

**HUBUNGAN ANTARA RESISTENSI INSULIN DAN KADAR
HEPSIDIN TERHADAP FENOTIPE SINDROM OVARIUM
POLIKISTIK (SOPK)**

**CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND
HEPCIDIN LEVELS TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
PHENOTYPE**

BRILIAN SEGALA PUTRA



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**HUBUNGAN ANTARA RESISTENSI INSULIN DAN KADAR
HEPSIDIN TERHADAP FENOTIPE SINDROM OVARIUM
POLIKISTIK (SOPK)**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan Oleh

BRILIAN SEGALA PUTRA

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RESISTENSI INSULIN DAN KADAR
HEPSIDIN TERHADAP FENOTIPE SINDROM OVARIUM
POLIKISTIK (SOPK)**

Disusun dan diajukan oleh:

BRILIAN SEGALA PUTRA

Nomor pokok: C055191006

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri
dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

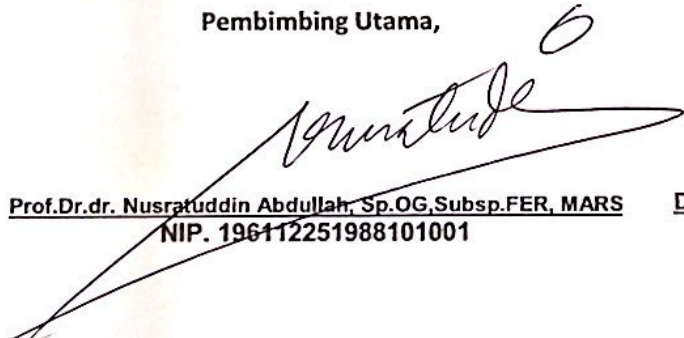
Pada tanggal 22 September 2022


Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


Pembimbing Pendamping,


Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG, Subsp. FER, MARS
NIP. 196112251988101001


Dr. dr. Fatmawaty Madya, Sp. OG, Subsp. FER
NIP. 196607191997032003

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 197406242006041009


Prof. Dr. dr. Haerah Rasid, M. Kes, Sp. GK(K), Sp. PD(K)
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Brilian Segala Putra

No. Pokok : C055191006

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2023

Yang menyatakan,



Brilian Segala Putra

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai *Hubungann Antara Resistensi Insulin dan Kadar Hepsidin terhadap Fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)* yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Fatmawaty Madya, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG(K)** dan **dr. Lenny Lisal, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Imam A. Farid, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Nur Rakhmah, Sp.OG(K), M.Kes** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2019 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis **Godfried Anggau** dan **Devi Asteria** serta kedua mertua **Abraham Tangke** dan **Jeanny Patanggu**, istri tercinta **Oktaviana Niken** serta anak-anak **Faith Alexa Theona** dan **Filbert Alexander Theodoritz** yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Kakak dan adik kandung penulis serta saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Agustus 2022


Brilian S. Putra

ABSTRAK

BRILIAN SEGALA PUTRA. Hubungan Antara Resistensi Insulin dan Kadar Hepsidin Terhadap Fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (**dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah, Fatmawati Madya, St. Nur Asni, Andi Mardiah Tahir, Lenny Lisal**)

Pendahuluan : Resistensi Insulin menyebabkan perubahan kadar hepsidin begitu juga sebaliknya, hal ini mempengaruhi manifestasi klinik dari Sindroma Ovarium Polikistik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara resistensi insulin dan kadar hepsidin terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik.

Tujuan : Mengetahui hubungan antara Resistensi Insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik

Metode : Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dan dilakukan di beberapa rumah sakit pendidikan di Makassar, Indonesia. Kami memasukkan pasien yang didiagnosis dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) berusia 18-40 tahun. Resistensi Insulin diperiksa menggunakan metode HOMA-IR dan kadar hepsidin diperiksa menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada semua subjek yang memenuhi syarat. Hasil yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik.

Hasil : Sebanyak 52 pasien SOPK dilibatkan dalam penelitian ini, 40 pasien dengan resistensi insulin dan 12 pasien tanpa resistensi insulin. Setelah memeriksa kadar hepsidin serum, kami tidak menemukan perbedaan resistensi insulin diantara keempat fenotipe SOPK ($p>0,05$), namun terdapat perbedaan kadar hepsidin SOPK fenotipe A dengan fenotipe C ($p<0,05$). Kami juga menemukan korelasi negatif yang sedang antara kadar hepsidin serum dengan *homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) ($r=-0,419$; $p<0,05$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan yaitu semakin tinggi resistensi insulin, semakin rendah kadar hepsidin serum. Dan tidak terdapat perbedaan resistensi insulin pada SOPK diantara keempat fenotipe namun terdapat perbedaan kadar hepsidin serum yang lebih tinggi pada SOPK fenotipe A dibanding SOPK fenotipe C

Kata kunci: sindrom ovarium polikistik, hepsidin, resistensi insulin, HOMA-IR.

ABSTRACT

BRILIAN SEGALA PUTRA. *Correlation Between Insulin Resistance and Hepcidin Level and Polycystic Ovarian Syndrome Phenotype* (supervised by Nusratuddin Abdullah, Fatmawati Madya, St. Nur Asni, Andi Mardiah Tahir, and Lenny Lisal)

This study aims to find out the correlation between insulin resistance and serum hepcidin level and the phenotype of Polycystic Ovarian Syndrome. This study used cross sectional method conducted at several educational hospitals in Makassar, Indonesia from July 2020 to July 2021. The study subjects were PCOS patients aged 18-40 years. The sample was selected using consecutive sampling technique consisting of 52 people who met the inclusion criteria. Insulin resistance was examined using the HOMA-IR method and hepcidin level was examined using ELISA method. The results show 40 patients with insulin resistance and 12 ones without insulin resistance. There is no difference in HOMA-IR level among the four PCOS phenotypes ($p > 0.05$), but there is a significant difference in hepcidin level among the four phenotypes ($p < 0.05$). The post hoc test shows a difference between phenotype A and phenotype C ($p < 0.05$). A negative correlation is found between serum hepcidin levels and HOMA-IR in all four phenotypes ($r = -0.419$; $p < 0.05$). In conclusion, there is a correlation in which the higher the insulin resistance is, the lower the hepcidin level is. There are no differences in insulin resistance in PCOS among the four phenotypes, but there are significant differences in serum hepcidin level in the four PCOS phenotypes.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, hepcidin, insulin resistance



DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Hipotesis Penelitian.....	5
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.4.1 Tujuan Umum.....	5
1.4.2 Tujuan Khusus	5
1.5 Manfaat Penelitian	6
1.5.1 Manfaat Akademik	6
1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)	7
2.2 Penegakan Diagnosa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)	10
2.2.1 Anamnesis	10
2.2.2 Pemeriksaan Fisik.....	10
2.2.3 Pemeriksaan laboratorium	11
2.2.4 Fenotipe SOPK	13
2.3 Manifestasi klinik	15
2.3.1 Gangguan Menstruasi	15
2.3.2 Hiperandrogenisme	16
2.3.3 Infertilitas	19
2.3.4 Obesitas dan Sindrom Metabolik	21
2.3.5 Akantosis Nigrikans.....	22
2.3.6 Resistensi Insulin (IR).....	23
2.4 Hepsidin.....	26
2.5 Homeostatic model assessment Insulin Resitance (HOMA IR). 30	

2.6	Hubungan Hepisidin, Resistensi Insulin dan Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)	32
2.7	Kerangka Teori	35
2.8	Kerangka Konsep	36
BAB III METODE PENELITIAN		37
3.1	Desain Penelitian	37
3.2	Waktu dan Tempat	37
3.3	Populasi Penelitian	37
3.4	Sampel Penelitian	37
3.5	Cara Pengambilan Sampel	38
3.6	Perkiraan Besar Sampel	38
3.7	Kriteria Inklusi	39
3.8	Kriteria Eksklusi	39
3.9	Cara Pengumpulan Data	40
	3.9.1 Pengumpulan Data	40
	3.9.2 Alat dan Bahan	40
	3.9.3 Prosedur Penelitian	41
3.10	Analisis Data	42
3.11	Definisi Operasional	45
3.12	Alur Penelitian	51
3.13	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	52
BAB IV HASIL PENELITIAN		54
4.1.	Karakteristik sampel penelitian.	55
BAB V PEMBAHASAN		67
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN		82
6.1.	Simpulan	82
6.2.	Saran	82

DAFTAR TABEL

Tabel 4. 1. Karakteristik sampel penelitian	55
Tabel 4. 2. Perbedaan karakteristik subjek penelitian menurut status Resistensi Insulin.....	57
Tabel 4. 3. Perbedaan karakteristik subjek penelitian menurut status hepsidin.....	60
Tabel 4. 4. Gambaran skor HOMA-IR berdasarkan jenis Fenotipe SOPK	63
Tabel 4. 5. Perbandingan kadar Hepsidin diantara Fenotipe SOPK ..	64
Tabel 4. 6. Analisis Korelasi antara kadar Hepsidin dengan resistensi insulin (HOMA-IR).....	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Gambaran SOPK pada pencitraan dengan ultrasonografi. (Hestiantoro, 2016)	15
Gambar 2. Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. Skor ≥ 8 - ≤ 15: hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor ≥ 26 hirsutisme berat. (Lucidi, 2019b)	18
Gambar 3. Hubungan Hepsidin, resistensi insulin, dan kadar iron terhadap SOPK.(Escobar-Morreale, 2012)	34
Gambar 4.1. Scatter Plot sebaran data kadar HOMA-IR dan Hepsidin.	66

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	91
Lampiran 2	93
Lampiran 3	95
Lampiran 4	97
Lampiran 5	98

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
AMH	<i>Anti Mullerian Hormone</i>
AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
ARC	<i>Arcuate Nucleus</i>
ASRM	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone-sulfate
DM	Diabetes Melitus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESHRE	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FAI	<i>Free Androgen Index</i>
FPN1	Ferroportin 1
FSH	<i>Follice Stimulating Hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotrophine Releasing Hormone</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance</i>
IR	<i>Insulin Resistance</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor 1</i>
IGFBP-1	<i>Insulin-like growth factor binding proteins 1</i>
IL-6	<i>Interleukin 6</i>
IMT	Indeks Massa Tubuh

IRS	<i>Insulin Resistance Substrat</i>
JAK/STAT	<i>Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
JNK	Jun-N-terminal kinase
LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
mFG	<i>Modified Ferriman-Gallwey</i>
mRNA	Messenger RNA
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa-B</i>
OXPHOS	<i>Mitochondrial Oxidative Phosphorylation System</i>
PCOM	<i>Polycystic Ovary Morphology</i>
PVH	<i>Paraventricular Hypothalamus</i>
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
Shep	Serum Hhepcidin
SOPK	Sindrom Ovarium Polikistik
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
USG	Ultrasonografi
VMH	<i>Ventromedial Hypothalamus</i>
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan sindrom kelainan endokrin dan metabolik pada perempuan yang menyebabkan adanya gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, dan obesitas, dan merupakan gangguan endokrin paling umum perempuan usia reproduktif dengan prevalensi 5-10%. Sindrom ini muncul antara usia 12 sampai dengan 45 tahun. Kondisi SOPK sering dihubungkan dengan adanya infertilitas, abortus spontan rekuren, hiperlipidemia, DM tipe, hipertensi, aterosklerosis, serta hiperplasia endometrium. Menurut kriteria Rotterdam dan *Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS Society) terdapat 4 fenotipe klinis PCOS, yaitu tipe A (Gangguan Ovulasi, hiperandrogenisme, dan gambaran PCO), tipe B (hiperandrogenisme dan Gangguan Ovulasi), tipe C (Gangguan Ovulasi dan gambaran PCO), serta tipe D (Hiperandrogenisme dan gambaran PCO). (Kabel, 2016; McCartney and Marshall, 2016; O'Reilly et al., 2014; Rosa Maciel, 2013; Shariat et al., 2018)

Prevalensi resistensi insulin pada penderita SOPK berkisar antar 50-80%, dimana resistensi Insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia kompensata memegang peranan penting dalam patogenesis SOPK pada perannya dalam menyebabkan hiperandrogenisme yang memiliki efek pada kelenjar pituitari, ovarium, hepar dan adrenal. Insulin akan

mengaktifasi jalur fosforilasi serin yang dapat meningkatkan aktivitas P450c17 pada ovarium dan adrenal yang akan menstimulasi sintesis androgen, dimana tingginya kadar androgen akan mengganggu sistem aromatase di dalam sel granulosa sehingga memicu terjadinya atresia folikel lebih dini. Demikian pula, insulin meningkatkan sekresi androgen ginjal sebagai respon terhadap stimulasi hormon adrenokortikotropik, menurunkan kadar serum protein pengikat hormon seks / *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), dan kemudian meningkatkan konsentrasi androgen bebas. Pada hepar hiperinsulinemia akan menghambat sekresi hepar dalam menghasilkan *Insulin like Growth Factor Binding Protein-I* (IGFBP-I) dan meningkatkan *Insulin like Growth Factor-I* (IGF-I). Kelebihan insulin akan diikat oleh IGF-I yang bekerja pada sel teka untuk meningkatkan kadar LH. Selain resistensi insulin, hepsidin juga dikatakan memiliki peranan terhadap patogenesis SOPK, dimana resistensi insulin juga turut berperan dalam sintesis hepsidin yang merupakan hormon regulator kadar zat besi dalam tubuh, dan memiliki efek bakterisidal. Hepsidin disintesis dalam jumlah yang besar di dalam hepatosit oleh gen *Hepcidin Antimicrobial Peptide* (HAMP) yang memberikan kode untuk prekursor hepsidin. Aktivitas hepsidin bergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin (FPN1), yang akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin, dengan cara ini hepsidin mengatur homeostasis zat besi dalam tubuh. Pada SOPK terbukti bahwa cadangan

serum besi dalam tubuh meningkat. Beberapa literatur mengatakan bahwa sirkulasi hepsidin rendah pada pasien SOPK. Hal ini dikaitkan melalui berbagai mekanisme, seperti melalui mekanisme resistensi insulin, metabolisme zat besi dan kelebihan hormon androgen. Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan absorpsi zat besi yang diduga mempengaruhi ekspresi mRNA hepsidin pada hepar dan menyebabkan kegagalan dalam sintesis prohepsidin, resistensi insulin juga akan meningkatkan eritropoesis sehingga terjadi penurunan regulasi ekspresi hepsidin, sedangkan hiperandrogen menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum hepsidin dengan kadar testosteron bebas yang bersirkulasi. (Alebić et al., 2014; Azziz, 2007; Ehrmann, 2005; Escobar-Morreale, 2012; Kim et al., 2014; Lucidi, 2019a; Luque-Ramírez et al., 2011; Yeon Lee et al., 2010; Yildiz et al., 2003)

Beberapa penelitian yang dilakukan di luar negeri seperti penelitian *case-control* yang dilakukan oleh Rashidi dan kawan-kawan yang meneliti hubungan antara serum hepsidin dan resistensi insulin pada SOPK pada tahun 2018 pada 56 penderita SOPK dan kontrol sebanyak 41 subjek, menunjukkan adanya hubungan terbalik antara serum hepsidin dan resistensi insulin pada kedua kelompok yang bermakna secara statistik, dimana semakin rendah serum hepsidin dan semakin tinggi resistensi insulin maka risiko SOPK semakin meningkat. Penelitian lain yang dilakukan oleh Pluta dan kawan-kawan pada tahun 2018 yang meneliti korelasi antara serum hepsidin dan kemunculan resistensi insulin serta

hiperandrogenemia pasien SOPK yang dibagi menjadi lima kelompok menunjukkan adanya korelasi antara serum hepsidin dan serum androstenedion, namun tidak ada korelasi antara serum hepsidin dengan resistensi insulin. Vela dan kawan-kawan pada tahun 2017 meneliti koreksi insulin terhadap serum hepsidin, menunjukkan bahwa pemberian terapi insulin dapat digunakan sebagai metode novel untuk mengoreksi serum hepsidin. Penelitian yang dilakukan oleh Luque-Ramirez dan kawan-kawan pada tahun 2011 yang berjudul peranan sirkulasi hepsidin yang rendah terhadap kelebihan serum besi pada pasien SOPK pada 34 pasien SOPK dan 30 kontrol menunjukkan hasil bahwa serum hepsidin rendah pada subjek SOPK yang mungkin merupakan faktor yang berkontribusi pada tingginya serum ferritin pasien SOPK.(Hosseini Rashidi et al., 2017; Pluta et al., 2018; Vela et al., 2017)

Dari penjelasan diatas, maka terdapat hubungan yang sangat kompleks antara resistensi insulin, kadar serum hepsidin serta fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK), dimana regulasi hepsidin diatur langsung oleh insulin dan adanya resistensi insulin dapat memperparah manifestasi klinis dari SOPK. Belum banyak penelitian yang membahas mengenai hubungan antara keterkaitan resistensi insulin dan hepsidin terhadap fenotipe SOPK, apakah berpengaruh pada satu fenotipe ataukah tidak. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mencari keterkaitan antara resistensi insulin dan serum hepsidin terkait sindrom ovarium polikistik.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara resistensi insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)?

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara resistensi insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK). Semakin tinggi resistensi insulin (HOMA-IR) semakin rendah kadar hepsidin pada pasien Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara Resistensi Insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar HOMA-IR pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).
2. Mengukur kadar hepsidin serum pasien Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)
3. Mengetahui hubungan antara resistensi insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Akademik

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara kejadian resistensi insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).

1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan

Dapat digunakan untuk edukasi, promotif, preventif dan meningkatkan pemahaman untuk terapi yang lebih komprehensif pada pasien dengan Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan sindrom kelainan endokrinologi dan metabolik pada perempuan yang menyebabkan adanya gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, dan obesitas. Sindrom ovarium polikistik merupakan gangguan endokrinologi paling umum perempuan usia reproduktif dengan prevalensi 5-10%. (O'Reilly et al., 2014).

Sindrom ovarium polikistik untuk pertama kalinya dideskripsikan oleh Stein dan Leventhal sebagai sebuah sindrom oligo-amenore dan polikistik ovarium yang disertai dengan gejala hirsutisme, akne dan obesitas. (Azziz, 2007). Secara umum, definisi sindrom ovarium polikistik yang diterima secara luas adalah suatu kelainan pada perempuan yang ditandai dengan adanya hiperandrogenisme dengan anovulasi kronik yang saling berhubungan dan perlu dibedakan dengan penyakit lainnya yang memberikan gejala dan tanda yang mirip seperti hipotiroid, hiperplasia adrenal kongenital, sindrom Cushing, dan lain-lain. (Kabel, 2016; Zhang et al., 2019)

Sindrom ini muncul pada usia antara 12 sampai dengan 45 tahun (Kabel, 2016)._Kondisi lainnya yang dapat menyertai terjadinya sindrom ovarium polikistik secara bersamaan adalah hiperandrogenisme, hiperinsulinemia, dan intoleransi glukosa. Kondisi ini menyebabkan

terjadinya infertilitas, abortus spontan rekuren, hiperlipidemia, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, serta hiperplasia endometrium. (McCartney and Marshall, 2016)

Setelah beberapa kali mengalami revisi, diputuskan bahwa diagnosis SOPK harus didasarkan pada kriteria Rotterdam, yang meliputi dua dari tiga karakteristik berikut: oligomenore, hiperandrogenisme (klinis atau biokimia), dan ovarium polikistik pada USG setelah pengecualian dari endokrinopati lainnya. (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019)

Prevalensi SOPK tergantung pada pilihan kriteria diagnostik yang digunakan. Organisasi Kesehatan Dunia memperkirakan bahwa pilihan kriteria diagnostik yang digunakan mempengaruhi 116 juta wanita di seluruh dunia pada tahun 2010 (3,4% dari populasi). Satu studi prevalensi berbasis komunitas menggunakan kriteria Rotterdam menemukan bahwa sekitar 18% wanita menderita SOPK dan 70% dari mereka sebelumnya tidak terdiagnosis. Menurut kriteria Rotterdam dan *Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS Society) terdapat 4 fenotipe klinis PCOS, yaitu tipe A (oligomenore, hiperandrogenisme, dan PCO), tipe B (hiperandrogenisme dan oligomenore), tipe C (hiperandrogenisme dan PCO), serta tipe D (oligomenore dan PCO). (Kabel, 2016)

SOPK sering disertai dengan perkembangan folikel yang abnormal, obesitas, resistensi insulin (IR), hiperinsulinemia kompensasi, hiperandrogenisme, dan inflamasi ringan. Hiperandrogenisme ovarium, IR, hiperinsulinemia, dan perubahan sinyal endokrin folikel dapat mengganggu

aktivasi, kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan seleksi folikel pada wanita dengan SOPK. Efek ini mengakibatkan penumpukan folikel kecil di sekitar ovarium, morfologi polikistik, dan kerusakan pada pematangan folikel dan anovulasi. (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019)

Ovarium polikistik akibat perangsangan ovarium terus menerus untuk menghasilkan androgen dalam jumlah yang berlebihan, terutama testosteron, baik dengan pelepasan hormon luteinizing yang berlebihan oleh kelenjar hipofisis anterior, tingginya tingkat insulin dalam darah (hiperinsulinemia) pada wanita yang ovariumnya sensitif terhadap rangsangan ini atau berkurangnya kadar globulin pengikat hormon seks (SHBG) yang mengakibatkan peningkatan androgen bebas. (Kabel, 2016)

Pasien dengan SOPK memiliki pulsasi sekresi hormon GnRH yang lebih tinggi, yang pada gilirannya menghasilkan peningkatan rasio LH/FSH pada wanita dengan SOPK. Mayoritas pasien SOPK mengalami resistensi insulin dan/atau obesitas. Kadar insulin yang meningkat berkontribusi atau menyebabkan kelainan yang terlihat pada aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium yang menyebabkan SOPK. Hiperinsulinemia meningkatkan frekuensi pulsasi GnRH, dominasi LH dibanding FSH, peningkatan produksi androgen ovarium, penurunan maturasi folikel, dan penurunan ikatan SHBG. Semua faktor ini berkontribusi pada perkembangan SOPK. (Kabel, 2016)

Penyebab paling umum pasien dengan sindrom ini datang ke dokter ialah adanya gangguan pada siklus menstruasi (85-90% dengan

oligomenore dan 30-40% dengan amenore sekunder), infertilitas (90%-95%), serta kelainan lainnya seperti hirsutisme (70%) dan akne (15-30%). (Hestiantoro, 2016)

2.2 Penegakan Diagnosa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

2.2.1 Anamnesis

Anamnesis secara menyeluruh perlu dilakukan, khususnya untuk pola haid, obesitas, hirsutisme dan tidak adanya perkembangan payudara. Jika mengalami obesitas, waktu onset, perkembangan dan masalah harus dieksplorasi. Parameter gaya hidup seperti diet, olahraga, dan merokok perlu evaluasi, begitu pula usia onset dan perkembangan hirsutisme dan/atau jerawat. Setiap obat yang digunakan dan efeknya pada jerawat dan hirsutisme juga harus dipertimbangkan. Riwayat keluarga termasuk riwayat infertilitas, gangguan menstruasi, usia pubertas dan hirsutisme pada saudara perempuan. (Głuszek et al., 2012; Kabel, 2016)

2.2.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik perlu dilakukan secara menyeluruh, termasuk habitus tubuh secara umum, obesitas, indeks massa tubuh, tekanan darah, adanya jerawat, pola kebotakan pria dan bukti *acanthosis nigricans*. Tingkat keparahan dan distribusi hirsutisme harus dinilai secara klinis. Perempuan dengan SOPK dengan hiperandrogenisme yang jelas seperti klitoromegali, pendalaman suara atau bentuk tubuh maskulin harus diwaspadai

kemungkinan terjadinya virilisasi tumor adrenal / ovarium atau hiperplasia adrenal kongenital. (Azziz, 2007; Kabel, 2016)

2.2.3 Pemeriksaan laboratorium

- Wanita dengan oligomenore dan hirsutisme jangka panjang minimal dilakukan pengukuran kadar TSH, prolaktin, dan 17-HP yang bersirkulasi. Jika nilai ini normal, maka pasien diduga menderita SOPK. Kadar androgen dan ultrasonografi ovarium, meski memiliki nilai tertentu, tidak penting untuk menegakkan diagnosis SOPK. (Azziz, 2007)
- Wanita dengan oligomenore jangka panjang, tetapi tidak ada tanda yang jelas dari kelebihan androgen: dilakukan pemeriksaan kadar androgen yang bersirkulasi (umumnya testosteron total dan bebas [T], dan DHEAS) dan, jika meningkat, penilaian TSH, prolaktin, dan level 17-HP. Jika nilai terakhir ini normal, maka pasien dianggap menderita SOPK. Pada wanita ini, setidaknya menurut kriteria NIH 1990 dan AES 2006, penggunaan ultrasonografi ovarium tidak akan mengubah diagnosis. (Azziz, 2007)
- Wanita dengan hirsutisme tetapi jelas terlihat eumenore: dilakukan pemeriksaan konfirmasi ovulasi (paling sederhana dengan mengukur tingkat P4 pada fase luteal dari siklus menstruasi, yaitu hari ke 20-24 siklus) dalam satu atau dua siklus, disertai ultrasonografi ovarium. Jika pasien ditemukan mengalami anovulasi atau ovarium polikistik pada ultrasonografi, dilakukan pengukuran

kadar TSH, prolaktin, dan 17- HP. Jika nilai ini normal, maka pasien dianggap menderita SOPK. (Azziz, 2007)

Terdapat beberapa kondisi yang juga dapat menimbulkan oligo-anovulasi dan atau kadar androgen berlebihan seperti hiperplasia adrenal kongenital, tumor yang mensekresi androgen dan hiperprolaktinemia, SOPK ditegakkan apabila diagnosis lainnya telah disingkirkan. Sindrom ovarium polikistik bukan merupakan kondisi endokrin spesifik tetapi merupakan sekumpulan sindroma yang tampak dari beberapa tanda dan gejala. Tidak ada satu tanda, gejala atau pemeriksaan penunjang yang bersifat diagnostik pada sindrom ovarium polikistik.(McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019)

Diagnosis sindrom ovarium polikistik utamanya ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis. Gambaran klinis utama yang ditemukan adalah hiperandrogenisme dan gangguan menstruasi.(McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019)

Hiperandrogenisme didapatkan dari pemeriksaan klinis maupun laboratoris. Disfungsi ovarium terlihat dari adanya oligo-amenorea, meskipun terdapat 20-30% perempuan sindrom ovarium polikistik oligo-ovulatori dengan eumenorea. Gambaran ovarium polikistik diperoleh melalui temuan ultrasonografi.(McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019)

Dua prinsip utama penegakan diagnosis sindrom ovarium polikistik yakni (a) memastikan adanya tanda dan gejala klinik sindrom ovarium

polikistik dan (b) menyingkirkan kelainan kelebihan androgen atau disfungsi ovarium. Skema diagnostik bergantung pada kriteria yang digunakan dalam mendiagnosis sindrom ovarium polikistik, pada penelitian ini, digunakan kriteria ESHRE/ASRM Rotterdam 2003.(Zhang et al., 2019)

2.2.4 Fenotipe SOPK

Studi oleh Yildiz (2010) menunjukkan prevalensi SOPK menurut kriteria Rotterdam sebesar 19,9% dengan fenotipe terbanyak adalah fenotipe D (hiperandrogenisme dan gambaran morfologi ovarium polikistik), berbeda dengan yang disebutkan oleh Lizneva et al dan Guastella bahwa fenotipe A dan B merupakan yang paling sering ditemukan. Menurut studi oleh Guastella, fenotipe A dan B (SOPK klasik) adalah kelompok pasien dengan obesitas abdominal, peningkatan nilai androgen, nilai LH. Dan nisbah LH/FSH, serta peningkatan nilai insulin dan resistensi insulin. Sedangkan fenotipe C (SOPK ovulasi) merupakan bentuk ringan dari SOPK klasik, dan SOPK nonhiperandrogenik (fenotipe D) adalah kelompok dengan kelebihan androstenodion ringan namun tidak menunjukkan tanda hiperandrogenisme. Lizneva et al menambahkan kelompok fenotipe SOPK 'klasik', yaitu fenotipe A dan B, memiliki nilai AMH tertinggi, serta siklus menstruasi yang ireguler, dibandingkan dengan kelompok fenotipe lainnya, yaitu SOPK ovulasi (fenotipe C) dan SOPK nonhiperandrogenik (fenotipe D). (Lizneva et al., 2016; Yildiz et al., 2012)

Konsensus Rotterdam menyatakan bahwa perempuan dengan diagnosis sindrom ovarium polikistik harus memiliki 2 dari 3 kriteria berikut : (1) adanya oligo-anovulasi atau anovulasi kronik, (2) tanda klinis dan atau biokimia yang mengarah ke hiperandrogenisme, (3) ovarium polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi. (Zhang et al., 2019)

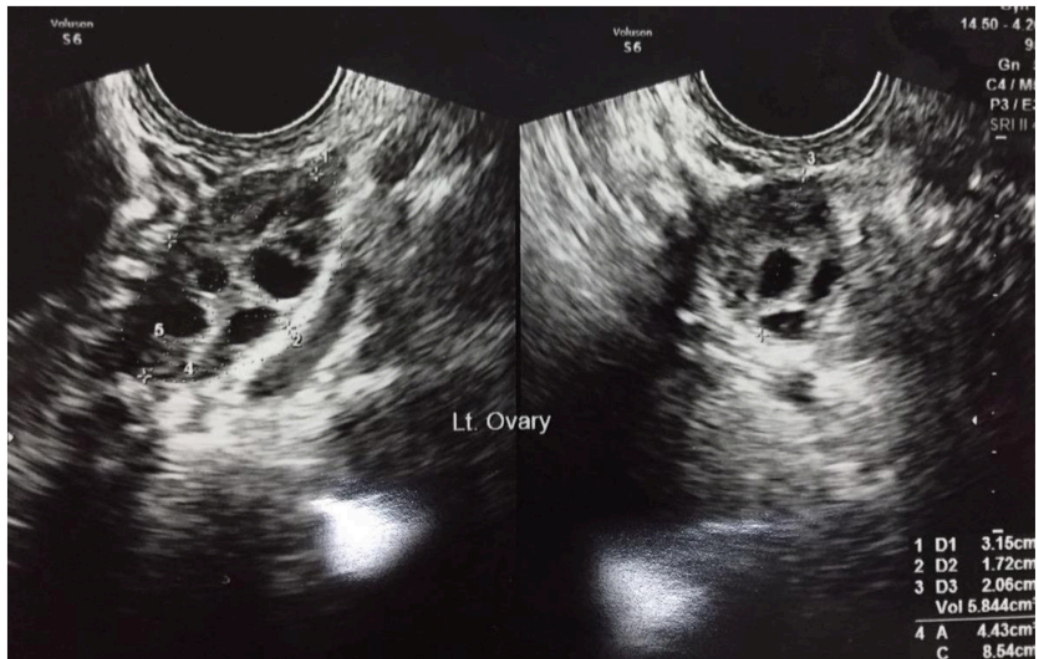
Sejumlah evaluasi terkait kriteria diagnosis SOPK dilakukan hingga pada tahun 2012 kemudian disimpulkan penegakkan diagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam ESHRE/ASRM 2003, dengan disertakan deskripsi fenotipe SOPK tersebut, yaitu sebagai berikut:

Tabel 1. Fenotipe SOPK berdasarkan Rotterdam ESHRE/ASRM 2003. (Hestiantoro, 2016)

Fenotipe	Gangguan ovulasi	Hiperandrogenisme	Gambaran morfologi ovarium polikistik
A	Ya	Ya	Ya
B	Ya	Ya	Tidak
C	Ya	Tidak	Ya
D	Tidak	Ya	Ya

Gambaran ovarium polikistik berdasarkan kriteria Rotterdam 2003 adalah ditemukannya folikel sejumlah 12 atau lebih dengan diameter 2 – 9 mm pada masing – masing ovarium dan/atau peningkatan volume ovarium (> 10cm³), contoh dari gambaran ovarium polikistik dapat dilihat pada gambar. Berbeda pada kelompok pasien yang mengonsumsi pil

kontrasepsi oral, untuk memenuhi definisi di atas hanya diperlukan satu ovarium.



Gambar 1. Gambaran SOPK pada pencitraan dengan ultrasonografi. (Hestiantoro, 2016)

2.3 Manifestasi klinik

2.3.1 Gangguan Menstruasi

Gangguan menstruasi merupakan salah satu manifestasi SOPK yang cukup sering, sekitar 60-85% perempuan dengan sindrom ovarium polikistik berobat ke dokter akibat adanya gangguan menstruasi. Onset gangguan menstruasi pada perempuan sindrom ovarium polikistik terjadi sejak premenarke, akan tetapi pada sebagian perempuan ini kondisi oligo/amenorea dapat diawali oleh siklus yang regular.(Azziz, 2007; Hestiantoro, 2016)

Gangguan menstruasi yang paling sering terjadi adalah oligomenorea (interval antar siklus menstruasi berkisar 35 hari- 6 bulan, siklus haid < 9 siklus per tahun) dan amenorea sekunder (tidak adanya menstruasi selama 6 bulan). Polimenorea (siklus regular dengan interval 25 hari) hanya terjadi pada 2% perempuan sindrom ovarium polikistik. (Azziz, 2007; Hestiantoro, 2016)

Kondisi eumonorea dialami oleh 20-30% sindrom ovarium polikistik dengan oligo-ovulatori. Pada kondisi ini, perlu dilakukan penilaian ovulasi jika ditemukan adanya tanda dan gejala yang mencirikan sindrom ovarium polikistik. (Azziz, 2007; Hestiantoro, 2016)

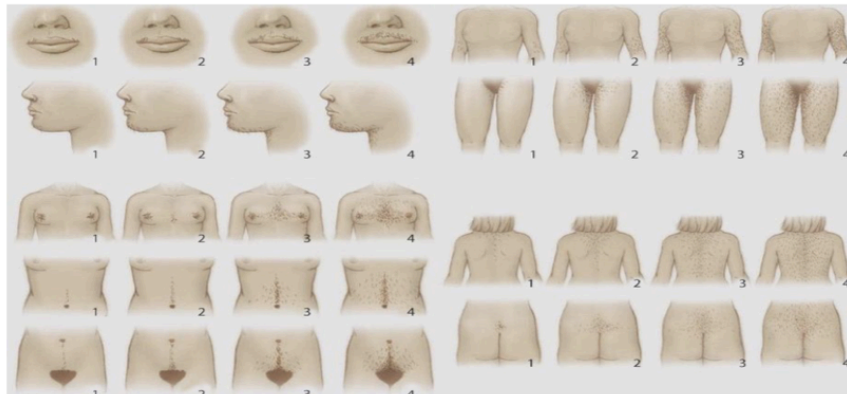
2.3.2 Hiperandrogenisme

Hiperandrogenisme memberi manifestasi klinis penyebaran rambut tubuh selayaknya pria. Rambut umumnya terlihat pada atas bibir, dagu, sekitar puting, serta linea alba abdomen bawah. Pada beberapa pasien timbul jerawat dan alopesia androgenik. (O'Reilly et al., 2014)

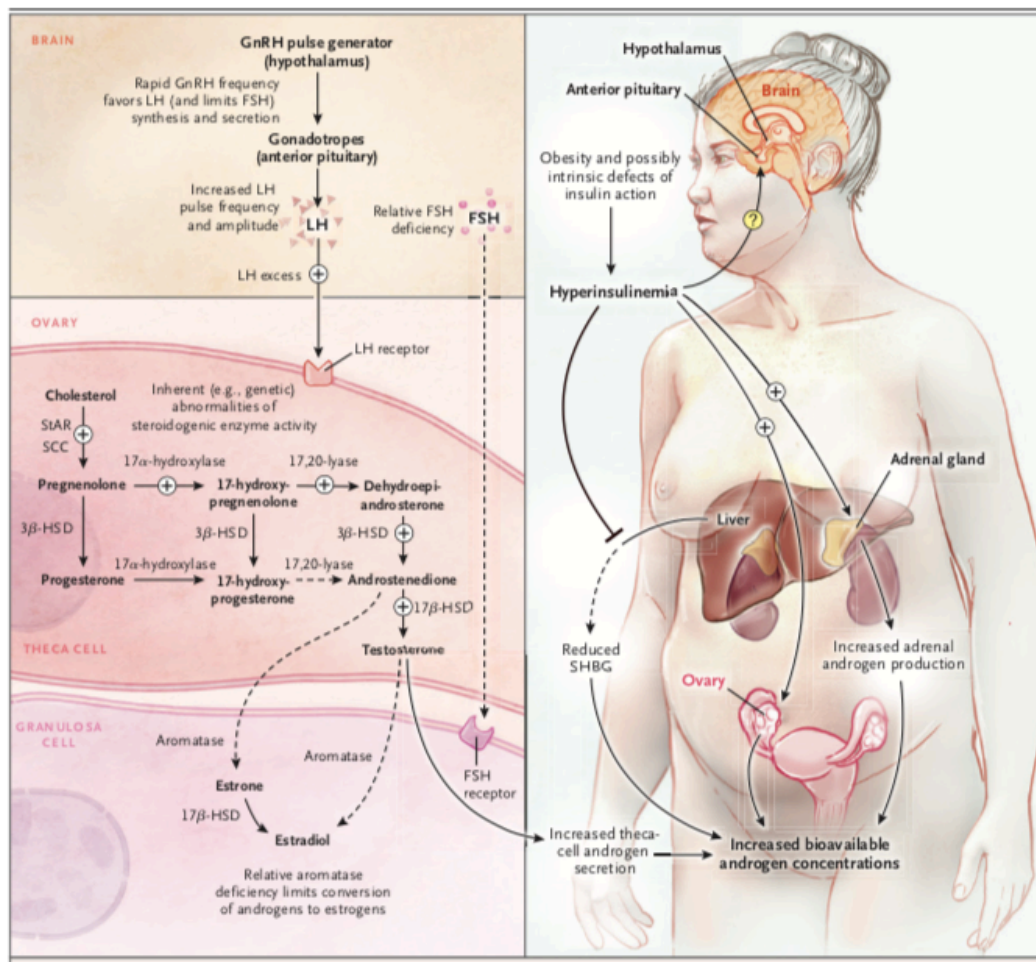
Hiperandrogenisme pada SOPK dinilai secara klinis maupun biokimiawi. Penilaian hiperandrogenisme secara klinis termasuk hirsutisme, alopesia androgenik, akne, dan gejala lainnya, namun penilaian terutama diperoleh dari hirsutisme. Secara biokimia, hiperandrogenisme dilihat dari peningkatan di sirkulasi kadar androgen, terutama testosteron, serta androgen lainnya yaitu androstenedion, DHEA, dan DHEA – S. Testosteron bebas (free testosterone) atau free androgen index - FAI) merupakan androgen yang lebih sering digunakan dalam diagnosis

hiperandrogenisme. Nilai FAI dihitung dari total testosteron dalam nmol/L dibagi dengan kadar SHBG dalam nmol/L x 100, dan dikatakan masuk dalam kriteria SOPK jika nilai FAI > 5%. Pada studi yang dilakukan terhadap 1700 pasien SOPK didapat adanya peningkatan total hormon testosteron dalam serum pada sepertiga pasien.¹⁷ Berdasarkan sejumlah studi diketahui bahwa pemeriksaan testosteron bebas lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan testosteron total untuk menegakkan adanya hiperandrogenisme. Adapun pemeriksaan lainnya seperti androstenedion masih perlu dilakukannya sejumlah penelitian yang mendukung, sedangkan DHEA dan DHEA – S belum dapat dijadikan metode pemeriksaan yang efektif karena nilai titik potong nya yang berkaitan dengan usia, serta berdasarkan suatu studi dilaporkan hanya 10% perempuan dengan SOPK yang mengalami peningkatan nilai DHEA – S. (Hestiantoro, 2016)

Sindrom ovarium polikistik ditemukan pada 85-95% pasien dengan hirsutisme yang nyata (skor modified Ferriman-Gallwey [mFG] 6-8). Skor mFG menilai 9 area tubuh dengan rentang skor 0 (tidak ditemukan rambut) sampai 4 (virilisasi nyata). Area tubuh yang dinilai meliputi bibir atas, dagu, dada, abdomen atas dan bawah, paha, punggung atas dan bawah, lengan atas, serta bokong. Skor 44 adalah nilai maksimal mFG. Skor 8 atau lebih adalah menunjukkan adanya kondisi abnormal.



Gambar 2. Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. Skor ≥ 8 - ≤ 15 : hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor ≥ 26 hirsutisme berat. (Lucidi, 2019b)



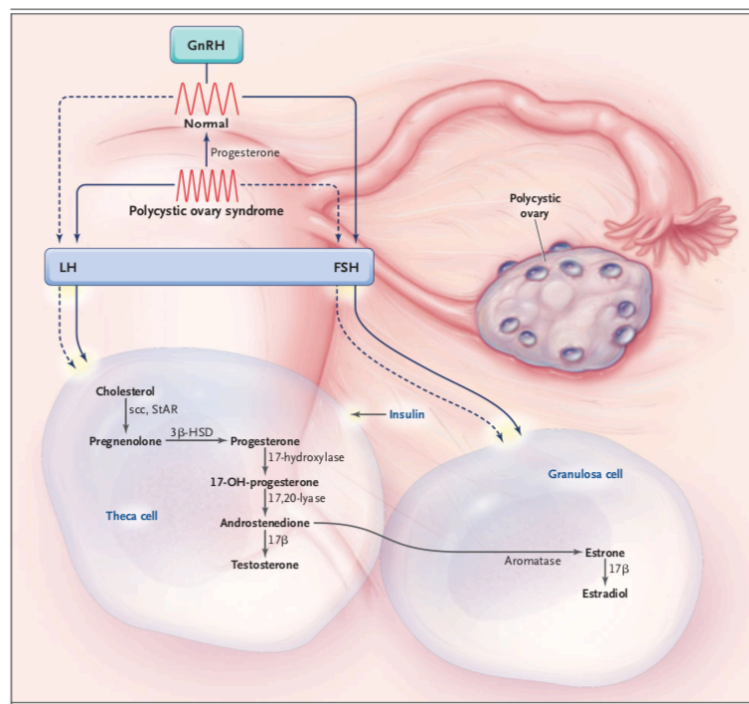
Gambar 3. Patofisiologi yang mendasari hiperandrogenisme pada SOPK (McCartney and Marshall, 2016)

2.3.3 Infertilitas

Menurut WHO, infertilitas didefinisikan sebagai tidak adanya kehamilan setelah satu tahun melakukan hubungan seksual secara teratur, tanpa menggunakan metode kontrasepsi apa pun. Penyebab utama infertilitas pada pasien SOPK terjadi akibat anovulasi kronik. SOPK ditandai dengan anovulasi akibat kegagalan perkembangan folikel, ditandai dengan ukuran folikel yang berukuran kurang dari 10 mm pada pencitraan ultrasonografi. Manifestasi klinis, termasuk infertilitas, berhubungan dengan hipersekresi LH (70%) yang terdapat pada wanita dengan hiperandrogenisme anovulatori, (peningkatan rasio LH / FSH dan peningkatan produksi androgen ovarium yang tinggi). Sebagian besar siklus bersifat anovulasi, sehingga penting untuk menginduksi ovulasi. (Barbosa et al., 2016)

Peningkatan biosintesis androgen ovarium pada sindrom ovarium polikistik diakibatkan oleh kelainan pada semua tingkat hipotalamus-hipofisis-ovarium. Peningkatan frekuensi denyut hormon luteinizing (LH) pada sindrom ovarium polikistik tampaknya diakibatkan oleh peningkatan frekuensi denyut hormon gonadotropin hipotalamus (GnRH). Yang terakhir ini dapat disebabkan oleh kelainan intrinsik pada generator denyut GnRH hipotalamus, yang menyebabkan produksi hormon luteinizing meningkat dibandingkan FSH pada pasien dengan SOPK. Dengan mekanisme apapun, peningkatan relatif LH oleh hipofisis menyebabkan peningkatan produksi androgen oleh sel teka ovarium. Pada sel teka terjadi peningkatan

produksi androstenedion, yang kemudian diubah oleh 17 β -hidroksisteroid dehidrogenase (17 β) untuk membentuk testosteron atau diaromatisasi oleh enzim aromatase untuk membentuk estron. Di dalam sel granulosa, estron kemudian diubah menjadi estradiol oleh 17 β . Banyak faktor autokrin, parakrin, dan endokrin memodulasi efek hormon luteinisasi dan insulin pada produksi androgen sel teka; insulin bekerja secara sinergis dengan hormon luteinizing untuk meningkatkan produksi androgen. Insulin juga menghambat sintesis globulin pengikat hormon seks di hati, protein penting dalam sirkulasi yang mengikat testosteron dan dengan demikian meningkatkan proporsi testosteron yang bersirkulasi dalam keadaan tak terikat, tersedia secara biologis, atau "bebas". (Alsadi, 2014; Ehrmann, 2005)



Gambar 4. Patofisiologi terjadinya anovulasi pada SOPK (Ehrmann, 2005)

Wanita dengan SOPK memiliki risiko anovulasi dan infertilitas yang lebih besar. Dosis progesteron mungkin berguna sebagai tes skrining tambahan. Juga dianjurkan untuk menyingkirkan penyebab infertilitas lain selain anovulasi, pada pasangan di mana wanita tersebut menderita SOPK. Diagnosis SOPK sangat penting, karena mengidentifikasi risiko metabolik, potensi risiko kardiovaskular dan terutama karena diagnosis tersebut mengganggu langsung status kesuburan pasien tersebut. (Alsadi, 2014; Ehrmann, 2005)

2.3.4 Obesitas dan Sindrom Metabolik

Mayoritas wanita dengan SOPK mengalami kelebihan berat badan, obesitas, atau obesitas tipe abdominal. Obesitas, terutama tipe abdominal, merupakan prediktor klinis berkembangnya penyakit metabolik yang dapat dideteksi pada tahap awal SOPK dan, terkadang, bahkan mendahului perkembangannya. Obesitas dapat memperburuk perkembangan berbagai disfungsi terkait SOPK, seperti anovulasi, hiperandrogenisme, IR, dan inflamasi. Perkembangan disfungsi ini kemudian meningkatkan adipogenesis dan menurunkan lipolisis. Perubahan interaksi lemak-ovarium, memiliki efek buruk pada perkembangan folikel dan dapat merusak oosit. Obesitas dapat memperburuk IR dan inflamasi melalui sekresi beberapa adipokin inflamasi, menyebabkan sel teka lebih sensitif terhadap stimulasi hormon luteinizing (LH), dan meningkatkan produksi androgen ovarium. Hal ini yang menyebabkan wanita obesitas dengan

SOPK memiliki fenotipe yang lebih parah, menstruasi tidak teratur, infertilitas, aborsi, intoleransi glukosa, dan sindrom metabolik dibandingkan wanita non-obesitas dengan SOPK.(Barbosa et al., 2016)

2.3.5 Akantosis Nigrikans

Akantosis nigrikans merupakan salah satu manifestasi klinis yang cukup khas pada SOPK, ditandai dengan adanya pelat berwarna coklat dan beludru dengan aksentuasi di alur kulit. Dermatopatologi paling sering diamati di leher dan daerah intertriginous seperti ketiak, selangkangan dan dilaporkan pada 5% pasien SOPK. Meskipun terkait dengan obesitas, SOPK dan diabetes, dapat ditemukan pada penyakit genetik, reaksi obat (asam nikotinat), dan keganasan. Kehadiran Akantosis nigrikans menunjukkan tes toleransi glukosa. Jika parah, ekstensif dan progresif, dapat dikaitkan dengan keganasan.(Barbosa et al., 2016)



Gambar 5. Akantosis Nigrikans pada daerah leher (Hestiantoro, 2016)

2.3.6 Resistensi Insulin (IR)

Etiologi SOPK masih belum diketahui dan menjadi sumber spekulasi dan penelitian. Waktu dan teknologi telah mengalihkan fokus dari ovarium sebagai penyebab utama dengan keterlibatan aksis hipotalamus-hipofisis dan saat ini pada beberapa defek utama dalam kerja insulin, sebagai pemicu utama SOPK. (Azziz, 2007)

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia merupakan salah satu faktor kunci patogenesis gangguan ovulasi dan hiperandrogenisme pada SOPK. Resistensi insulin didefinisikan sebagai gangguan relatif dari efek insulin pada glukosa, protein, dan metabolisme lipid di jaringan target. IR adalah gangguan metabolisme penting yang terkait dengan SOPK, dan merupakan faktor risiko yang diketahui secara luas yang mempengaruhi fungsi reproduksi dan metabolisme pasien SOPK. (Kabel, 2016)

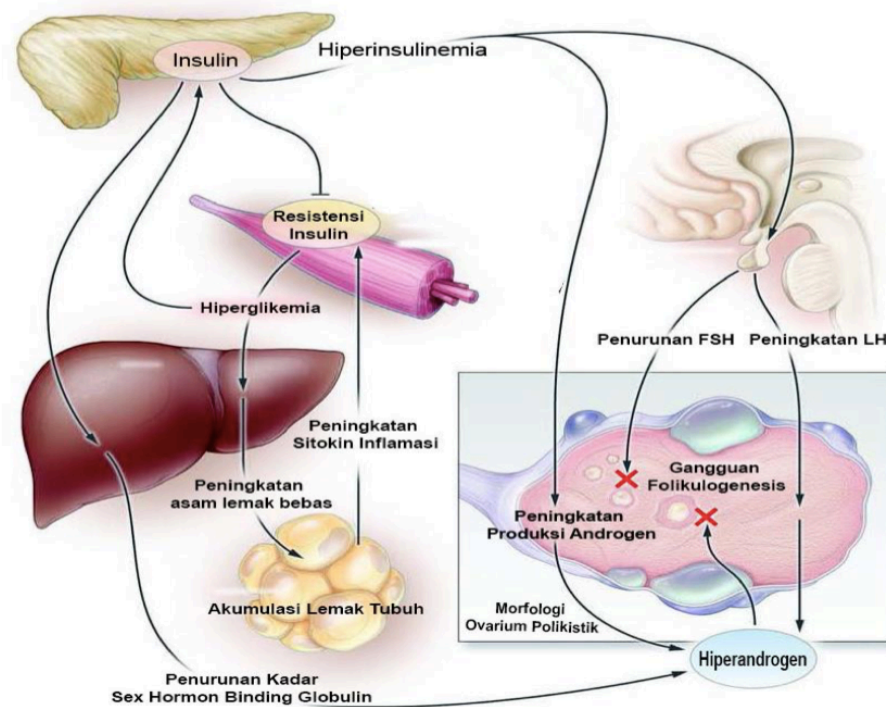
Resistensi Insulin merupakan faktor utama dari adipogenesis yang berlebihan pada SOPK dan merupakan ciri utama dari patofisiologi SOPK. Secara umum, 75% wanita kurus dan 95% wanita obesitas dengan SOPK menunjukkan IR disertai dengan gangguan metabolisme yang parah dan komplikasi tahap akhir. IR akan menimbulkan hiperinsulinemia kompensasi dapat menyebabkan hiperandrogenemia dengan bekerja pada kelenjar pituitari, ovarium, dan hepar. Sebuah studi in vitro menunjukkan bahwa insulin dapat merangsang sekresi androgen oleh sel teka, dan sekresi androgen sangat meningkat dalam sel teka dari wanita dengan SOPK. Insulin juga akan mengaktifasi jalur fosforilasi serin yang dapat

meningkatkan aktivitas P450c17 pada ovarium dan adrenal yang akan menstimulasi sintesis androgen. Demikian pula, insulin meningkatkan sekresi androgen ginjal sebagai respons terhadap stimulasi hormon adrenokortikotropik, menurunkan kadar serum protein pengikat hormon seks (SHBG), dan kemudian meningkatkan konsentrasi androgen bebas. Pada hepar hiperinsulinemia akan menghambat sekresi hepar dalam menghasilkan *Insulin like Growth Factor Binding Protein-I* (IGFBP-I) dan meningkatkan *Insulin like Growth Factor-I* (IGF-I). Kelebihan insulin akan diikat oleh IGF-I yang bekerja pada sel teka untuk meningkatkan kadar LH. Insulin juga akan mengaktifasi jalur fosforilasi serin yang dapat meningkatkan aktivitas P450c17 pada ovarium dan adrenal yang akan menstimulasi sintesis androgen. Tingginya kadar androgen akan mengganggu sistem aromatase di dalam sel granulosa sehingga memicu terjadinya atresia folikel lebih dini. Rangkaian proses ini kemudian menyebabkan terjadinya sindrom ovarium polikistik (SOPK). (Lucidi, 2019a)

Dengan demikian, IR dapat menyebabkan terjadinya hiperandrogenisme dari berbagai aspek pada pasien SOPK. Kelebihan androgen adalah mekanisme fisiologis dan patologis utama SOPK. Ini menyebabkan perubahan reproduksi, metabolisme, dan kosmetik yang berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dengan SOPK. (Kabel, 2016; Zhang et al., 2019)

Resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar androgen dan meningkatkan risiko gangguan metabolisme, penyakit kardiovaskular, dan

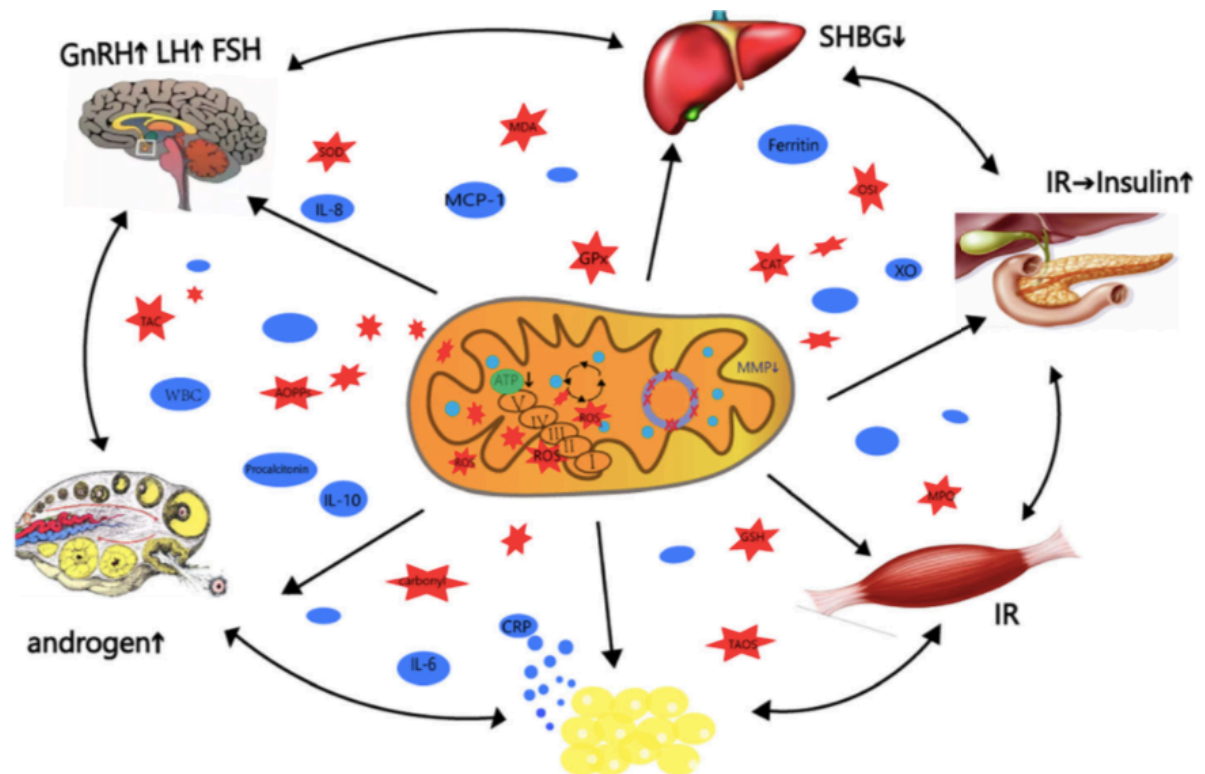
tumor. Hiperandrogenisme adalah kriteria diagnosis SOPK. Wanita dengan hiperandrogenisme ovarium fungsional memiliki tingkat sekresi insulin basal yang sangat tinggi dan insulin perangsang makanan yang melemah.



Gambar 6. Efek resistensi insulin terhadap patofisiologi terjadinya SOPK. (Hestiantoro, 2016)

Resistensi insulin dan hiperandrogenisme sangat erat kaitannya, dimana keduanya menyebabkan kerusakan fungsi mitokondria sel. Insulin adalah pengatur utama OXPHOS, dan sekresinya dapat secara langsung mempengaruhi fungsi mitokondria sel. Sebaliknya, mitokondria memainkan peran penting dalam fungsi normal insulin. Efektivitas insulin yang berkurang berasal dari peningkatan ROS, yang dapat menyebabkan aktivasi abnormal jalur pensinyalan serin / treonin kinase, seperti c-Jun N-

terminal kinase (JNK), faktor nuklir kappa-B (NF-kB), dan p38- mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan meningkatkan fosforilasi reseptor insulin dan protein insulin reseptor substrat (IRS)(Zhang et al., 2019)



Gambar 7. Kerusakan mitokondria yang turut berperan dalam patofisiologi terjadinya SPO. (Zhang et al., 2019)

2.4 Hepsidin

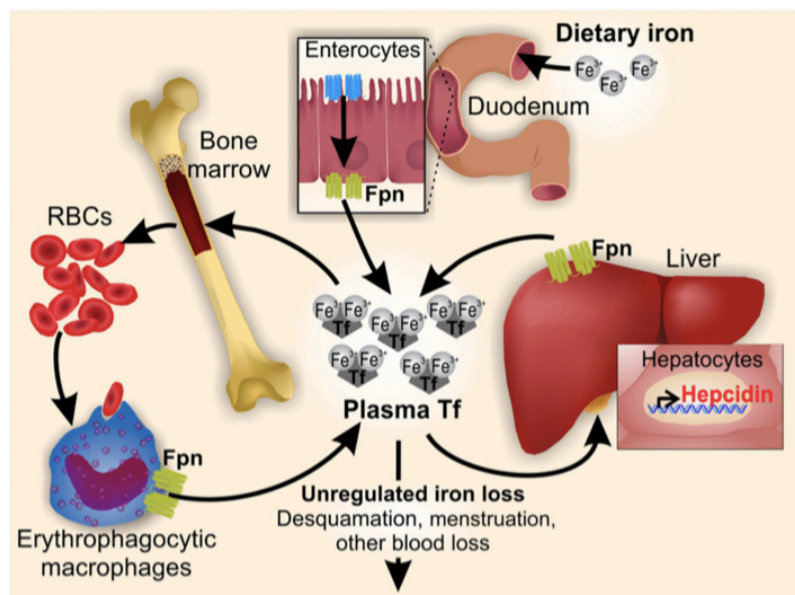
Hepsidin merupakan hormon regulator kadar zat besi dalam tubuh, yang tersusun atas 25 asam amino peptida. Pertama kali ditemukan tahun 2000 sebagai bagian dari upaya manusia untuk mendapatkan antimikroba baru. Dalam sampel ultra filtrat darah dan urin manusia, hepsidin sebagai bentuk peptida kecil dengan efek bakterisidal (dalam bentuk defensin dan

cathelicidin). Efek bakterisidal ini ternyata hanya dicapai secara in vitro karena konsentrasi sebagai antibakterial in vivo tidak mencukupi. Adapun efek anti bakterial hepsidin ditemukan untuk kuman *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. group B dan efek anti-fungal untuk *Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*. (D'Angelo, 2013; Kali et al., 2015)

Nama hepsidin berasal dari kata hep yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan cidin yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. Gen yang mengkode hepsidin (dikenal sebagai HAMP, lokasi pada kromosom 19q13) diekspresikan di hati, jantung, paru, otak, tulang belakang, usus, lambung, pankreas, otot rangka, testis, makrofag dan sel adiposit. Ternyata ekspresi gen HAMP, 19q13 juga ditemukan pada tikus, babi, burung dan ikan.(D'Angelo, 2013)

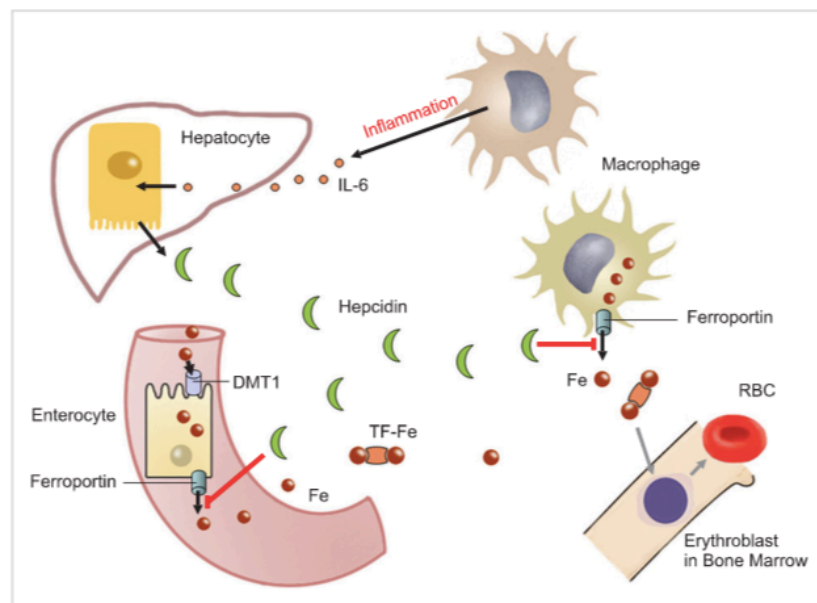
Hepsidin di sintesis dalam jumlah besar di dalam hepatosit, dimulai dengan gen HAMP yang memberikan kode untuk prekursor hepsidin (dikenal sebagai preprohepsidin, terdiri dari 84 asam amino) kemudian dipecah menjadi prohepsidin (terdiri dari 60 asam amino) dan akhirnya menjadi hepsidin. Hepsidin dalam urin memiliki 3 bentuk yaitu peptida 25 asam amino (aa), peptida 22 aa dan peptida 20 aa. Hanya peptida 25 aa dan 20 aa yang juga ditemukan dalam serum manusia dan bentuk peptide 25 aa yang merupakan bentuk utama dari hepsidin.¹³ Selain di hati, ekspresi hepsidin juga ditemukan baik pada jaringan lemak subkutan maupun jaringan lemak visceral, walaupun dalam jumlah yang lebih sedikit.

Aktivitas hepsidin tergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin1 (FPN1). Ferroportin1 merupakan exporter zat besi trans membran, yang berfungsi sebagai jalan keluar zat besi dari enterosit duodenum, hepatosit maupun makrofag. Ikatan hepsidin dengan FPN1 akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin. Mekanisme kerja ini tergantung dari cadangan zat besi dalam tubuh, jika cadangan zat besi cukup atau banyak, maka terjadi peningkatan produksi hepsidin sehingga terjadi penghambatan absorpsi zat besi dari intestinal. Sebaliknya jika cadangan zat besi rendah, maka produksi hepsidin akan ditekan sehingga terjadi peningkatan absorpsi zat besi dari intestinal. Dengan demikian homeostasis zat besi dalam tubuh akan terjaga.



Gambar 8. Hormon hepsidin berhubungan dengan regulasi homeostasis besi sistemik. Fpn:ferroportin; Tf:transferrin (Sanghae and Nemeth, 2017)

Produksi hepsidin menurun pada kasus kekurangan zat besi; dimana umpan balik antara besi dan hepsidin dipengaruhi oleh konsentrasi fisiologis yang sesuai dari zat besi dalam plasma. Produksi hepsidin juga diatur oleh proses eritropoietik, yang aktivitas intinya ditandai dengan konsumsi zat besi yang tinggi. Dalam kasus ini, penekanan hepsidin menyebabkan besi yang tersimpan dilepaskan oleh hepatosit dan makrofag sementara absorpsi besi di intestinal meningkat. Hepsidin meningkat selama peradangan dan / atau infeksi. Hal ini dapat menyebabkan disregulasi zat besi dengan hipoferemia dan anemia yang berhubungan dengan penyakit inflamasi. Hipoferemia juga dapat mewakili pertahanan tubuh yang strategis untuk membatasi ketersediaan zat besi bagi mikroorganisme.(D'Angelo, 2013; Escobar-Morreale, 2012)



Gambar 9. Mekanisme peningkatan Hepsidin pada keadaan inflamasi. (D'Angelo, 2013)

2.5 Homeostatic model assessment Insulin Resistance (HOMA IR)

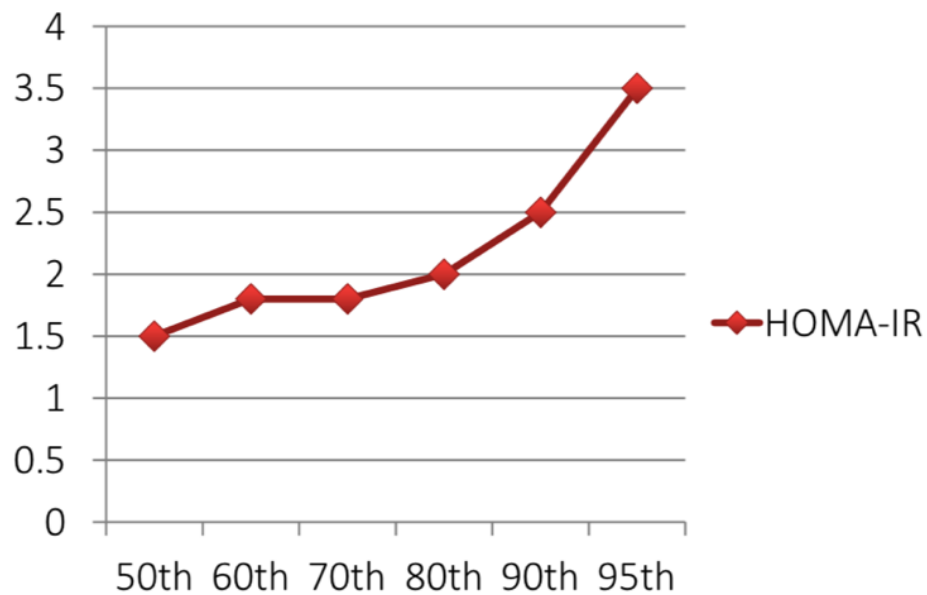
Homeostatic model assessment (HOMA) dari fungsi sel β dan insulin resistance (IR) pertama kali dijelaskan pada tahun 1985. Model ini telah banyak digunakan sejak pertama kali ditemukan. Model HOMA digunakan untuk memperkirakan sensitivitas insulin dan fungsi sel β dari kadar insulin puasa dan konsentrasi glukosa di plasma. Hubungan antara glukosa dan insulin dalam keadaan basal mencerminkan keseimbangan antara output glukosa hepatic dan sekresi insulin, yang dikelola oleh umpan balik antara hati dan sel β . (Esteghamati et al., 2010)

HOMA telah dibandingkan dengan sejumlah metode yang tervalidasi untuk mengukur IR dan fungsi sel β . Meskipun tes hyperinsulinemic-euglycemic clamp dan hiperglikemik clamp sering disebut sebagai "standar emas", terminologi ini perlu dicermati karena memiliki implikasi bahwa hasil dari tes tersebut "lebih baik" atau adalah "benar". Hasil dari tes yang bersifat dinamis secara sistematis memiliki hasil yang berbeda dari tes basal: clamp adalah stres test antara konsentrasi insulin dan glukosa yang memiliki nilai adaptasi yang baik terhadap kisaran nilai normal. Tidak ada pembenaran terhadap pandangan bahwa satu tes yang menghasilkan indeks yang lebih unggul dari yang lain-semua tes ini memberikan informasi tentang berbagai aspek fungsi sel β atau IR. (Esteghamati et al., 2010; Wongwananuruk et al., 2012)

Ada korelasi yang baik antara perkiraan IR yang berasal dari HOMA dan dari clamp euglycemic ($R_s = 0,88$, $P < 0,0001$; $R_s = 0,85$, $P < 0,0001$;

andr = 0,73, P <0,0001) dan antara HOMA dan model minimal (r = 0,7, P <0,001). Perkiraan fungsi sel β menggunakan HOMA telah terbukti berkorelasi dengan baik dengan perkiraan menggunakan penilaian infus model glukosa kontinu (CIGMA) (model paradigma lain) (Rs = 0,88), clamp hiperglikemia (Rs = 0.61, P <0,01) (1), dan respon insulin akut dari tes toleransi glukosa intravena (IVGTT) (Rs = 0,63). Indeks resistensi insulin dinilai menggunakan perhitungan: $HOMA-IR = \frac{FIRI \times FPG}{22,5}$, dimana FIRI adalah kadar insulin puasa ($\mu U/mL$) dan GDP adalah kadar glukosa puasa (mmol/L). (Esteghamati et al., 2010; Wongwananuruk et al., 2012)

Teknik HOMA memperhitungkan kompensasi hiperglikemia puasa. Beberapa penelitian menggunakan tingkat titik potong HOMA-IR yang berbeda karena adanya perbedaan variasi masing-masing kelompok etnis, prevalensi obesitas atau kelompok usia. Masih belum ada kesimpulan tentang titik potong yang digunakan dalam diagnosis resistensi insulin. Matthews et al. menggunakan HOMA-IR lebih dari 2,5 untuk diagnosis resistensi insulin pada populasi umum. The European Group menggunakan titik potong HOMA-IR minimal 2.0 untuk diagnosis resistensi insulin pada perempuan sindrom ovarium polikistik muda. Kebanyakan penelitian HOMA-IR pada perempuan sindrom ovarium polikistik terjadi pada perempuan Amerika dan Eropa. HOMA-IR tidak memiliki nilai titik potong yang baku yang digunakan dalam diagnosis resistensi insulin. (Wongwananuruk et al., 2012)

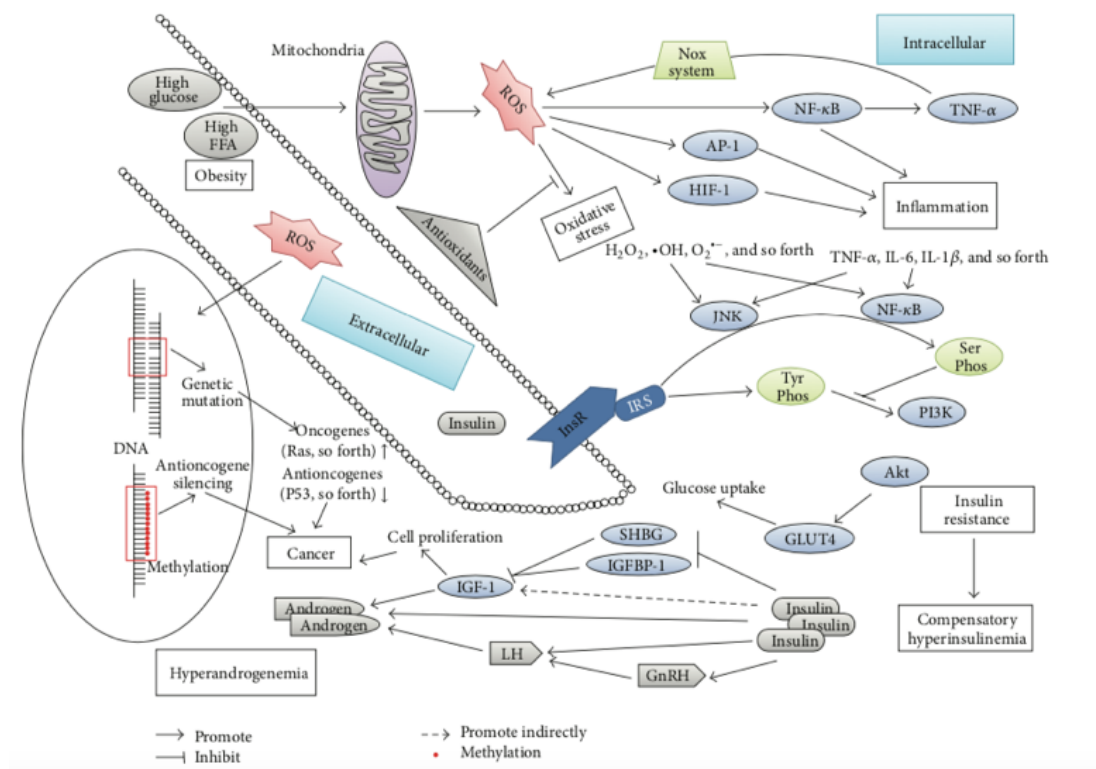


Gambar 10. Kurva HOMA-IR dengan titik potong 2 (Hestiantoro, 2016)

2.6 Hubungan Hepisdin, Resistensi Insulin dan Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

Resistensi insulin, di mana terjadi peningkatan insulin yang abnormal (hiperinsulinemia), merupakan gangguan klinis yang paling sering ditemui pada wanita PCOS obesitas dan non-obesitas. Pensinyalan insulin, yang dimediasi melalui reseptor protein tirosin kinase, telah diteliti pada pasien PCOS oleh Dunaif dkk pada tahun 1997 dan melaporkan adanya fosforilasi serin yang berlebihan, yang menghambat aktivitas insulin receptor tyrosine kinase, pada reseptor insulin pasien PCOS yang resistan terhadap insulin. Selain itu, peran merugikan dari fosforilasi serin dalam pensinyalan insulin selanjutnya didukung oleh mekanisme tumor necrosis factor (TNF) - resistensi insulin yang dimediasi pada wanita obesitas dan aktivitas enzim P450c17 yang menyebabkan hiperandrogenisme pada wanita PCOS.

Hiperinsulinemia juga mempotensiasi efek LH pada sel interstisial teka, yang menghasilkan peningkatan produksi androgen, yang terbukti menghambat pematangan folikel. (Yeon Lee et al., 2010)



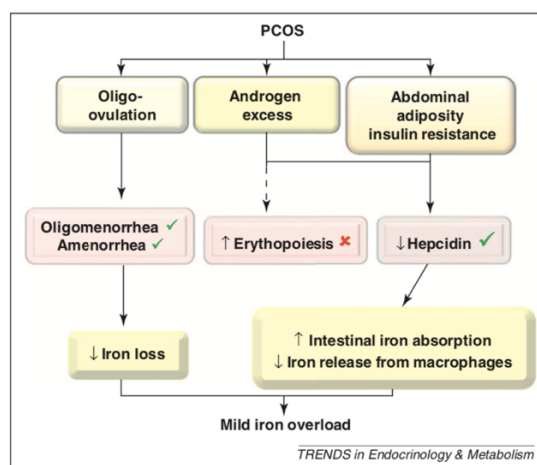
Gambar 11. Hubungan antara resistensi insulin dan manifestasi klinis SOPK. (Zuo et al., 2016)

Resistensi insulin dikaitkan juga kelebihan zat besi yang dikaitkan dengan kadar hepsidin, yang merupakan peptide yang memiliki peran menghambat transportasi besi ke dalam plasma dengan cara mengikat ferroportin pengekspor besi seluler. Beberapa literatur mengatakan bahwa sirkulasi hepsidin rendah pada pasien SOPK. Hal ini dikaitkan melalui berbagai mekanisme, seperti melalui mekanisme resistensi insulin, metabolisme zat besi dan kelebihan hormon androgen. Peran utama

hepsidin adalah untuk melawan absorpsi zat besi usus, penyerapan zat besi, dan mobilisasi zat besi dari penyimpanan tubuh, dan oleh karena itu, sintesis hepatin secara fisiologis meningkat dengan peningkatan konsentrasi zat besi dan menurun atau bahkan tidak terdeteksi pada pasien dengan anemia defisiensi.

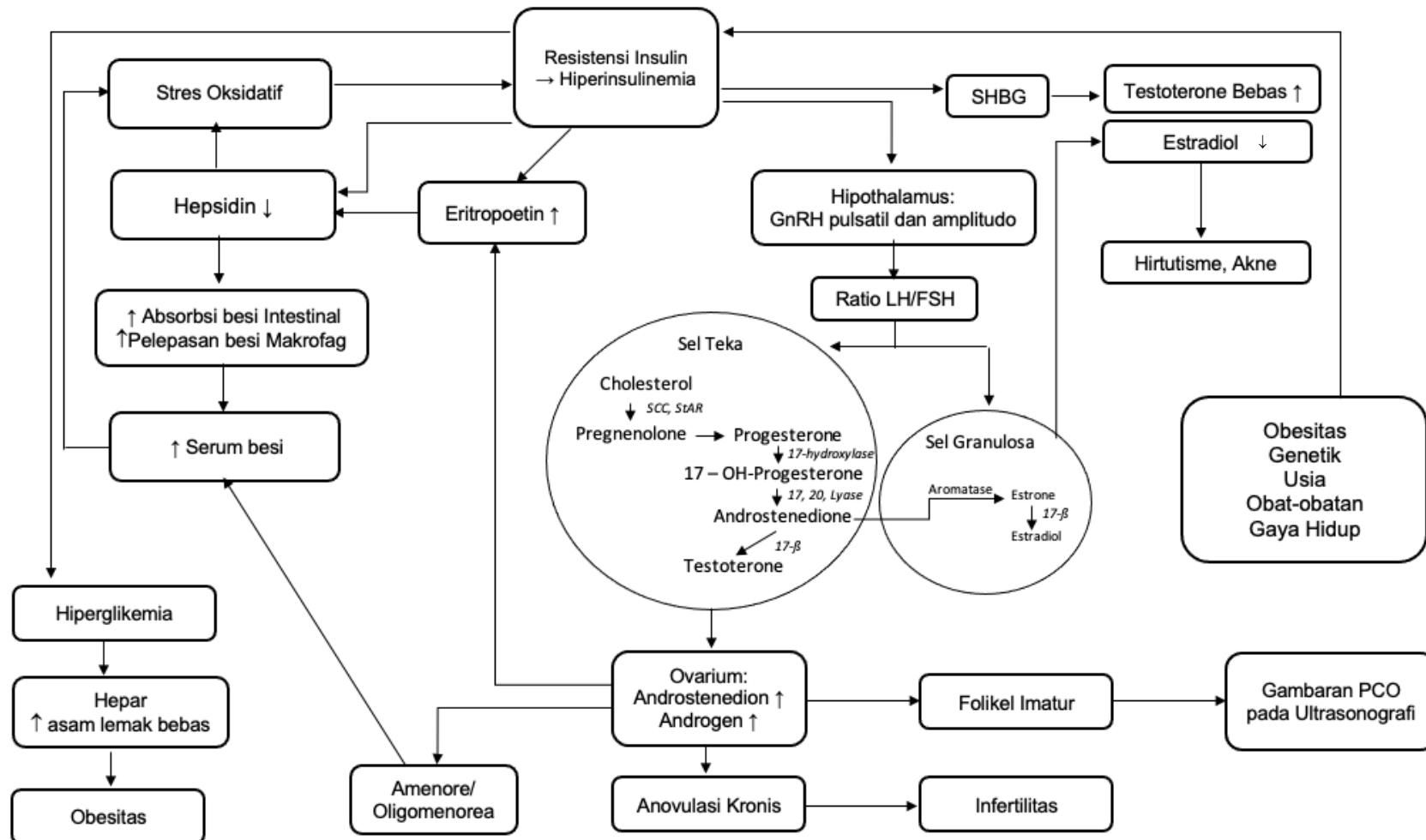
Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan absorpsi zat besi yang diduga mempengaruhi ekspresi mRNA hepsidin pada hepar dan menyebabkan kegagalan dalam sintesis prohepsidin. (Escobar-Morreale, 2012; Kim et al., 2014; Luque-Ramírez et al., 2011)

Resistensi insulin dan hiperinsulinisme dapat meningkatkan eritropoiesis, yang menyebabkan penurunan regulasi ekspresi hepsidin dengan tujuan akhir meningkatkan penyerapan zat besi. Penelitian pada wanita dengan hiperandrogenisme menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum hepsidin dengan kadar testosteron bebas yang bersirkulasi. (Luque-Ramírez et al., 2011)

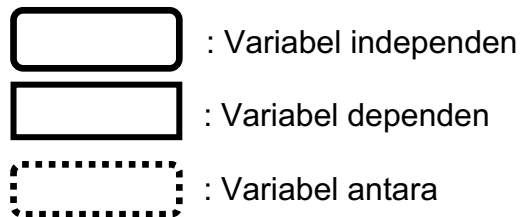
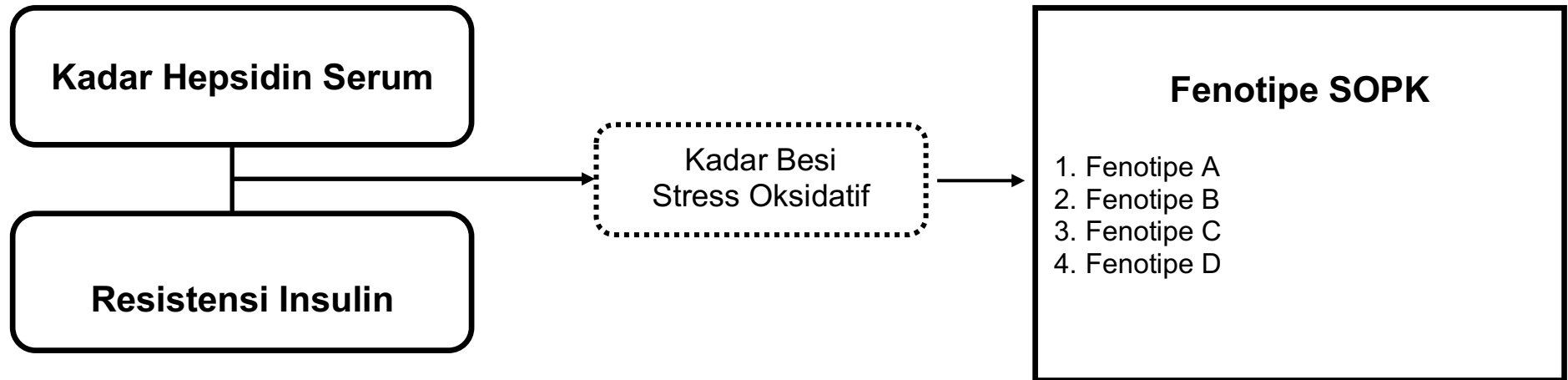


Gambar 3. Hubungan Hepsidin, resistensi insulin, dan kadar iron terhadap SOPK.(Escobar-Morreale, 2012)

2.7 Kerangka Teori



2.8 Kerangka Konsep



Karakteristik Sampel :

1. Genetik
2. Obesitas
3. Usia
4. Gaya Hidup
5. Diet