungkan dengan ikatan disulfide dan berlokasi di membrane sel. Gen yang mengkode reseptor insulin terletak pada lengan pendek dari kromosom 19. Insulin berikatan dengan subunit  $\alpha$  ekstraseluler, yang mengakibatkan perubahan bentuk sehingga mengakibatkan ikatan ATP pada komponen intraseluler dari subunit  $\beta$ . Ikatan ATP akan memicu fosforilasi dari subunit  $\beta$  melalui enzim tyrosine kinase. Fosforilasi tyrosine pada substrat intraseluler ini disebut sebagai

IRS dapat mengikat molekul-molekul sinyal yang lain, yang dapat aktivasi insulin (Wilcox, 2005). Terdapat 4 jenis protein IRS. IRS 1



merupakan IRS terbesar di otot rangka. IRS 2 merupakan IRS penting di liver, yang berfungsi dalam aktivitas perifer dari insulin dan pertumbuhan dari sel  $\beta$  pancreas. IRS 3 ditemukan hanya pada jaringan adipose, sel  $\beta$ , dan liver. Sedangkan IRS 4 ditemukan di timus, otak dan ginjal. IRS yang telah terfosforilasi akan mengikat src-homology-2 domain protein (SH2) yang spesifik, yang meliputi enzim penting seperti phosphatidylinositol-3-kinase (PI 3-kinase) dan phosphotyrosine phosphatase SHPTP2 (atau Syp), dan protein lain yang bukan enzim tapi dapat menghubungkan IRS-1 dengan system sinyal intraseluler yang lain (Grb2 yang menghubungkan dengan jalur RAS (rat sarcoma protein)) (Wilcox, 2005). PI 3-kinase akan mengakibatkan translokasi dari protein glukosa transporter, glikogen, lipid dan sintesis protein, anti-lipolisis, serta mengatur glukoneogenesis di liver. PI 3-kinase bekerja melalui kinase serine dan threonine seperti Akt/protein kinase B (PKB), protein kinase C (PKC) dan PI dependent protein kinases 1 & 2 (PIP 1&2) (Wilcox, 2005).

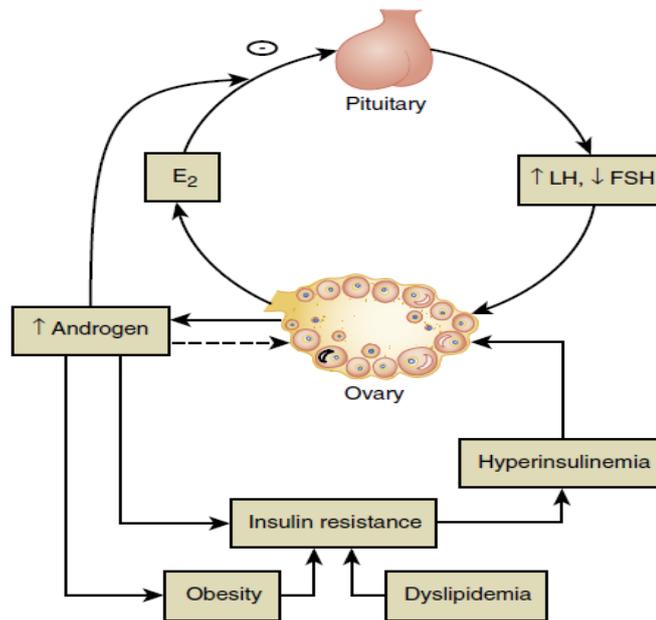


**Gambar 2.** Jalus sinyal insulin (Wilcox,2005)



Resistensi insulin adalah turunnya kemampuan insulin untuk merangsang penggunaan glukosa tubuh atau turunnya respon sel target/organ (otot, otot jantung, jaringan lemak dan hati) terhadap konsentrasi insulin fisiologis. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia terjadi pada 50-75% penderita SOPK. Mekanisme yang mendasari resistensi insulin ini adalah faktor genetik atau defek primer sel target, autoantibodi terhadap insulin dan degradasi insulin yang berlangsung cepat. Gangguan ini dapat terjadi pada tingkat prereseptor, reseptor, postreseptor dan GLUT. Insulin resisten dapat ditemukan pada DM tipe 2, obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan pada anak yang orang tuanya menderita DM. Diantara penyebab tersebut, obesitas adalah penyebab tersering resistensi insulin, yang diawali dengan berkurangnya jumlah reseptor insulin dan kegagalan reseptor untuk mengaktifkan tirosin kinase. Penderita SOPK menunjukkan resistensi insulin perifer yang serupa dengan diabetes tipe 2 dimana terjadi penurunan ambilan glukosa yang dimediasi insulin sebesar 35-40%. Resistensi insulin yang terjadi pada SOPK bersifat selektif artinya resisten pada beberapa jaringan (seperti pada jaringan otot) tetapi sensitif pada jaringan lain (seperti suprarenal dan ovarium) (Demissie, 2007).





**Gambar 3.** Patofisiologi sindrom ovarium polikistik (SOPK) (Legro, 2013).

Hipersekresi hormon Luteinizing (LH) bersama dengan peningkatan respons sel teka terhadap LH menyebabkan peningkatan produksi androgen ovarium. Hiperandrogenemia selanjutnya dapat menghambat efek umpan balik negatif steroid terhadap gonadotropin releasing hormone (GnRH) di hipotalamus yang menyebabkan frekuensi peningkatan pulsasi LH yang diamati pada wanita SOPK. Aromatisasi androgen menjadi estrogen dalam jaringan ektraglandular juga akan meningkatkan hipersekresi LH dengan meningkatkan respons LH hipofisis terhadap GnRH melalui umpan balik positif. Peningkatan produksi androgen juga dapat menyebabkan aksi

rium direk untuk meningkatkan jumlah dan ukuran folikel serta atkan respons sel granulosa terhadap FSH. Selain itu, kelebihan n pada SOPK juga dikaitkan dengan akumulasi lemak pada dinding

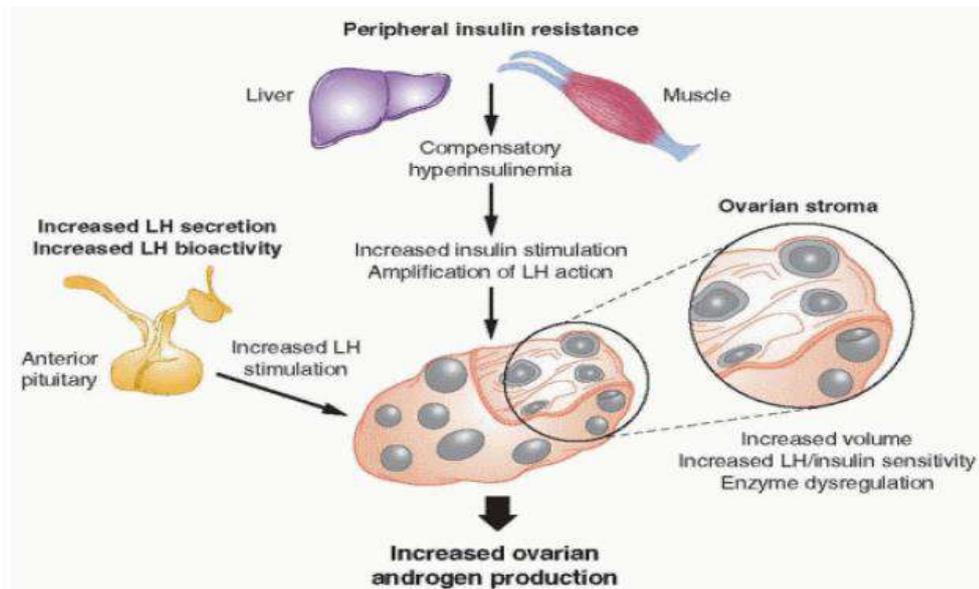


abdomen karena akumulasi dari deposit lemak visceral yang berkontribusi terhadap resistensi insulin, yang mengarah ke hiperinsulinemia dan dislipidemia. Disfungsi metabolik selanjutnya dapat mempengaruhi folikulogenesis di ovarium dan meningkatkan produksi androgen sel teka, sementara hiperinsulinemia menurunkan kadar sex hormone-binding globulin (SHBG) di hepar untuk meningkatkan kadar testosteron bioaktif yang bersirkulasi, sehingga menyebabkan kondisi efek hiperandrogenik pada SOPK. (Allahbadia GN, Merchant R., 2011)

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia berperan terhadap terjadinya hiperandrogenisme dan gangguan sekresi gonadotropin dengan 4 cara:

1. Menurunkan kadar sex hormone binding globulin (SHBG) sehingga meningkatkan bioavailabilitas testosteron
2. Sebagai kofaktor stimulasi biosintesis androgen pada ovarium dan kelenjar suprarenal
3. Meningkatkan potensi kerja LH sehingga bekerja secara sinergis untuk meningkatkan produksi androgen
4. Efek langsung pada hipotalamus dan kelenjar hipofisis untuk mengatur pelepasan gonadotropin, mekanismenya belum jelas





**Gambar 4.** Dampak resistensi insulin pada wanita SOPK (Legro, 2013).

Sekitar 10-65% perempuan dengan SOPK mengalami kegemukan dan obesitas sentral yang berdampak pada metabolisme insulin. Akan tetapi, resistensi insulin bukan merupakan gambaran umum dari SOPK. Berdasarkan data RSCM, 75% pasien dengan SOPK mengalami resistensi insulin dengan rata-rata indeks massa tubuh  $28,6\text{kg/m}^2$  (Fauser et al., 2007; Legro, 2013).

## 2. Anti Mullerian Hormone (AMH) pada SOPK

Morfologi ovarium polikistik memiliki gambaran yang jelas, termasuk dijumpainya peningkatan jumlah folikel dengan ukuran menengah.

kinan terjadi penambahan rekrutmen folikel awal yang disertai terhentinya pematangan folikel pada tingkat rekrutmen folikel siklus dengan konsentrasi FSH normal (Garg and Tal, 2016).



Laven dkk secara konsisten membuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar AMH 2-3 kali lipat pada pasien-pasien SOPK. Mereka juga membuktikan bahwa kadar AMH berhubungan dengan jumlah folikel yang terlihat pada pemeriksaan ultrasonografi ovarium, dan juga menunjukkan hubungan dengan kadar testosteron dan LH serum (Laven et al., 2004). Moran dkk menyatakan sebagai penanda dari jumlah folikel antral kecil, AMH juga dapat mencerminkan perluasan penyakit pada SOPKS dan memprediksi kemungkinan terjadinya normalisasi siklus menstruasi dengan intervensi penurunan berat badan (Moran, 2007). Stubbs dkk menemukan pewarnaan histokimia AMH pada ovarium wanita SOPKS menurun secara bermakna pada pematangan folikel primer, yang mengindikasikan keterlibatan AMH secara langsung dalam proses rekrutmen folikel awal yang tidak normal pada pasien-pasien tersebut (Stubbs et al., 2006).

Lebih jauh lagi menurut Pellat dkk perubahan produksi AMH oleh folikel antral ukuran menengah diduga merupakan elemen kunci dalam kegagalan seleksi folikel dominan pada wanita SOPK (Pellat et al., 2007). Peningkatan kadar AMH juga telah diamati pada anak perempuan prepubertal dan peripubertal dari wanita SOPKS, dan begitu juga remaja SOPKS dengan siklus menstruasi yang normal, yang mengindikasikan bahwa perubahan perkembangan folikel sudah dijumpai pada masa anak-anak dan dewasa muda sebelum dijumpainya fenotip klinis dari disfungsi ovarium.



### 3. *Follicle-stimulating hormone (FSH) dan luteinizing hormone (LH)*

Anovulasi pada wanita dengan SOPK ditandai dengan sekresi gonadotropin yang tidak sesuai. Secara spesifik, perubahan pulsilisitas gonadotropin-releasing hormone (GnRH) menyebabkan produksi preferensial luteinizing hormone (LH) dibandingkan dengan follicle-stimulating hormone (FSH). Saat ini, masih belum diketahui apakah disfungsi hipotalamus yang menjadi penyebab utama dari SOPK atau sekunder karena umpan balik steroid yang abnormal. Pada kasus lain, kadar serum LH meningkat, dan peningkatan kadar yang diamati secara klinis pada sekitar 50 persen wanita yang terkena. Demikian pula, rasio LH:FSH meningkat dan naik di atas 2:1 terjadi pada sekitar 60% pasien (Hoffman et al., 2016).

Perubahan pada pelepasan GnRH dapat menyebabkan peningkatan relatif biosintesis dan sekresi LH dibandingkan FSH. LH menstimulasi produksi androgen ovarium, sementara kekurangan relatif dari FSH mencegah stimulasi adekuat dari aktivitas aromatase di dalam sel granulosa, sehingga mengurangi konversi androgen menjadi estrogen estradiol yang kuat. Peningkatan kadar androgen intrafollicular menghasilkan atresia folikuler. Peningkatan kadar androgen dalam sirkulasi berkontribusi pada abnormalitas profil lipid pasien dan perkembangan hirsutisme dan acne. Peningkatan androgen dalam sirkulasi dapat juga

dari kelenjar adrenal. Peningkatan androgen serum (terutama andedione) diubah di perifer menjadi estrogen (terutama estrone).



Ketika konversi terjadi terutama pada sel stroma jaringan adiposa, produksi estrogen akan meningkat pada pasien SOPK yang obesitas. Konversi ini menghasilkan umpan balik kronik pada kelenjar hipotalamus dan pituitari, sebaliknya dengan fluktuasi normal dan perubahan kadar estradiol secara cepat. Stimulasi estrogen yang terjadi pada endometrium akan menyebabkan hiperplasia endometrium. Resistensi insulin karena abnormalitas dan/atau peningkatan jaringan adiposa berkontribusi terhadap atresia folikular pada ovarium seperti pada perkembangan akantosis nigrikans di kulit. Perkembangan folikular yang kurang menyebabkan anovulasi dan oligo atau amenorrhea selanjutnya.

Perhatikan bahwa sindrom ini mungkin berkembang dari disfungsi primer dari salah satu dari sejumlah sistem organ. Misalnya, peningkatan produksi androgen ovarium dapat disebabkan karena abnormalitas intrinsik pada fungsi enzimatis dan/atau stimulasi hipotalamus-pituitari yang abnormal dengan LH dan FSH.

Karakteristik morfologik dari ovarium polikistik pada awalnya dikaitkan dengan perubahan patologi pada ovarium itu sendiri yang mencegah ovulasi. Saat ini, mereka mengenalinya sebagai cerminan gangguan endokrin yang tidak teratur yang dihasilkan dari anovulasi kronik. Sebaliknya mengenai pola siklus dari konsentrasi hormon yang terjadi selama siklus normal, lingkungan endokrin pada wanita dengan anovulasi

dengan sebuah kondisi menetap dimana konsentrasi gonadotropin  
oid sex sedikit bervariasi, sebagai perbandingan. Produksi harian



rata-rata antara androgen dan estrogen meningkat pada wanita dengan SOPK, seperti yang dicerminkan dengan peningkatan konsentrasi serum testosteron, androstenedione, dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), 17 alfa-hydroxyprogesterone (17-OHP), dan estrone. (Fritz and Speroff, 2011)

Hasil dari terapi agonis GnRH kerja panjang (ditujukan untuk menekan produksi steroid ovarium bergantung gonadotropin) mengindikasikan bahwa peningkatan serum testostosterone, androstenedione, dan 17-OHP berasal dari ovarium dan bergantung LH, sementara DHEA dan DHEA-S berasal dari adrenal. Konsentrasi serum estrone sedikit meningkat, karena konversi perifer dari peningkatan jumlah androstenedione. Sebaliknya, kadar serum estradiol pada wanita dengan SOPK berfluktuasi tetapi umumnya masih dalam kisaran yang biasanya diamati pada fase folikular awal., mencerminkan produksi kadar rendah secara terus-menerus dari perkembangan folikular terbatas (Fritz and Speroff, 2011).

Sindrom ovarium polikistik merupakan penyebab utama infertilitas anovulasi yang melibatkan hingga 20% pasangan infertil. Mengembalikan monoovulasi merupakan tujuan utama dari strategi induksi ovulasi. Secara umum pasien ini berespon terhadap agen penginduksi ovulasi menyebabkan kadar FSH endogen meningkat dan menginisiasi ovulasi

penginduksinya setelah memberikan FSH eksogen pada mereka. FSH bekerja dengan memediasi reseptor FSH melalui fungsi biologisnya. Kadar FSH diatur



oleh reseptor FSH, yang jika menyimpang akan mempengaruhi ovarium dan folikulogenesis (Laven, 2019; Wu et al., 2014).

#### 4. Polimorfisme reseptor *Follicle-stimulating hormone* (FSHR)

*Follicle-stimulating hormone* memainkan peranan penting dalam perkembangan folikel, maturasi oosit, dan steroidogenesis. FSH dapat berefek melalui reseptor khusus (FSHR) yang berada pada sel granulosa dari ovarium. Gen FSHR mengandung 10 exon dan 9 intron, dan berlokasi pada kromosom 2p21. Selama 50 tahun terakhir, telah terbukti bahwa faktor genetik berpengaruh terhadap respon dan efek samping dari beberapa obat (Kim et al., 2017; Mohiyiddeen et al., 2012; Gurwitz, 2007; Simoni et al., 2002)

Studi farmakokinetik mengenai stimulasi ovarium telah berfokus pada analisis polimorfisme pada gen FSHR, terutama dua SNPs (single nucleotide polymorphisms) pada exon 10. SNP yang pertama ditemukan pada domain ekstraselular dari FSHR dan merupakan substitusi adenine (A) menjadi guanine (G) pada posisi nucleotida 919, bertanggung jawab pada perubahan di codon 307 dari threonine (Thr) menjadi alanine (Ala). SNP lainnya berada pada domain intraselular dan ditandai dengan perubahan adenine (A) menjadi Guanine (G) pada posisi nucleotida 2039, menyebabkan substitusi asparagine (Asn) menjadi serine (Ser) pada codon 680 (Mohiyiddeen et al., 2012; Simoni, 2002).

ian dari FSHR yang diketahui masih sangat langka, namun ada polimorfisme, p. Ala307Thr (c.919A>G, rs6165) dan p. Ser680Asn



(c.2039A>G, rs6166) yang telah diidentifikasi di exon. Studi terbaru menunjukkan bahwa alel varian polimorfisme Ser680Asn berhubungan dengan kadar FSH basal yang lebih tinggi meskipun masih dalam batas normal, dengan siklus menstruasi yang lebih panjang, dan dengan ambang batas ovarium untuk induksi ovulasi yang lebih tinggi, menunjukkan perbedaan pada sensitivitas reseptor. Namun, pada wanita dengan SOPK, tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar serum hormon, variabel biokimia, atau penanda ovarium yang berhubungan dengan genotipe manapun (Kim et al., 2017).

Wanita dengan ovulasi normal yang homozigot untuk residu serine pada 680 memiliki kadar FSH asal yang lebih tinggi dan membutuhkan kadar FSH eksogen yang lebih besar untuk menginduksi ovulasi. Homozigositas untuk residu serine ini mungkin juga memberikan risiko respon buruk terhadap stimulasi ovarium terkontrol (Mohiyiddeen et al., 2012).

*Follicle-stimulating hormone* memegang peran penting pada reproduksi manusia. Berdasarkan ilmu pengetahuan, SOPKS ditandai dengan kegagalan pertumbuhan folikular, yang berhubungan antara polimorfisme Ala307Thr atau Ser680Asn dan SOPK yang telah dipelajari secara luas melibatkan beberapa etnis dengan hasil yang diperdebatkan.

Sebagian besar studi dilakukan dengan jumlah subjek kecil, tetapi dua studi

tidak dapat menemukan hubungan antara polimorfisme FSHR dan Valkenburg dan kawan-kawan melakukan studi yang



membandingkan 518 pasien SOPK Kaukasia dan 2996 kontrol (Valkenburg et al., 2009) dan Fu dan kawan-kawan yang membandingkan 384 wanita China dengan SOPK dan 768 kontrol (Fu et al., 2013).

Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan hasil yang tidak konsisten hubungan antara polimorfisme reseptor FSH dan SOPK. Gut et al., melaporkan bahwa reseptor Ser680Asn berhubungan dengan SOPK pada wanita Korea, tetapi Ala307Thr tidak berhubungan. Sementara penelitian oleh Dolfin dkk menunjukkan bahwa polimorfisme reseptor FSH Ala307Thr berhubungan dengan SOPK pada wanita Italia (Dolfin et al., 2011). Selain itu, Unsal dkk menemukan bahwa frekuensi genotipe dari polimorfisme Ala307Thr dan Ser680Asn tidak berbeda antara kasus dan kontrol pada wanita remaja Turki (Unsal et al., 2009).

Studi yang dilakukan di berbagai wilayah yang berbeda dan kelompok etnis yang berbeda, hasil yang berbeda menyarankan hubungan timbal balik antara FSHR dan SOPK menjadi geografi dan ras spesifik. Banyak studi yang menunjukkan polimorfisme reseptor FSH pada posisi 307 dan 680 mungkin akan lebih relevan untuk praktik klinis dengan alasan mengatur reaksi ovarium terhadap hormon, mengontrol hiperstimulasi ovarium, merubah siklus menstruasi, dan menyebabkan kegagalan ovarium prematur (POF) dan SOPK (Wu et al., 2014). Salah satu poin menarik bahwa frekuensi genotipe varian Ser680SAsn lebih rendah daripada yang

pada Kaukasia. Sementara studi lain yang dilakukan pada wanita dengan SOPK ditemukan frekuensi yang lebih tinggi dari genotipe



varian Ser680Asn, sehingga diduga bahwa latar belakang etnis merupakan faktor yang penting (Kim et al., 2017; Orio et al., 2006).

Reseptor FSH merupakan reseptor G-protein-coupled dan memiliki domain transmembran, intraselular, dan ekstraselular. Domain intraselular dikode oleh exon 10, dimana varian polimorfisme Ser680Asn terletak. Meskipun studi in vitro tidak dapat menemukan aktivitas berbeda berhubungan dengan varian dari reseptor FSH, studi substansial melaporkan bahwa polimorfisme gen FSHR berhubungan dengan fenotipe wanita dengan SOPK. Selain itu, FSHR alel varian Ser680Asn berhubungan dengan kadar FSH yang lebih tinggi atau resistensi clomiphene citrate (Laan, 2012).

Polimorfisme reseptor FSH Ser680Asn mungkin membantu untuk mengidentifikasi kelompok pasien mana yang akan membantu membedakan regimen yang digunakan untuk induksi ovulasi. Menentukan kesesuaian tatalaksana berdasarkan profil genetik dapat menghindari terapi *clomiphene* jangka panjang dan bantuan dini modalitas terapi lain seperti induksi dengan gonadotropin. Studi yang berhubungan dengan genom secara luas pada pasien SOPK mungkin akan membantu menemukan perubahan signifikan pada genetik membuat beberapa subgrup pasien SOPK yang membantu dokter untuk menentukan kesesuaian wanita dengan SOPK untuk induksi ovulasi (Mohiyiddeen et al.,

aven, 2019).



Studi GWA (Genome-wide Association) pada wanita keturunan China dan Eropa menemukan FSHR sebagai lokus rentan SOPK. Terutama varian (rs2268361) pada gen FSHR regio intron pada 2p16.3 berhubungan dengan SOPK, meskipun fungsi signifikan masih belum jelas. Dari dua studi GWA Eropa terbaru, melaporkan bahwa kromosom 11p14.1 SNP (rs11031006), yang berada di dekat FSH subunit beta regio coding, berhubungan erat dengan diagnosis SOPK. Apakah gen FSHR atau polimorfisme gen FSH memiliki komplementaritas pada patogenesis SOPK masih belum pasti, penemuan ini menunjukkan bahwa kerja modulasi gonadotropin mungkin memiliki beberapa peran pada patogenesis SOPK (Kim et al., 2017; Laven, 2019). Diduga bahwa polimorfisme gen FSHR mempengaruhi penanda ovarium yang menggambarkan konsentrasi FSH serum, jumlah folikel antral, atau ukuran ovarium, tetapi tidak dapat menemukan hubungan apapun antara genotipe dan fenotipe. Kadar FSH pada wanita dengan SOPK secara umum berada dalam nilai referensi, sehingga ada kemungkinan bahwa perbedaan kecil pada kadar FSH serum dalam batas normal mungkin membutuhkan jumlah subjek yang lebih besar untuk menunjukkan hubungan atau varian polimorfisme Ser680Asn mungkin terlibat hanya dalam regulasi lokal dari FSHR pada wanita dengan SOPK. Kemungkinan lainnya adalah mekanisme polimorfisme gen FSHR mana yang memodulasi patofisiologi dari SOPK perlu ditentukan (Kim et al.,

verbeek et al., 2009).



## 5. Polimorfisme *luteinizing hormone reseptor* (LHR) dan SOPK

Kelainan biokimia yang khas pada SOPK adalah peningkatan konsentrasi androgen serum (terutama testosteron dan androstenedion) dan konsentrasi LH, tetapi dengan kadar FSH yang normal atau rendah. Diagnosis SOPK didasarkan pada 'kriteria Rotterdam', yang membutuhkan kehadiran dua dari tiga fitur berikut: ovarium polikistik, anovulasi dan kelebihan androgen (klinis dan/atau biokimiawi).

*Luteinizing hormone* dan LHR adalah gen paling penting yang mempengaruhi steroidogenesis dengan jalur metabolisme dan transportasi steroid seks. LH merupakan glikoprotein heterodimerik 29-kD, terdiri dari rantai  $\alpha$  yang dan subunit  $\beta$  unik yang menentukan spesifikasi biologis untuk interaksi reseptor hormon dalam jaringan target. Gen untuk subunit LH terletak pada kromosom 19q13. Ini diproduksi dan dilepaskan oleh hipofisis anterior dan berperan penting dalam stimulasi pertumbuhan folikel, pematangan oosit, ovulasi dan produksi androgen dan estrogen pada wanita. LH mengikat dan mengaktifkan reseptor yang dikenal sebagai reseptor lutropin (LHR). Gen LHR terletak pada kromosom 2p21. LHR diekspresikan pada sel-sel di ovarium, termasuk sel *theca*, luteal, interstitial dan granulosa, testis dan uterus. LH yang tinggi kadar dalam sirkulasi merupakan fitur biokimia penting dari SOPK. Kondisi hipersekresi LH

sebagai akibat dari peningkatan amplitudo dan frekuensi pulsasi an LH. Peningkatan kadar LH, pada gilirannya, mendukung atanan produksi androgen oleh sel teka ovarium (Deswal, 2019).



Mikroheterogenitas dan varian genetik LH $\beta$  dan LHR dapat mempengaruhi bioaktivitas LH dan LHR yang menyebabkan SOPK. Sebagian besar intervensi farmakologis digeneralisasi untuk gangguan metabolik pada SOPK, namun pengobatan tetap masih kurang efektif. Oleh karena itu, manajemen klinis perlu mempertimbangkan simtomatologi individual dengan pengetahuan tentang variasi genetik, membatasi paparan pasien terhadap obat yang tidak efektif untuk mereka. Identifikasi polimorfisme nukleotida tunggal (*single nucleotide polymorphisms/SNP*) dalam gen rentan SOPK akan terbukti bermanfaat dalam menentukan profil risiko individu terhadap SOPK dan respons obat. Oleh karena itu, mempelajari hubungan polimorfik LH dan LHR dengan SOPK dapat berkontribusi terhadap pemahaman yang lebih baik tentang penyakit ini. Ini lebih lanjut akan membantu untuk lebih memahami jika variasi genotipik akan memiliki kekuatan prediksi penting untuk respon pengobatan yang disesuaikan dengan memungkinkan pemilihan pasien yang rentan dan tidak rentan (Deswal, 2019).

### 5.1 Hubungan kadar LH dengan fenotip SOPK

Peningkatan kadar LH dan LH / FSH ditemukan pada pasien SOPK. Beberapa penelitian yang diterbitkan sebelumnya menunjukkan bahwa peningkatan volume ovarium dan jumlah folikel berkorelasi positif dengan (Isol dan Vicente 2014; Deswal, 2019 ). Penelitian Kumar dan Sait menunjukkan peningkatan konsentrasi LH dengan disfungsi menstruasi yang berkaitan dengan tingkat infertilitas (Kumar and Sait, 2011). Penelitian lainnya



menunjukkan peran LH dalam merangsang produksi hormon anti-mullerian (AMH) dalam sel ovarium wanita SOPK yang berperan dalam folikulogenesis dan perkembangan gangguan (SOPK) selanjutnya (Pellatt et al. 2007). Prevalensi peningkatan kadar LH dan LH / FSH bervariasi dari 35-77% pada pasien SOPK (Banaszewska, 2003). Studi yang dilakukan oleh Deswal juga menemukan 88% pasien SOPK mengalami peningkatan kadar LH. Dalam uji korelasi, LH menunjukkan korelasi kuat dengan BMI, hiperandrogenisme dan infertilitas (Deswal, 2019).

## 5.2 Hubungan Polimorfisme LH $\beta$ dengan SOPK

Beberapa penelitian melaporkan hubungan tiga polimorfisme LH $\beta$  dengan SOPK yaitu G1502A, Trp8Arg, dan Ile15Thr. Liu dkk meneliti prevalensi polimorfisme LH $\beta$  dan LHR pada wanita SOPK di Tiongkok dan melaporkan hubungan polimorfisme LH G1052A pada wanita dengan gen yang karier terhadap SOPK (Liu et al., 2012). El-Shal dkk meneliti polimorfisme LH G1502A pada wanita SOPK Mesir dan menemukan hubungan positif yang signifikan dengan peningkatan risiko SOPK. Selain itu, genotipe LH $\beta$  GA ditemukan kurang lazim pada kelompok kurus (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) bila dibandingkan dengan pasien obesitas (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) (OR 5,6 95%CI 1,30-24,56; p<0,01) (El-Shal, 2016). Ramanujam dkk mengemukakan bahwa mikroheterogenitas LH $\beta$  rs1056917 SNP

ngaruhi fungsi gonad dan berhubungan dengan irugularitas siklus asi pada wanita Cina. Schmitz dkk melaporkan prevalensi insLQ an lebih tinggi pada pasien dengan endometriosis dan infertilitas



(Schmitz et al., 2015). Penelitian Deswan melaporkan bahwa 56% wanita dengan SOPK ditemukan variasi LH $\beta$  rs1056917 dan fenotip mutan menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik antara wanita SOPK dan kontrol (Deswan, 2019).

### 5.3 Hubungan Polimorfisme LHR dengan SOPK

Penelitian oleh El-Shal dkk menunjukkan bahwa polimorfisme pada LHR G935A pada wanita Mesir merupakan faktor risiko terjadinya SOPK. Liu dkk menemukan hasil penelitian adanya hubungan negatif antara SNP rs61996318 dengan risiko SOPK. Hal ini berbeda dengan temuan Deswal et al (2019) yang menunjukkan hubungan positif yang signifikan dari variasi LHR rs6168318 antara SOPK dan kontrol (Liu et al., 2012). Penelitian Robeva tentang hubungan LHR rs12470652 dan rs2293275 pada wanita SOPK Bulgaria menemukan bahwa variasi rs2293275 memodulasi karakteristik SOPK terutama obesitas (Robeva, 2018). Penelitian Thathapudi menunjukkan korelasi yang signifikan antara genotipe LHR rs2293275 GG dengan BMI, rasio LH / FSH dan IR pada wanita SOPK di India Selatan (Thathapudi, 2015). Dua penelitian melaporkan kurangnya hubungan antara polimorfisme LHR dan SOPK lainnya (Valkenburg et al., 2009; Liu et al., 2012). Deswal (2019) juga melaporkan hubungan yang kuat antara variasi LH $\beta$  dan LHR dengan rasio LH/FSH yang tinggi, IR, insulin, oligomenorea, ovarium polikistik dan infertilitas (Deswal, 2019). Polimorfisme genetik sangat berperan untuk lebih memahami etiologi dan patofisiologi SOPK.



## 6. Anti Mullerian Hormone (AMH) pada SOPK

Morfologi ovarium polikistik memiliki gambaran yang jelas, termasuk dijumpainya peningkatan jumlah folikel dengan ukuran menengah. Kemungkinan terjadi penambahan rekrutmen folikel awal yang disertai dengan terhentinya pematangan folikel pada tingkat rekrutmen folikel siklik meskipun konsentrasi FSH normal (Garg and Tal, 2016).

Laven dkk secara konsisten membuktikan bahwa terjadi peningkatan kadar AMH 2-3 kali lipat pada pasien-pasien SOPK. Mereka juga membuktikan bahwa kadar AMH berhubungan dengan jumlah folikel yang terlihat pada pemeriksaan ultrasonografi ovarium, dan juga menunjukkan hubungan dengan kadar testosteron dan LH serum (Laven et al., 2004). Moran dkk menyatakan sebagai penanda dari jumlah folikel antral kecil, AMH juga dapat mencerminkan perluasan penyakit pada SOPK dan memprediksi kemungkinan terjadinya normalisasi siklus menstruasi dengan intervensi penurunan berat badan (Moran, 2007). Stubbs dkk menemukan pewarnaan histokimia AMH pada ovarium wanita SOPK menurun secara bermakna pada pematangan folikel primer, yang mengindikasikan keterlibatan AMH secara langsung dalam proses rekrutmen folikel awal yang tidak normal pada pasien-pasien tersebut (Stubbs et al., 2006).

Lebih jauh lagi menurut Pellat dkk perubahan produksi AMH oleh

antral ukuran menengah diduga merupakan elemen kunci dalam an seleksi folikel dominan pada wanita SOPK (Pellat et al., 2007).



Peningkatan kadar AMH juga telah diamati pada anak perempuan prepubertal dan peripubertal dari wanita SOPK, dan begitu juga remaja SOPK dengan siklus menstruasi yang normal, yang mengindikasikan bahwa perubahan perkembangan folikel sudah dijumpai pada masa anak-anak dan dewasa muda sebelum dijumpainya fenotip klinis dari disfungsi ovarium.

### II.3. Gejala klinik

Tanda dan gejala yang terdapat pada pasien SOPK sebagai berikut:

#### 1. Disfungsi menstruasi

Pada wanita dengan SOPK, disfungsi menstruasi berkisar dari amenorrhea hingga oligomenorrhea hingga menometrorrhagia episodik yang berhubungan dengan anemia defisiensi besi. Pada sebagian besar kasus, amenorrhea dan oligomenorrhea terjadi karena anovulasi. Tanpa ovulasi dan produksi progesteron endogen dari corpus luteum, periode menstruasi normal tidak terpicu. Secara khusus, androgen dapat menyebabkan estrogen untuk menyebabkan atrofi endometrium (Hoffman et al., 2016).

Berbeda dengan amenorrhea, wanita dengan SOPK mungkin dapat mengalami perdarahan berat dan tidak terprediksi. Pada beberapa kasus, tidak ada progesteron karena anovulasi dan terjadi paparan estrogen yang konstan ini menyebabkan stimulasi mitogenik konstan dari endometrium.



Ketidakstabilan dari ketebalan endometrium dapat menyebabkan perdarahan yang tidak terprediksi (Hoffman et al., 2016).

Oligomenorrhea adalah periode menstruasi kurang dari delapan dalam 1 tahun, sementara amenorrhea adalah tidak mens selama 3 bulan atau lebih secara berturut-turut. Pada pasien dengan SOPK, terjadi kegagalan membangun siklus menstruasi ovulatori bulanan pada pertengahan masa remaja, dan mereka sering berlanjut menjadi iregularitas. Namun, pada kurang lebih 50 persen dari semua wanita post menarche memiliki periode ireguler hingga 2 sampai 4 tahun karena axis hipotalamus-pituitari-ovarium yang masih immatur. Karena frekuensi dari siklus iregular dan acne pada remaja yang tidak terkena, beberapa menganjurkan untuk menunda diagnosis dari SOPK hingga usia 18 tahun (Hoffman et al., 2016).

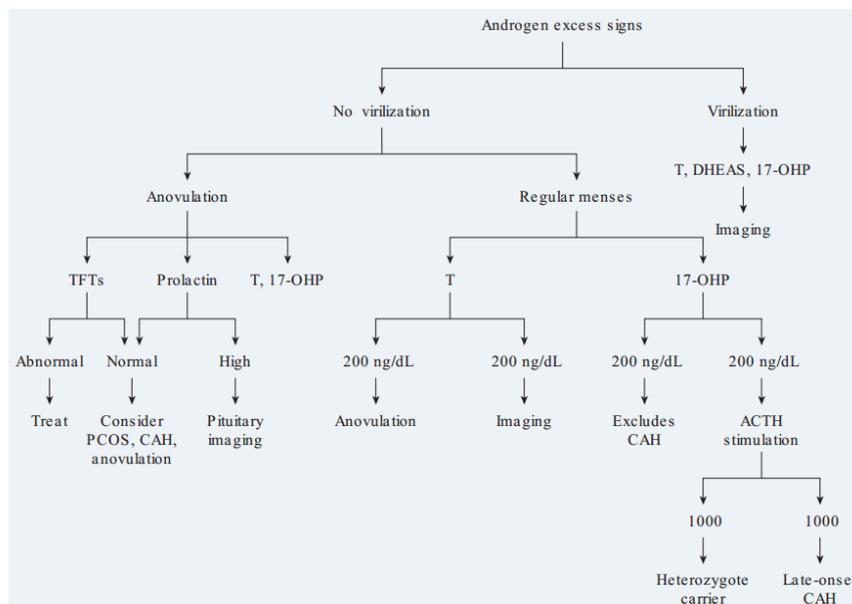
## 2. Hiperandrogenisme

Keadaan ini umumnya bermanifestasi secara klinis sebagai hirsutisme, acne, dan/atau alopesia androgenik. Sebaliknya, tanda dari virilisasi seperti peningkatan massa otot, perubahan pada suara, dan klitoromegali tidak tipikal untuk SOPK. Virilisasi menandakan kadar androgen yang lebih tinggi dan harus segera dilakukan investigasi tumor yang memproduksi androgen seperti glandula adrenal atau ovarium (Jin et



)).  
Wanita hirsutisme didefinisikan sebagai rambut terminal yang kasar, yang terdistribusi seperti pada pria. Hal ini perlu dibedakan dengan

hipertrikosis, dimana terjadi peningkatan secara luas pada lanugo, yaitu rambut halus, yang berpigmen terang yang dikaitkan dengan beberapa pengobatan dan malignansi. Untuk menentukan derajat hirsutisme dapat digunakan sistem penilaian Ferriman-Gallwey (Hoffman et al., 2016).



**Gambar 5.** Algoritme untuk mengevaluasi kelebihan androgen (Hoffman et al., 2016).  
 17-OHP=17-hydroxyprogesterone; ACTH=adrenocorticotropin hormone;  
 CAH=congenital adrenal hyperplasia;  
 DHEAS=dehydroepiandrosterone sulfate; SOPK=polycystic ovarian syndrome;  
 T=testosterone; TFTs=thyroid functional tests.

### 3. Acne

Acne vulgaris merupakan penemuan klinis yang sering didapatkan pada remaja. Namun acne yang persisten atau onsetnya lambat dapat diduga SOPK. Prevalensi acne pada wanita dengan SOPK tidak diketahui, meskipun sebuah studi menemukan bahwa 50 persen remaja dengan

memiliki acne sedang. Selain itu, peningkatan kadar androgen telah  
 an bahwa 80 persen dari wanita dengan acne berat, 50 persen



dengan acne sedang, dan 33 persen dengan acne ringan. Wanita dengan acne derajat sedang hingga berat memiliki peningkatan prevalensi (52 hingga 83 persen) dari ovarium polikistik yang ditemukan saat pemeriksaan sonografi (Hoffman et al., 2016).

#### 4. Alopesia

Alopesia androgenik wanita lebih jarang ditemukan pada wanita dengan SOPKS. Proses gugurnya rambut terjadi secara perlahan dan ditandai dengan penipisan difus. Patogenesisnya melibatkan kelebihan dari aktivitas 5 alfa-reduktase pada folikel rambut yang menyebabkan peningkatan kadar DHT. Selain itu, ekspresi reseptor androgen pada individu ini juga mmeningkat (Hoffman et al., 2016).

#### 5. Disfungsi lainnya

Disfungsi lain yang dapat terjadi pada pasien dengan SOPK adalah :

- a. Resistensi insulin (Akanthosis nigrikans, TGT (toleransi glukosa terganggu, diabetes mellitus tipe 2)
- b. Obesitas
- c. Sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular
- d. Neoplasia endometrium
- e. Infertilitas, dll.

Berbagai potensi penyakit serius lainnya mungkin dapat terlihat mirip

SOPK secara klinis dan perlu dieksklusi ketika pemeriksaan. Dan



untuk membantu diagnosa dapat digunakan algoritme berikut (Hoffman et al., 2016).

Stein dan Leventhal adalah orang yang pertama kali melihat adanya hubungan antara polikistik ovary bilateral dan amenorea, hirsutisme dan infertility. Dengan mengumpulkan data dari 1000 penderita sebagai sampel yang menunjukkan kondisi tersebut. Setelah itu berkembang berbagai pemeriksaan yang hormone yang mendukung penegakkan diagnosis. Penemuan kelainan hormone diantaranya peningkatan serum Luteinizing hormone dan androgen. Menyusul ditemukannya resistensi insulin seiring dengan ditemukan gambaran polikistik melalui pemeriksaan ultrasound. Seiring berkembangnya waktu dikaitkan pula antara terdapatnya hipertensi dan profil lipid yang abnormal pada wanita obese (Fauser, 2007).

#### **II.4 Diagnosis**

Sindrom ovarium polikistik adalah sindroma klinis yang hingga saat ini belum ada kriteria tunggal yang cukup untuk mendiagnosis penyakit ini. Saat ini, kriteria diagnosis SOPK yang digunakan secara luas adalah kriteria Rotterdam 2003 (Andon, 2013).

Diagnosis SOPK ditegakkan berdasarkan anamnesis, gejala klinis, pemeriksaan fisis, dan pemeriksaan penunjang. Terdapat beberapa kriteria untuk menegakkan diagnosis SOPK. Menurut Konsensus Diagnostik

nsi National Institute of Health (NIH) di Amerika Serikat, adalah berikut:



1. Gambaran ovarium polikistik tidak harus ada.
2. Kriteria mayor: anovulasi kronis dan hiperandrogenemia.
3. Kriteria minor: adanya resistensi insulin, hirsutisme, obesitas, rasio LH/FSH >2,5 dan gambaran ovarium polikistik pada USG. Diagnosis SOPK ditegakkan jika memenuhi satu kriteria mayor dan sekurang-kurangnya dua kriteria minor, dengan menyingkirkan penyebab lain hiperandrogenemia.

Tabel A. Kriteria Diagnostik Sindrom Ovarium Polikistik

Study*	Criteria
National Institute of Child Health and Human Development 1990	Menstrual irregularity Hyperandrogenism (clinical or biochemical)
ESHRE-ASRM 2003 "Rotterdam criteria"	Menstrual irregularity Hyperandrogenism (clinical or biochemical) Polycystic ovaries on ultrasound (two of three required)
AEPCOS 2006	Hyperandrogenism (clinical or biochemical) and menstrual irregularity Polycystic ovaries on ultrasound (either or both of the latter two)
NIH Workshop 2012	Endorsement of Rotterdam criteria, acknowledging its limitations, and suggesting the name PCOS should be changed

\*All required the exclusion of other underlying hormonal disorders or tumors.

The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) dan The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) pada tahun 2003 merekomendasikan minimal 2 dari 3 gambaran berikut

memenuhi untuk diagnosis SOPK :

1. oligo-ovulasi atau anovulasi yang bermanifestasi pada adanya amenorea atau amenorea

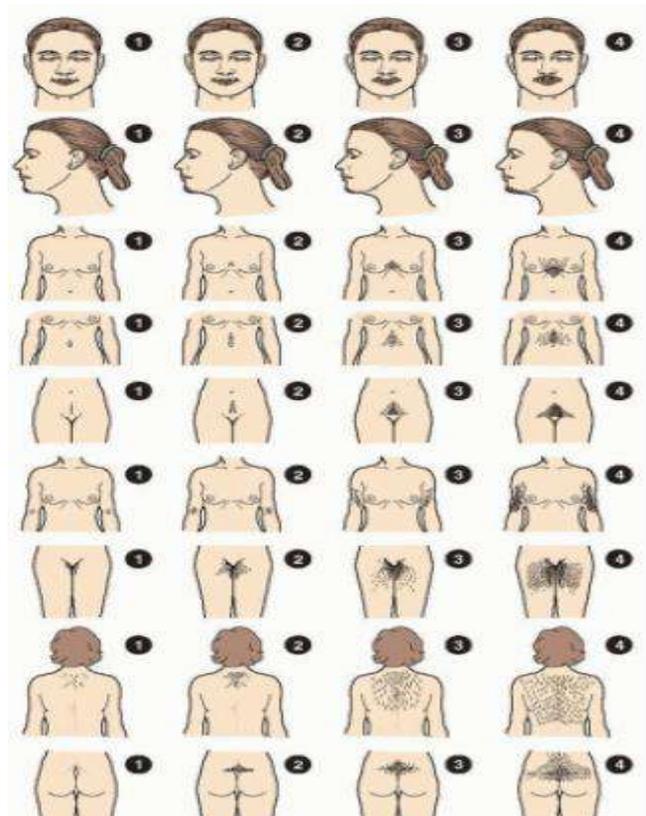


Siklus menstruasi normal mencerminkan fungsi ovulasi yang normal. Sekitar 60-85% pasien SOPK memiliki gangguan menstruasi dan jenis yang paling sering adalah oligomenorea dan amenore. Pemeriksaan awal pada perempuan dengan gejala ini adalah kadar FSH dan E2 serum untuk mengeksklusi hipoginadisme hipogonadotropik (gangguan sentral) dan *premature ovarian failure*. SOPK termasuk pada kategori anovulasi normogonadotropik normoestrogenik (Kelas 2 WHO). Meskipun demikian perlu diingat bahwa kadar LH serum pasien SOPK seringkali meningkat (Fritz and Speroff, 2011; Jeffrey, 2014).

2. Hiperandrogenisme atau hiperandrogenemia baik secara klinis maupun biokimiawi (Andon, 2013; Fritz and Speroff, 2011).
  - a. Hiperandrogenisme, Hiperandrogenisme biokimiawi

Pemeriksaan yang sensitif untuk mendiagnosis hiperandrogenisme adalah Testosteron bebas (free T) atau free androgen index (FAI). Hirsutisme sudah merupakan tanda hiperandrogenisme yang jelas dan pemeriksaan Testosteron bebas biasanya digunakan untuk penelitian klinis.





**Gambar 6.** Skor Ferriman-Galwey yang dimodifikasi (mFG)

b. Hiperandrogenisme klinis

Hirsutisme, akne, alopesia androgenik, dan tanda-tanda lain yang tidak terbatas pada gejala yang disebutkan sebelumnya. Hirsutisme adalah tanda kelebihan androgen yang paling jelas dan merupakan gejala yang penting pada SOPK. Penilaian hirsutisme dilakukan dengan menggunakan skor Ferriman-Galwey yang dimodifikasi (mFG). Setiap area diberikan skor 0-4 dan penilaian 9 area tersebut dijumlahkan. Skor  $\leq 15$  : hirsutisme ringan, skor 16-25 : hirsutisme sedang, dan skor  $\geq 25$  : hirsutisme berat.



### 3. Polikistik ovarium (ditemukan melalui pemeriksaan ultrasonografi)

Definisi gambaran ovarium polikistik kriteria Rotterdam 2003 adalah adanya 12 folikel atau lebih yang memiliki diameter 2-9 mm pada masing-masing ovarium dan/ atau peningkatan volume ovarium ( $> 10\text{ml}$ ). Distribusi folikel dan peningkatan ekogenisitas stroma tidak termasuk dalam kriteria penilaian ini (Nagamani and Chilvers, 2010; Jeffrey, 2014).

Ultrasonografi untuk mendiagnosis SOPK sebaiknya dilakukan secara transvagina, dan pada fase folikuler awal (D3-5), dan perhitungan volume ovarium dilakukan dengan rumus  $0,5 \times \text{panjang} \times \text{lebar} \times \text{tebal}$ . Jumlah folikel dihitung pada potongan longitudinal dan anteroposterior. Ukuran folikel dinyatakan sebagai rata-rata diameter kedua potongan tersebut (Nagamani and Chilvers, 2010).



**Gambar 7.** Gambaran Ultrasonografi Sindrom Ovarium Polikistik (Nagamani and Chilvers, 2010).



Untuk mendiagnosa SOPK ini, kelainan – kelainan endokrin lainnya, seperti Congenital adrenal hyperplasia (CAH), hiperprolaktinemia, kelainan tiroid, ataupun tumor yang menghasilkan hormon androgen sudah dieksklusi.(Andon, 2013; Fritz and Speroff, 2011).

Sebelum kriteria Rotterdam 2003, kriteria yang digunakan untuk mendiagnosis SOPK adalah kriteria National Institutes of Health (NIH) 1990, yang mencakup hiperandrogenisme/ hiperandrogenemia, oligo-ovulasi, dan eksklusi penyakit lain. Diagnosis SOPK ditegakkan apabila ketiga komponen tersebut terpenuhi. Kriteria Rotterdam 2003 mencakup kriteria NIH 1990, tetapi kriteria tersebut diperluas dengan menambahkan fenotip SOPK berovulasi dan SOPK normogenik. Selain ketiga kriteria yang telah dijelaskan sebelumnya, SOPK memiliki fitur lain yang tidak termasuk kriteria diagnosis, seperti gangguan pola sekresi gonadotropin, resistensi insulin, dan gangguan metabolik lain, seperti dislipidemia (Dimitrios, 2013). Pada SOPK seringkali ditemukan peningkatan konsentrasi LH serum, kadar FSH yang normal atau cenderung rendah, serta peningkatan rasio LH dan FSH. Keadaan tersebut lebih sering ditemukan pada pasien SOPK non obesitas dibandingkan SOPK obesitas (Dimitrios, 2013).

Penelitian Legro menemukan resistensi insulin ditemukan pada 64% penderita obesitas SOPK dan 20% nir obesitas SOPK (Legro et al., 2013).

saat ini, skiring rutin untuk memeriksa resitensi insulin, seperti saan homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA- pengukuran kadar insulin puasa masih tidak dianjurkan karena



belum ada kesepakatan mengenai metode pemeriksaan yang standar. Banyak peneliti menganjurkan untuk pemeriksaan TTGO 2 jam untuk mencari gangguan toleransi glukosa atau diabetes mellitus. Pada studi terbaru oleh Veltman-Verhulst dilaporkan bahwa pada tahap awal cukup dilakukan pemeriksaan kadar glukosa puasa. Pemeriksaan TTGO dilakukan bila kadar glukosa puasa 110-126 mg/dl (ASRM, 2012).

Diagnosis SOPK ditegakkan dengan menyingkirkan semua penyakit yang dapat menyebabkan menstruasi yang tidak teratur dan hiperandrogenisme, seperti tumor adrenal atau tumor ovarium. Pemeriksaan biokimia dan pencitraan harus dilakukan untuk menyingkirkan penyakit lain yang mungkin dan untuk memastikan diagnosis.

Ovarium polikistik dapat dideteksi melalui USG atau bentuk pencitraan pelvis yang lain, dengan perkiraan prevalensi pada populasi umum sekitar 20-33%. Walaupun kriteria hasil USG belum sepenuhnya disetujui untuk diagnosis SOPK, gambaran karakteristiknya dapat diterima jika terjadi peningkatan jumlah folikel dan stroma bila dibandingkan dengan ovarium yang normal. Sonografi transvaginal penting untuk mendeteksi gambaran karakteristik ovarium dan juga untuk mengukur ketebalan endometrium (pengukuran hiperplasia). Untuk kepentingan terapi, sampel endometrium selalu diindikasikan untuk menyingkirkan adanya hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium (Brown and Chang, 2007).

Bagi pasien dengan IMT  $>30 \text{ kg/m}^2$  perlu untuk dilakukan pemeriksaan anamnesis dan pemeriksaan fisik. Pasien dengan BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$  dan GDP karena risikonya yang tinggi untuk mengalami resistensi



insulin. Pemeriksaan penunjang laboratorium yang lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan profil lipid, fungsi hati, dan fungsi ginjal (Wongwananuruk et al., 2012). Perlu juga untuk melakukan pemeriksaan untuk menilai aktivitas kelenjar yang lain untuk menyingkirkan kemungkinan penyebab lain dari gejala pasien, seperti pemeriksaan TSH untuk menilai aktivitas tiroid, pemeriksaan hormon adrenal DHEA-S (dihydroepiandrosteron sulfat) atau 17-hydroxyprogesteron karena gangguan kelenjar adrenal juga dapat menimbulkan gejala seperti SOPK.

Pemeriksaan histologi jaringan ovarium dapat membantu untuk menegakkan diagnosis. Dapat ditemukan perubahan gambaran histologik ovarium seperti pembesaran, sklerotik, dan kista folikel yang multipel. Seorang wanita didiagnosa ovarium polikistik jika terdapat 12 atau lebih folikel setidaknya pada satu ovarium, diameter 2-9 mm, dan volume total ovarium  $>10 \text{ cm}^3$ .

## II.5 Penatalaksanaan

Secara umum tujuan terapi pada pasien sindroma ovarium polikistik adalah mengurangi produksi dan kadar androgen dalam sirkulasi darah, melindungi endometrium dari efek unopposed estrogen, perubahan gaya hidup untuk menurunkan berat badan, menghindari efek hiperinsulinemia terhadap risiko penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus, induksi

untuk mendapatkan kehamilan. Upaya yang dapat dilaksanakan  
nya berupa:



1. Olahraga secara teratur, konsumsi makanan sehat, serta menghentikan kebiasaan merokok dan mengendalikan berat badan merupakan kunci utama pengobatan SOPK. Alternatif pengobatan lainnya adalah dengan menggunakan obat untuk menyeimbangkan hormon. Tidak terdapat pengobatan definitif untuk SOPK, namun pengendalian penyakit dapat menurunkan resiko infertilitas, abortus, diabetes, penyakit jantung dan karsinoma uterus. (Homburg 2004)Langkah pertama dalam penatalaksanaan SOPK adalah melakukan olahraga secara teratur, mengkonsumsi makanan sehat dan menghentikan kebiasaan merokok. Ini merupakan pilihan utama terapi dan bukan sekedar menghasilkan perubahan gaya hidup. Terapi tambahan tergantung pada keluhan penderita dan apakah dokter merencanakan agar penderita dapat memperoleh kehamilan.
2. Menurunkan berat badan sudah sangat membantu dalam menjaga keseimbangan hormonal sehingga siklus haid menjadi teratur dan terjadi ovulasi. Olah raga teratur dan melakukan diet untuk menurunkan berat badan merupakan langkah utama dan sangat penting bagi penderita bila menghendaki kehamilan.)
3. Menghentikan kebiasaan merokok. Perlu diketahui bahwa merokok dapat meningkatkan kadar androgen. Selain itu kebiasaan merokok akan meningkatkan resiko terjadinya penyakit jantung.



a penderita menghendaki kehamilan, dan penurunan berat badan  
a tidak dapat memperbaiki fertilitas, maka diperlukan pemberian

obat untuk menurunkan insulin. Dengan menurunkan berat badan, kesempatan untuk ovulasi dan kehamilan meningkat. Bila penderita menghendaki kehamilan, dokter dapat pula menggunakan terapi hormonal untuk membantu pengendalian hormon ovarium (Bergh, 2016).

#### 5. Terapi Medikamentosa

##### a. Pil kontrasepsi kombinasi estrogen dan progestin

Pil kombinasi ini digunakan pada penderita dengan haid tidak teratur atau amenorea. Untuk memperbaiki masalah siklus haid, terapi dengan pil kontrasepsi oral dapat mencegah agar lapisan endometrium tidak terlalu lama menebal. Hal ini dapat mencegah terjadinya karsinoma endometrium. Terapi hormonal juga dapat mengatasi pertumbuhan rambut berlebihan dan jerawat. Terapi hormon dapat berupa pil kontrasepsi oral, patches atau cincin vagina. Kadang-kadang digunakan pula obat penurun androgen (spironolakton) yang biasa diberikan bersama dengan pil kontrasepsi oral kombinasi estrogen-progestin. Terapi kombinasi ini diperlukan untuk mengatasi kerontokan, jerawat dan pertumbuhan rambut berlebihan. Terapi ini membantu mengatasi jerawat, pertumbuhan rambut berlebihan dan kerontokan rambut. Progestin diperlukan agar terjadi pertumbuhan dan pengelupasan endometrium secara teratur

berti yang terjadi pada haid. Pengelupasan endometrium yang terjadi setiap bulan dapat mencegah karsinoma uterus.



b. Progestin

Bila penderita tidak dapat menggunakan hormon estrogen maka penggunaan progestin yang dapat digunakan adalah yang tidak meningkatkan kadar androgen dan baik untuk penderita SOPK yaitu : norgestimate, desogestrel dan drospirenon. Efek samping yang mungkin terjadi : nyeri kepala, retensi air dan perubahan emosi.

c. Antiandrogen

Spironolaktone yang dapat menurunkan androgen (Aldactone) diberikan bersama dengan pil kontrasepsi kombinasi. Terapi ini dapat mengatasi kerontokan rambut, pertumbuhan jerawat dan rambut abnormal (hirsutisme). Cyproterone acetate merupakan preparat yang paling sering digunakan di Eropa untuk menurunkan kadar androgen dan jika dikombinasi dengan etinil estradiol menjadi obat kontrasepsi yang dapat digunakan pada penderita sindroma ovarium polikistik yang tidak menginginkan kehamilan.

d. Metformin.

Pada saat ini terapi alternatif yang lebih sering digunakan untuk sindrom ovarium polikistik adalah dengan senyawa sensitisasi insulin

tu metformin dan troglitazon. Dengan terapi ini diharapkan sensitifitas tubuh terhadap insulin meningkat, sehingga dapat memperbaiki kelainan hormonal yang berhubungan dengan sindrom



ini. Selain itu juga dapat menurunkan berat badan dengan cara memperbaiki metabolisme gula di perifer, meningkatkan penggunaan glukosa oleh usus dan menekan oksidasi asam lemak. Pada percobaan, diberikan metformin dan plasebo selama 4 sampai 8 minggu pada pasien sindrom ovarium polikistik dengan obesitas dan hiperinsulinemia. Pada 2 bulan pertama pemakaian metformin, pemulihan sudah terlihat jelas. Didapatkan penurunan sekresi insulin pada pasien yang menggunakan metformin. Konsentrasi testosteron bebas menurun sebagai akibat berkurangnya produksi testosteron dan meningkatnya SHBG. Metformin paling sering digunakan pada pasien *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) karena tidak menyebabkan hipoglikemi. Beberapa pasien dapat menurunkan berat badan dan perbaikan tekanan darah serta kadar lemak darahnya. Selain itu pasien dapat menstruasi dan menjadi hamil pada saat menggunakannya. Efek samping yang paling sering adalah keluhan gastrointestinal. Obat lain yang dapat dipakai adalah troglitazon, tetapi pemakaiannya harus diikuti dengan tes fungsi hati secara berkala karena berpotensi menyebabkan kerusakan hati. Keunggulan dari terapi ini adalah dapat mencegah perkembangan penyakit yang dapat menyerang penderita seperti diabetes melitus, hipertensi dan penyakit jantung koroner (Ziaee et al., 2012; Costello et al., 2012).



Induksi/stimulasi ovulasi

Klomifen sitrat dan gonadotropin

Pada sindrom ovarium polikistik, perkembangan folikel dan ovulasi terganggu sehingga terjadi infertilitas. Antiestrogen – dalam hal ini klomifen sitrat paling banyak dipakai - merupakan pilihan pertama untuk menginduksi ovulasi. Strukturnya yang mirip dengan estrogen menyebabkan klomifen sitrat mampu berikatan dengan reseptor estrogen dan mempengaruhi aktivitas hipotalamus, sehingga meskipun kadar estrogen dalam darah meningkat, tetapi karena kapasitas reseptor estrogen menurun maka sekresi GnRH meningkat. Rangsangan GnRH dalam lingkungan estrogen yang tinggi menyebabkan kelenjar hipofise lebih peka terurama dalam mensekresi FSH. Kebanyakan wanita infertil dengan sindrom ini (63%-95%) mengalami ovulasi dengan klomifen sitrat. Persentase yang tinggi ini tergantung pada penggunaan dosis progresif sampai terjadinya ovulasi. Jangka waktu pemberiannya tidak boleh lebih dari 6 bulan karena berpotensi meningkatkan risiko karsinoma ovarium. Walaupun pemberian klomifen sitrat dapat menyebabkan ovulasi tetapi tidak memperbesar kemungkinan terjadinya konsepsi. Sehingga apabila pasien gagal hamil dengan terapi ini maka dicoba terapi dengan menggunakan human menopausal gonadotropine (hMG) atau human follicle stimulating hormone (hFSH) yang telah dimurnikan. Hormon-hormon ini merangsang ovarium untuk

nghasilkan ovum. Tetapi pemberiannya membutuhkan monitoring ng intensif untuk mengurangi angka kejadian kehamilan multipel



dan sindrom hiperstimulasi ovarium. Kecenderungan tersebut menyebabkan preparat ini diberikan dalam dosis rendah dengan akibat pencapaian angka kehamilan juga lebih rendah yaitu hanya 36% setiap siklus (Dalal, 2014).

#### 1. Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB)

TRB adalah opsi lanjut terapi infertile pada SOPK jika gagal apada program hamil dengan menggunakan gonadotropin atau adanya indikasi lain untuk TRB. Pada TRB pemberian gonadotropin bertujuan untuk memperoleh multifolikel dan selanjutnya beberapa oosit serta embrio yang akan ditransfer ke intra uteri. Kehamilan persiklus mencapai 40 – 50% setiap siklus, walaupun keberhasilan dipengaruhi oleh umur pasien. Efek samping berupa kehamilan ganda pada transfer multiembrio dan tingginya risiko hiperstimulasi ovary. Walau demikian kehamilan ganda juga dapat dicegah dengan membatasi jumlah embrio yang ditransfer (Ferraretti et al., 2011).

*European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) menerbitkan kriteria Bologna pada tahun 2011 untuk membakukan definisi *poor ovarian response* (POR). POR dengan cara yang sederhana dan dapat direproduksi. Sampai saat itu variabilitas dalam definisi POR telah mencolok. Tujuan utama dari kriteria yang seragam adalah untuk mengembangkan protokol atau modalitas pengobatan berbasis bukti yang efisien dan sesuai untuk wanita yang menjalani perawatan IVF-ET. Kesepakatan dicapai pada kriteria



minimal yang diperlukan untuk mendefinisikan POR. Setidaknya dua dari tiga kriteria berikut harus ada untuk menetapkan definisi: (1) usia ibu lanjut (>40 tahun) atau faktor risiko lain untuk POR; (2) POR sebelumnya ( $\leq 3$  oosit dengan protokol stimulasi konvensional); (3) tes cadangan ovarium yang abnormal [misalnya jumlah folikel antral (antral follicle count) kurang dari 5-7 folikel atau hormon anti-Mullerian (AMH) di bawah 0,5-1,1 ng/ml] (Ferraretti et al., 2011).

## 6. Pembedahan

Terapi pembedahan kadang-kadang dilakukan pada kasus infertilitas akibat SOPK yang tidak segera mengalami ovulasi setelah pemberian terapi medikamentosa. Melalui pembedahan, fungsi ovarium di pulihkan dengan mengangkat sejumlah kista kecil. Metode pembedahan yang dapat dilakukan yaitu:

1. *Wedge Resection*, dengan mengangkat sebagian ovarium. Tindakan ini dilakukan untuk membantu agar siklus haid menjadi teratur dan ovulasi berlangsung secara normal. Tindakan ini sudah jarang dikerjakan oleh karena memiliki potensi merusak ovarium dan menimbulkan jaringan parut.
2. *Laparoscopic ovarian drilling* merupakan tindakan pembedahan untuk memicu terjadinya ovulasi pada penderita SOPK yang tidak segera

ngalami ovulasi setelah menurunkan berat badan dan memperoleh at-obat pemicu ovulasi. Pada tindakan ini dilakukan elektrokauter



atau laser untuk merusak sebagian ovarium. Beberapa hasil penelitian memperlihatkan bahwa dengan tindakan ini dilaporkan angka ovulasi sebesar 80% dan angka kehamilan sebesar 50%. Wanita yang lebih muda dan dengan IMT dalam batas normal akan lebih memperoleh manfaat melalui tindakan ini (Costello et al., 2012).

## II.6 Tinjauan molekuler SOPK

SOPK merupakan proses multifaktorial. Berdasarkan faktor genetik merupakan penyakit multifaktorial yang dipengaruhi oleh pengaruh lingkungan, terutama diet sehingga membuatnya mirip dengan proses metabolisme yang lain, seperti diabetes dan obesitas. Dasar genetik untuk SOPK telah di ajukan sejak deskripsi awal gangguan tersebut biasa digunakan. SOPK telah dibedakan sejak deskripsi pertama oleh Stein dan Leventhal sebagai suatu proses hiperandrogenisme heterogen, ini melibatkan perubahan fungsi endokrin dan metabolisme karbohidrat. (Nicholas M, 2011) Kemajuan telah dicapai dalam manajemen dan diagnosis SOPK, namun tidak banyak yang diketahui tentang peran molekuler dan jalur pensinyalan yang mendasari itu. Banyak gen telah dikaitkan dengan SOPK, yang memengaruhi fertilitas baik secara langsung maupun tidak langsung. Penjelasan para ahli genetik dan jalur seluler yang mendasari SOPK pasti akan meningkatkan pemahaman kita tentang

logi sindrom ini. (Khan MJ, Ullah A, Basit S, 2019)



Beberapa literatur sebelumnya telah melaporkan pentingnya genetik sebagai predisposisi SOPK, namun belum ada konsensus penanda genetik yang pasti untuk SOPK.

Mengidentifikasi varian penyebab dalam gen yang dapat mengubah gen ekspresi atau fungsi protein tersebut dapat membantu menggambarkan arsitektur genetik dari kelainan multifaktorial ini. Penelusuran pola genetik dan epigenetik dengan dampaknya terhadap profil protein telah berkontribusi terhadap adanya biomarker dalam mengungkap patofisiologi molekuler dari SOPK. Pendekatan dan memanfaatkan teknologi mutakhir yang dimiliki menghasilkan banyak data dan komprehensif, yang pada gilirannya telah memperluas dan memberikan pemahaman tentang etiologi SOPK. (Khan MJ, Ullah A, Basit S, 2019)

### **II.6.1 Gen yang terlibat dalam biosintesis dan aktivitas androgen**

Hiperandrogenisme merupakan salah satu ciri mendasar dan klinis manifestasi SOPK. Gen yang terkait dengan steroidogenesis seperti CYP11A1, CYP17A, CYP19, CYP21, HSD17B5 dan HSD17B6 dianggap penting terhadap penyebab SOPK. Demikian juga dengan hormon seks dan reseptornya seperti AR, SHBG, FSH, FSHR dan LHCGR juga dianggap sebagai gen kandidat yang menarik untuk SOPK untuk peran mendasar mereka dalam folikulogenesis. Keluarga sitokrom P450 17 subfamili

A 1 (CYP17A1) CYP17A1 mengkode enzim P450c17a (17-a-



hidroksilase dan 17-lyase) yang merupakan enzim pembatas kecepatan yang mengubah progesteron menjadi testosteron. (Zhao H. et al. 2016)

## **II.6.2 Gen yang berhubungan dengan metabolisme**

Oleh karena itu, gen yang mempengaruhi resistensi insulin seperti INS, INSR, IRS-1, IRS-2, IGF, PPAR- $\gamma$  dan CAPN10 semuanya mungkin merupakan kandidat untuk SOPK. Selain itu, gen yang berhubungan dengan obesitas dan T2D seperti FTO dan TCF7L2 juga dianggap sebagai gen penting penyebab SOPK. (Zhao H. et al. 2016)

### **II.6.2.1 Reseptor insulin (INSR)**

INSR dianggap sebagai gen kandidat penting untuk SOPK. Mutasi pada lokus INSR dapat mengatur hiperandrogenemia, hiperinsulinemia dan resistensi insulin. SNP rs2252673 telah diidentifikasi terkait dengan SOPK di Korea, Kaukasia dan Han Cina. (Zhao H. et al. 2016)

### **II.6.2.2 Gen terkait lemak dan obesitas (FTO)**

Obesitas ditemukan pada sekitar 50% pasien SOPK . FTO telah diidentifikasi sangat terkait dengan obesitas pada anak-anak dan dewasa.

Berdasarkan temuan tersebut, FTO dianggap berperan terhadap terjadinya

SOPK. SNP rs9939609 dari FTO signifikan dengan SOPK , sedangkan

penelitian lain FTO ditemukan terkait dengan indeks massa tubuh

SOPK. Sebenarnya, hubungan antara FTO dan SOPK tidak dapat



ditentukan karena sifat fenotipiknya. Manifestasi SOPK sering kali dibingungkan oleh IMT. Setelah penyesuaian BMI dan

usia, FTO masih terkait dengan SOPK, maka menunjukkan bahwa FTO merupakan faktor risiko SOPK dan independen dari BMI atau obesitas. Jadi, gen FTO memiliki pengaruh yang besar SOPK. (Zhao H. et al. 2016)

### **II.6.3 *Polymerase Chain Reaction (PCR)***

*Polymerase Chain Reaction (PCR)* adalah suatu teknik sintesis dan amplifikasi DNA secara in vitro. Teknik ini pertama kali dikembangkan oleh Kary Mullis pada tahun 1985. Teknik PCR dapat digunakan untuk mengamplifikasi segmen DNA dalam jumlah jutaan kali hanya dalam beberapa jam. Dengan diketemukannya teknik PCR di samping juga teknik-teknik lain seperti sekuensing DNA, telah merevolusi bidang sains dan teknologi khususnya di bidang diagnosa penyakit genetik, kedokteran forensik dan evolusi molekular. Komponen- komponen yang diperlukan pada proses PCR adalah templat DNA; sepasang primer, yaitu suatu oligonukleotida pendek yang mempunyai urutan nukleotida yang komplementer dengan urutan nukleotida DNA templat; dNTPs (Deoxynucleotide triphosphates); buffer PCR; magnesium klorida ( $MgCl_2$ ) dan enzim polimerase DNA. (Handoyo D, Rudiretna A, 2001)

Proses PCR melibatkan beberapa tahap yaitu: (1) pra-denaturasi DNA (2) denaturasi DNA templat; (3) penempelan primer pada templat (annealing); (4) pemanjangan primer (extension) dan (5) pemantapan (termination).



(postextension). Tahap (2) sampai dengan (4) merupakan tahapan berulang (siklus), di mana pada setiap siklus terjadi duplikasi jumlah DNA. (Yusuf ZK, 2010)

### II.6.1.1 Cara kerja

Ada tiga tahapan penting dalam proses PCR yang selalu terulang dalam 30- 40 siklus dan berlangsung dengan cepat :

1. Denaturasi. Di dalam proses PCR, denaturasi awal dilakukan sebelum enzim taq polimerase ditambahkan ke dalam tabung reaksi. Denaturasi DNA merupakan proses pembukaan DNA untai ganda menjadi DNA untai tunggal. Ini biasanya berlangsung sekitar 3 menit, untuk meyakinkan bahwa molekul DNA terdenaturasi menjadi DNA untai tunggal. Denaturasi yang tidak lengkap mengakibatkan DNA mengalami renaturasi (membentuk DNA untai ganda lagi) secara cepat, dan ini mengakibatkan gagalnya proses PCR. Adapun waktu denaturasi yang terlalu lama dapat mengurangi aktifitas enzim Taq polymerase. Aktifitas enzim tersebut mempunyai waktu paruh lebih dari 2 jam, 40 menit, 5 menit masing-masing pada suhu 92,5; 95 dan 97,5oC.

2. Annealing (penempelan primer). Kriteria yang umum digunakan untuk merancang primer yang baik adalah bahwa primer sebaiknya berukuran 18-25 basa, mengandung 50 – 60 % G+C dan untuk kedua primer tersebut sebaiknya sama. Sekuens DNA dalam masing-masing primer itu sendiri sebaiknya tidak saling berkomplemen, karena hal ini akan



mengakibatkan terbentuknya struktur sekunder pada primer tersebut dan mengurangi efisiensi PCR. Waktu annealing yang biasa digunakan dalam PCR adalah 30 – 45 detik. Semakin panjang ukuran primer, semakin tinggi temperaturnya. Kisaran temperatur penempelan yang digunakan adalah antara 36oC sampai dengan 72oC, namun suhu yang biasa dilakukan itu adalah antara 50 – 60oC.

3.Pemanjangan Primer (Extention). Selama tahap ini Taq polymerase memulai aktivitasnya memperpanjang DNA primer dari ujung 3'. Kecepatan penyusunan nukleotida oleh enzim tersebut pada suhu 72oC diperkirakan 35 – 100 nukleotida/detik, bergantung pada buffer, pH, konsentrasi garam dan molekul DNA target. Dengan demikian untuk produk PCR dengan panjang 2000 pasang basa, waktu 1 menit sudah lebih dari cukup untuk tahap perpanjangan primer ini. Biasanya di akhir siklus PCR waktu yang digunakan untuk tahap ini diperpanjang sampai 5 menit sehingga seluruh produk PCR diharapkan terbentuk DNA untai ganda. (Yusuf ZK, 2010)

### II.6.1.2 Jenis PCR

Teknik PCR dapat dimodifikasi ke dalam beberapa jenis diantaranya:

1. Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP); metode ini digunakan untuk membedakan organisme berdasarkan analisis model derifat dari perbedaan DNA.

se-PCR, metode ini digunakan ketika hanya satu sekuen internal diketahui. Template didigesti dengan enzim restriksi yang memotong



bagian luar daerah yang akan diamplifikasi, fragmen restriksi yang dihasilkan ditempelkan dengan ligasi dan diamplifikasi dengan menggunakan sekuen primer yang memiliki titik ujung yang memiliki jarak yang jauh satu sama lain dengan segmen eksternal yang telah tergabung. Metode ini khusus digunakan untuk mengidentifikasi "sekuen antara" dari beragam gen.

3. Nested-PCR, proses ini memungkinkan untuk mengurangi kontaminasi pada produk selama amplifikasi dari penyatuan primer yang tidak diperlukan. Dua set primer digunakan untuk mendukung metode ini, set kedua mengamplifikasi target kedua selama proses pertama berlangsung. Sekuens DNA target dari satu set primer yang disebut primer inner disimpan di antara sekuens target set kedua dari primer yang disebut sebagai outer primer. Pada prakteknya, reaksi pertama dari PCR menggunakan outer primer, lalu reaksi PCR kedua dilakukan dengan inner primer atau nested primer menggunakan hasil dari produk reaksi yang pertama sebagai target amplifikasi. Nested primer akan menyatu dengan produk PCR yang pertama dan menghasilkan produk yang lebih pendek daripada produk yang pertama.

4. Quantitative-PCR; digunakan untuk pengukuran berulang dari hasil produk PCR. Metode ini secara tidak langsung digunakan untuk mengukur

s, dimulai dari jumlah DNA, cDNA, atau RNA. Hasil dari metode ini menampilkan copy dari sampel 5. Reverse Transcriptase (RT-PCR); ini digunakan untuk amplifikasi, isolasi atau identifikasi sekuen dari



sel atau jaringan RNA. Metode ini dibantu oleh reverse transcriptase (mengubah RNA menjadi cDNA), mencakup pemetaan, menggambarkan kapan dan dimana gen diekspresikan. 6. Random Amplified Polymorphic DNA ( RAPD ) bertujuan untuk mendeteksi polimorfisme pada tingkat DNA. Metode ini dikembangkan oleh Welsh and Mc Clelland (1990) dengan cara mengkombinasikan teknik PCR menggunakan primer – primer dengan sequens acak untuk keperluan amplifikasi lokus acak dari genom. (Yusuf ZK, 2010, Kadri K, 2019)

Perluasan pendekatan genotipe untuk semua organisme hidup telah maju secara signifikan dalam rekonstruksi sejarah kehidupan. Dengan demikian, PCR merupakan tahapan kunci di dua tingkat. Yang pertama menyangkut isolasi gen homolog pada beberapa spesies dan karakterisasinya. Kedua adalah produksi DNA genom total untuk sekuensing genom dan analisis . (Kadri K, 2019)

