

**PERAN KADAR KISSPEPTIN PADA WANITA DENGAN SINDROM  
OVARIUM POLIKISTIK**

*THE ROLE OF KISSPEPTIN LEVEL IN WOMEN WITH POLICYSTIC OVARIUM  
SYNDROM*



**Oleh**  
Andi Uci Febrianti  
C055 182 008

**PEMBIMBING:**

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

**PEMBIMBING STATISTIK :**

Dr.dr.St. Nur Asni, Sp. OG

**PENYANGGAH :**

Dr.dr.Andi Mardiah Tahir, Sp. OG(K)  
Dr.dr.Fatmawaty Madya, Sp. OG(K)

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**PERAN KADAR KISSPEPTIN PADA WANITA DENGAN SINDROM  
OVARIUM POLIKISTIK**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

Andi Uci Febrianti

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS**

**BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2022**

**TESIS****PERAN KADAR KISSPEPTIN PADA WANITA DENGAN SINDROM  
OVARIUM POLIKISTIK**

Disusun dan diajukan oleh:

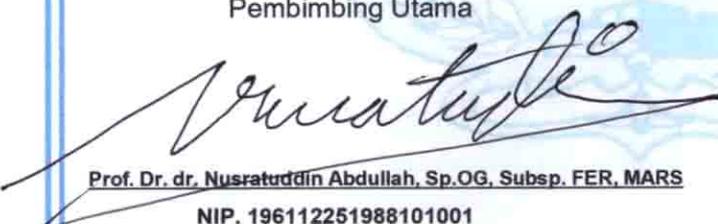
**ANDI UCI FEBRIANTI****Nomor Pokok: C055182008**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 30 Mei 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

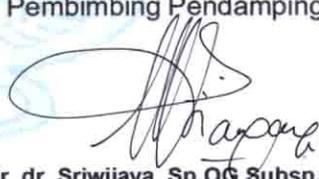
**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



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



Dr. dr. Sriwijaya, Sp. OG Subsp. FER  
NIP. 196812252000122005

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

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



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK  
NIP. 196805301996032001

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andi Uci Febrianti  
NIM : C055 182 008  
Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul : **PERAN KADAR KISSPEPTIN PADA WANITA DENGAN SINDROM OVARIUM POLIKISTIK** dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

**Makassar, Mei 2022**



**Andi Uci Febrianti**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan YME atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Peran Kadar Kisspeptin pada Wanita Sindrom Ovarium Polikistik yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Prof.Dr.dr. Nusratuddin Abdullah,Sp.OG(K),MARS sebagai pembimbing I, Dr.dr. Sriwijaya,Sp.OG(K) sebagai pembimbing II, dan 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 penulis juga sampaikan kepada Dr.dr. Andi Mardiah Tahir,Sp.OG(K) dan Dr. dr.Fatmawaty Madya,Sp.OG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG(K) dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasehat Akademik dr. Lenny M Lisal, Sp.OG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, terkhusus kepada Angkatan Januari 2019 atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Kedua orang tua saya yang tercinta Firdaus Perkesi dan Andi Sumartini, suami saya Andi Adityawarman, kedua anak saya Andi Raina Aditya dan Andi M. Raja Ezra, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu  
Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, Mei 2022

## ABSTRAK

ANDI UCI FEBRIANTI. *Peran Kadar Kisspeptin pada Wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik* (dibimbing oleh Nusratuddin Abdullah dan Sriwijaya)

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah masalah kesehatan reproduksi yang disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon, Ketidakseimbangan hormon ini menyebabkan masalah pada ovarium karena sel telur tidak berkembang sebagaimana mestinya, atau mungkin tidak dilepaskan selama ovulasi sehingga menjadi penyebab terbesar infertilitas pada wanita. Sementara itu, kisspeptin telah dikonfirmasi atas perannya dalam mengontrol berbagai aspek reproduksi yaitu untuk memulai sekresi *gonadotropin relasing hormon* agar mensekresi hormon reproduksi lainnya. Penelitian ini bertujuan mengetahui peran kadar kisspeptin pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik. Penelitian ini merupakan studi observasional dengan menggunakan desain potong lintang. Pasien sindrom ovarium polikistik dan nonovarium polikistik sebagai kontrol di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel dilakukan dengan penyampelan konsekutif. Pengukuran serum kisspeptin diukur dengan menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji chi-Square. Hasil penelitian menunjukkan diperoleh 79 subjek penelitian yang terdiri dari 40 pasien kelompok SOPK dan 39 kelompok Non-SOPK. Kadar kisspeptin yang diperoleh di bawah rata-rata, baik pada kelompok SOPK maupun Non-SOPK. Kadar kisspeptin lebih tinggi pada usia >35tahun pada kelompok SOPK( $P=0,037$ ) Kadar kisspeptin terhadap Indeks Massa Tubuh, Pola menstruasi, skor *modification* Ferriman Gallway dan klinis *hiperandrogen* pada pasien SOPK tidak berhubungan dengan kadar kisspeptin ( $p>0,05$ ). Distribusi fenotipe SOPK terbanyak yang diperoleh adalah fenotipe A (52,5%). Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar kisspeptin dan Pasien SOPK dan Non-SOPK.

Kata kunci: kisspeptin, sindrom ovarium polikistik



## ABSTRACT

ANDI UCI FEBRIANTI. *The Role of Kisspeptin Level for Women with Polikistik Ovarian Syndrome* (supervised by Nusratuddin Abdullah and Sriwijaya)

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a reproductive health problem caused by hormonal imbalance. This hormonal imbalance causes a problem in the ovary since the egg cell (ovum) is not developed as it should or maybe not be released during ovulation, so it becomes the most significant cause of women's infertility. Meanwhile, kisspeptin has been confirmed for its role in controlling numerous reproductive aspects, i. e. to start releasing gonadotropin secretion so that it secretes other reproductive hormones. This study aims to find out the role of kisspeptin level in women with polycystic ovarian syndrome. This research was an observational study using a cross-sectional design. Polycystic Ovarian and Non-Polycystic Ovarian Syndrome patients acted as controls at Dr. Wahidin Sudirohusodo Central General Hospital and the Network Hospital of the Medical Faculty of Hasanuddin University. The sample was determined using consecutive sampling. The kisspeptin serum was measured with ELISA method. The data were analyzed using chi-square test. The results show that 79 subjects were obtained, consisting of 40 patients from the PCOS group and 39 from the non-PCOS group. The kisspeptin levels obtained are under the average of both PCOS and Non-SOPK groups. Kisspeptin level is higher for the age >35 years old in the PCOS group ( $P=0.037$ ). Kisspeptin level of body mass index, menstrual pattern, Ferriman Gallwey modification score, and hyper androgen clinics of PCOS patients are not correlated with kisspeptin level ( $p>0.05$ ). The most obtainable PCOS phenotype distribution is phenotype A (52.5%). In conclusion, no correlation is found between kisspeptin level in PCOS and non-PCOS patients.

Keywords: kisspeptin, polycystic ovarian syndrom



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iv
PRAKATA .....	v
ABSTRAK .....	viii
ABSTRACT .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL .....	xii
DAFTAR GAMBAR .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiv
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN .....	xv
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II .....	6
TINJAUAN PUSTAKA .....	6
A. Sindrom Ovarium Polikistik .....	6
B. Kissseptin .....	19
BAB III .....	26
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP .....	26
A. Karangka Teori .....	26
B. Kerangka Konsep .....	27
C. Hipotesis Penelitian .....	28
D. Definisi Operasional .....	28
BAB IV .....	32
METODE PENELITIAN .....	32
A. Desain Penelitian .....	32
B. Waktu dan Tempat .....	32
C. Populasi Penelitian .....	32
D. Sampel Penelitian .....	32

E. Cara Pengambilan Sampel .....	32
F. Perkiraan Besar Sampel .....	33
G. Kriteria Inklusi.....	34
H. Kriteria Eksklusi.....	34
I. Cara Pengumpulan Data.....	34
J. Prosedur Penelitian .....	35
K. Analisis Data .....	36
L. Alur Penelitian .....	36
M. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik .....	37
N. Personalia Penelitian .....	37
BAB V .....	39
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN PENELITIAN .....	39
A. Hasil Penelitian .....	39
B. Pembahasan .....	47
BAB VI .....	56
KESIMPULAN DAN SARAN .....	56
A. Kesimpulan .....	56
B. Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58
LAMPIRAN.....	62

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi Penilaian Skor Ferriman Gallwey	14
Tabel 2. Fenotipe Sindrom Polikistik Ovarium	19
Tabel 3. Defenisi Oprasional	32
Tabel 4. Distribusi Umum Karakteristik Sampel Penelitian	45
Tabel 5. Distribusi Karakteristik Variabel Penelitian	47
Tabel 6. Gambaran Interaksi Variabel dengan Kadar kisspeptin pada kelompok SOPK dan Non-SOPK	51
Tabel 7. Distribusi Fenotipe SOPK dan Interaksi antara Kadar Kisspeptin Kadar Kisspeptin	55

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>		<b>Halaman</b>
Gambar 1.	Skor Ferriman Gallway	14
Gambar 2.	Ovarium polikistik (pemeriksaan USG transvaginal).	18
Gambar 3.	Struktur Kisspeptin	21
Gambar 4.	Neuroanatomi Fungsional Kisspeptin	45

**DAFTAR LAMPIRAN****Halaman**

<b>Lampiran 1. Naskah Penjelasan Responden.....</b>	<b>72</b>
<b>Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian.....</b>	<b>74</b>
<b>Lampiran 3. Kuesioner Penelitian .....</b>	<b>76</b>
<b>Lampiran 4. Data Penelitian .....</b>	<b>78</b>
<b>Lampiran 5. Dummy Table .....</b>	<b>79</b>
<b>Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik .....</b>	<b>81</b>
<b>Lampiran 7. Surat Izin Penelitian.....</b>	<b>82</b>
<b>Lampiran 8 Hasil Olah Data .....</b>	<b>83</b>

## DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

SOPK	= Sindrom Ovarium Polikistik
HPO	= Hipotalamus-hipofisis-ovarium
LH	= Hormon luteinizing
FSH	= Follicular-stimulating hormone
GnRH	= Gonadotropin Relasing Hormon
KP	= Kisspeptin
NI	= Nukleus Infundibulus
POA	= Area Preoptik Rostral
I KNDy	= kisspeptin / neurokinin-B / dynorphin
USG	= Ultrasonografi
DEAS	= Dehidroepiandosteron sulfat
SHBG	= <i>sex hormone binding globulin</i>
mFG	= <i>modified Ferriman-Gallwey</i>
ASRM/ESHRE	= <i>European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine</i>
GPR54	= G-protein coupled receptor 54),
ER $\alpha$	= Alfa reseptor estrogen
Er $\beta$	= Reseptor beta estrogen
AVPV	= inti periventrikular anteroventral
AH	= Amenore hipotalamus
SHBG	= Sex Human Binding Globulin
GABA	= Gamma-aminobutyric acid

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan salah satu masalah ginekologi tersering pada perempuan usia reproduksi. Berdasarkan *European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* didapatkan prevalensi SOPK sebesar 15-20% diagnosis sindrom ini ditegakkan berdasarkan dua dari tiga kriteria Rotterdam yaitu oligo-anovulasi atau anovulasi kronik, tanda klinis dan atau biokimiawi hiperandrogenemia dan gambaran ovarium polikistik.(Nandi A, 2014; Sirmans, 2014).

Perempuan usia reproduktif di Amerika Serikat yang terdiagnosis SOPK merupakan salah satu kelainan endokrin yang paling umum terjadi dengan prevalensi 4-12%. Mereka didiagnosis SOPK pada saat konsultasi dengan dokter kandungan mencapai 10%. Pada beberapa penelitian di Eropa, prevalensi SOPK dilaporkan 6.5-8%.(Hart, Hickey and Franks, 2004) Di Indonesia sendiri belum ada angka kejadian pasti mengenai SOPK, tetapi sama halnya dengan global, SOPK biasanya terjadi pada perempuan usia reproduktif, berkisar antara 15 sampai 40 tahun dan angka kejadiannya sekitar 5-10%.(Sumapradja, 2009; Sirmans 2014; Coutinho, 2019)

Pasien dengan SOPK datang ke dokter karena 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%). Berdasarkan hasil penelitian tahun 2010, terdapat sebanyak

44.8% pasien SOPK yang memiliki fenotip gangguan ovulasi dan ovarium polikistik.(Sumapradja, 2009; Kauffman, 2019).

Sindrom Ovarium Polikistik sampai saat ini penyebabnya tidak diketahui dengan pasti, gangguan aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG), yang menunjukkan peningkatan rasio hormon luteinizing (LH) / follicular-stimulating hormone (FSH), diduga kuat terkait dengan pengembangan SOPK pada sekitar 35-90% pasien. Salah satu penyebabnya yaitu hiperandrogenemia yang disebabkan oleh peningkatan sekresi hormon luteinizing (LH) dari hipofisis. Frekuensi pulsatil LH yang meningkat, mencerminkan pelepasan gonadotropin yang hiperaktiv oleh saraf hormon Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH).(Hart *et al*, 2004; Lizneva *et al.*, 2016; Umayal *et al.*, 2019).

Axis reproduksi bergantung pada interaksi antara sinyal saraf dan hormon yang berasal dari tiga sumber utama: hipofisis dimana GnRH disintesis dan disekresikan secara pulsativ, GnRH akan menstimulasi hipofisis anterior untuk mengeluarkan hormon gonadotropin yaitu LH dan FSH dan selanjutnya hormon gonadotropin ini akan mempengaruhi gonad untuk mengeluarkan hormon sex steroid yaitu estrogen dan progesteron. Pada gilirannya, steroid seks ini akan memberikan signal 'umpan balik' ke neuron GnRH di hipotalamus untuk mengatur aktivitas mereka sehingga membentuk axis HPG. Namun terdapat beberapa keterbatasan untuk mengendalikan axis HPG. Salah satunya adalah tidak adanya reseptor estrogen (ER-a) di neuron GnRH memediasi umpan balik gonad.(Tang, *et al*, 2019; Umayal *et al.*, 2019).

Sejak tahun 2003, kisspeptin yang merupakan produk peptida dari gen *KiSS*, yang berikatan dengan reseptor berpasangan protein G54 (*KiSS1R*) terlibat dalam berbagai mekanisme yang mengatur sumbu HPG untuk inisiasi

pubertas, kontrol waktu pubertas dan regulasi kesuburan di masa dewasa. Penelitian terbaru mengenai Kisspeptin (KP), mengemukakan bahwa KP memainkan peran kunci dalam mengendalikan axis HPO dengan mengatur sekresi gonadotropin, mulai masa pubertas dan mengendalikan kesuburan. Kisspeptin juga telah diidentifikasi di beberapa organ perifer, berpartisipasi dalam modulasi fungsi ovarium, implantasi embrio dan plasentasi. Pada tubuh manusia KP ditemukan di Hipotalamus, duktus kaudatus, korpus amigdala, usus halus, jaringan adiposa dan testis. Di hipotalamus, kisspeptin ditemukan di Nukleus Infundibulus (NI) dan Area Preoptik Rostral (POA). KP mempunyai reseptor untuk merespon mekanisme umpan balik Hormon gonad melalui Neuron KP yaitu Neuron KNDy (kisspeptin / neurokinin-B / dynorphin) terdapat di NI akan berikatan dengan neuron GnRH di hipotalamus sehingga KP disinyalir menjadi generator utama untuk Axis HPO. (Hugh *et al*, 2020 ; Neyjad *et al*, 2017). Dengan demikian disimpulkan bahwa kisspeptin adalah pencetus pelepasan GnRH, akan tetapi jika terjadi hipersekresi dari kisspeptin akan menyebabkan gangguan pulsatil GnRH sehingga terjadi ketidak seimbangan pelepasan LH dan FSH. (Tang *et al.*, 2019; Umayal *et al.*, 2019).

Penelitian KP di Srilanka oleh Umayal *et al* tahun 2019 menunjukkan bahwa wanita Sri Lanka dengan SOPK menunjukkan tingkat kisspeptin yang jauh lebih tinggi daripada kontrol sehingga peningkatan kadar kisspeptin dapat digunakan sebagai penanda awal PCOS untuk membantu mengenali kondisi pasca pubertas. Pada penelitian Rong Tang tahun 2019 di Cengdu, Cina mengemukakan hal yang sama bahwa secara keseluruhan, level kisspeptin lebih tinggi pada populasi SOPK mendukung hipotesis bahwa sistem KISS1 yang terlalu aktif menyebabkan hiperaktivitas aksis HPG, sehingga menyebabkan siklus haid tidak teratur dan

pelepasan androgen masuk secara berlebihan pada wanita SOPK. Di Universitas Kufa, Iraq tahun 2019 yang meneliti hal yang sama menyatakan bahwa terjadi peningkatan Kisspeptin yang signifikan pada pasien wanita infertil dengan penyakit ovarium polikistik dibandingkan dengan kelompok kontrol. (Tang *et al.*, 2019; Umayal *et al.*, 2019; Aljelaw *et al* 2019)

Informasi mengenai peran kadar KP pada penderita SOPK dan Hubungan kadar KP dengan SOPK berdasarkan tipe fenotipe belum banyak diteliti dan dapat digunakan sebagai biomarker penting untuk diteliti kedepannya, sehingga Penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang ini.

## **B. Rumusan Masalah**

Apakah kadar kisspeptin berperan terhadap Sindrom Ovarium Polikistik ?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar Kisspeptin dengan Sindrom Ovarium Polikistik

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengevaluasi kadar Kisspeptin pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik
- b. Mengevaluasi kadar Kisspeptin pada wanita dengan Non-Sindrom Ovarium Polikistik
- c. Membandingkan kadar Kisspeptin wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik dengan Wanita Non Sindrom Ovarium Polikistik
- d. Menilai kadar kisspeptin pada fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Manfaat Keilmuan :**

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang Kisspeptin pada Sindrom Ovarium Polikistik
- b. Sebagai data dasar tentang level Kisspeptin pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik sesuai dengan tipe fenotipenya

### **2. Manfaat Aplikasi :**

- a. Kadar Kisspeptin berpotensi sebagai pemeriksaan deteksi dini untuk Sindrom Ovarium Polikistik
- b. Membantu klinisi dalam pemberian terapi Kisspeptin eksogen pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Sindrom Ovarium Polikistik

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan penyakit endokrin yang paling umum diderita oleh perempuan usia reproduktif dengan prevalensi antara 6% dan 21%. (Moran *et al.*, 2013) 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 and Adashi, 2016; Zhang *et al.*, 2019). 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, **6variable6on** adrenal kongenital, sindrom Cushing, dan lain-lain. (Kabel, 2016; Zhang *et al.*, 2019).

Sindrom ovarium polikistik merupakan sindrom yang tidak lain adalah kumpulan gejala/kelainan dimana diagnosis tidak dapat ditegakkan hanya dengan pemeriksaan tunggal. Ada tiga komponen gejala yang umum dalam menegakkan variabel sindrom ovarium polikistik diantaranya 1) hiperandrogenisme yang dideteksi dengan mengukur kadar androgen yang beredar dalam darah, 2) disfungsi ovulatori yang dapat dideteksi dengan adanya dengan oligo-amenore, dan 3) Polikistik ovari yang didiagnosa dengan pemeriksaan ultrasonografi ataupun patologi anatomi. (Hoffman, 2016).

Penegakan diagnosis SOPK ditegakkan melalui tiga cara , diantaranya berdasarkan gejala klinis, kondisi hormonal pasien dan gambaran pemeriksaan ultrasonografi. Adapun gejala klinis yang dapat menjadi petunjuk penegakan variabel sindrom ovarium polikistik yaitu adanya gangguan menstruasi berupa oligo atau amenore dan dapat pula disertai perdarahan uterus disfungsi. Selain itu, gejala lain yang dapat muncul diantaranya gejala hiperandrogenisme berupa hirsutisme, gangguan seboroik pada kulit, serta dapat menimbulkan kebotakan.(Hoffman, 2016).

Pemeriksaan laboratorium terkait dengan kondisi hormonal dapat dilakukan untuk menunjang penegakan diagnosa sindrom ovarium polikistik. Adapun kelainan hormonal yang dapat ditemukan berupa kenaikan kadar *Luteinizing Hormone* (LH) dan hiperandrogenisme berupa peningkatan aktivitas androgen (testosteron dan androstenedion). Pasien sindrom ovarium polikistik juga terkait dengan resisten insulin yang berakibat terhadap peningkatan kadar hormon insulin (hiperinsulinemia). Selain pemeriksaan laboratorium, adanya gambaran kista multiple ovarium pada pemeriksaan ultrasonografi (USG) juga menjadi salah satu faktor penentu penegakan diagnosa sindrom ovarium polikistik (Kabel, 2016). Pemeriksaan baku emas untuk menegakkan **Variable** sindrom polikistik ovarium adalah dengan laparoskopi. Dengan USG, ditemukan sindrom ovarium polikistik sebesar 25 % pada perempuan normal.(Baziad, 2012).

Analisis pemeriksaan hormonal untuk menentukan apakah itu LH, FSH, prolaktin, atau testosteron, sangat tergantung dari gambaran klinis. Pada perempuan dengan amenorea, perlu dilakukan pengukuran kadar FSH dan prolactin. Kadar FSH yang tinggi menggambarkan adanya kegagalan ovarium, sedangkan kadar prolaktin yang tinggi menggambarkan adanya tumor hipofisis

(prolaktinoma). Bila ditemukan kadar FSH dan prolaktin yang normal, perlu dilakukan USG dan uji dengan progesteron (uji P). Hasil uji P akan menjadi variabel pada perempuan dengan amenorea hipotalamik dan hasil ultrasonografi menggambarkan adanya ovarium polikistik. Sindrom ovarium polikistik, hasil uji P pada umumnya positif. Pada perempuan dengan wajah dan badan yang ditumbuhi rambut (hirsutisme), dianjurkan melakukan pemeriksaan testosteron dan dehidroepiandrosteron sulfat (DEAS) untuk mengetahui apakah terdapat tumor di ovarium dan suprarenal. Kadar DEAS yang tinggi menggambarkan adanya tumor di kelenjar suprarenal. Kadang-kadang, perlu juga dilakukan pemeriksaan variabel 17-alfa hidroksi variabelone; kadarnya yang tinggi menandakan adanya variabelon adrenal kongenital (defisiensi enzim 21-hidroksilase). (Baziad, 2012)

#### 1. Patomekanisme Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan gangguan hubungan umpan balik antara hipotalamus-hipofisis dan ovarium yang berakibat terhadap peningkatan kadar estrogen yang selalu tinggi yang berakibat terhadap tidak adekuatnya kadar FSH.

Secara fisiologi, perempuan yang sedang menstruasi akan memiliki kadar estrogen yang rendah. Pada waktu yang bersamaan, kadar LH dan FSH akan mengalami peningkatan yang kemudian akan merangsang pembentukan folikel ovarium yang mengandung ovum. Folikel yang matang memproduksi variabel androgen seperti testosteron dan androstenedion yang akan dilepaskan ke sirkulasi darah. Beberapa dari variabel androgen tersebut akan berikatan dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) di dalam darah. Androgen yang berikatan ini tidak aktif dan tidak memberikan efek pada tubuh. Sedangkan androgen bebas

menjadi aktif dan berubah menjadi hormon estrogen di jaringan lunak tubuh. Perubahan ini menyebabkan kadar estrogen meningkat, yang mengakibatkan kadar LH dan FSH menurun. Selain itu kadar estrogen yang terus meningkat akhirnya menyebabkan lonjakan LH yang merangsang ovum lepas dari folikel sehingga terjadi ovulasi. Setelah ovulasi terjadi luteinisasi sempurna dan peningkatan tajam kadar progesterone yang diikuti penurunan kadar estrogen, LH dan FSH. Progesteron akan mencapai puncak pada hari ke tujuh sesudah ovulasi dan perlahan turun sampai terjadi menstruasi berikutnya. (Bickerstaff 2017)

Proses fisiologis diatas mengalami gangguan pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik. Sindrom ovarium polikistik ditandai dengan adanya peningkatan aktivitas sitokrom p450c17 yang merupakan enzim yang dibutuhkan untuk pembentukan androgen ovarium. Selain itu, pada pasien sindrom ovarium polikistik juga terjadi peningkatan sekresi *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) yang mengakibatkan peningkatan kadar LH. Hal ini berakibat terhadap peningkatan pertumbuhan folikel ovarium dan produksi androgen meningkat. (Hoffman *et al*, 2016; Lucidi *et al*, 2018).

Peningkatan kadar androgen yang berlebih ini menyebabkan terganggunya perkembangan folikel sehingga tidak dapat memproduksi folikel yang matang. Hal ini mengakibatkan berkurangnya estrogen yang dihasilkan oleh ovarium dan tidak adanya lonjakan LH yang memicu terjadinya ovulasi. Selain itu adanya resistensi insulin menyebabkan sel teka memproduksi androgen dan menghambat *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) sehingga androgen bebas meningkat. Keadaan ini menyebabkan androgen banyak di aromatisasi menjadi estrogen yang akan menghasilkan LH dan memicu pematangan folikel. (Hoffman, 2016; Kabel, 2016)

Pada sebagian kasus diikuti dengan tanda klinis akantosis nigrikans dan obesitas tipe android atau sentral (Hoffman et al., 2016). Infertilitas pada sindrom ovarium polikistik berkaitan dengan dua hal, pertama oleh karena adanya oligo/anovulasi dan yang kedua akibat adanya kadar LH yang tinggi sehingga merangsang sintesa androgen. Testosteron memiliki efek inhibisi terhadap sekresi SHBG oleh hati sehingga kadar testosteron dan estradiol bebas meningkat. Kenaikan kadar estradiol memberi umpan balik positif terhadap LH sehingga kadar LH makin meningkat lagi sedangkan kadar FSH tetap rendah. Hal ini menyebabkan pertumbuhan folikel terhambat, tidak pernah menjadi matang apalagi terjadi ovulasi. (Herslag et al, 1996)

## 2. Penegakan Diagnosa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

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. (ACOG, 2009).

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 . Terdapat beberapa kondisi yang juga dapat menimbulkan oligo-anovulasi dan atau kadar androgen berlebihan seperti hiperplasia adrenal kongenital, tumor yang mensekresi androgen dan hiperprolaktinemia. Sindrom ovarium polikistik merupakan diagnosis eksklusi sesudah kondisi-kondisi tersebut tidak ditemukan.

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.(ACOG, 2009; 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. 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.(ACOG, 2009; Zhang *et al.*, 2019)

## **1. Manifestasi klinik**

Pasien dengan sindrom ovarium polikistik memiliki keluhan gangguan menstruasi, hirsutisme, infertilitas, obesitas dan sindroma metabolik, resistensi insulin/diabetes mellitus, serta ovarium polikistik

### **a. Gangguan menstruasi**

Gangguan menstruasi didapatkan pada 60-85% perempuan sindrom ovarium polikistik. 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. 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.(Moran *et al.*, 2013)(Singh,

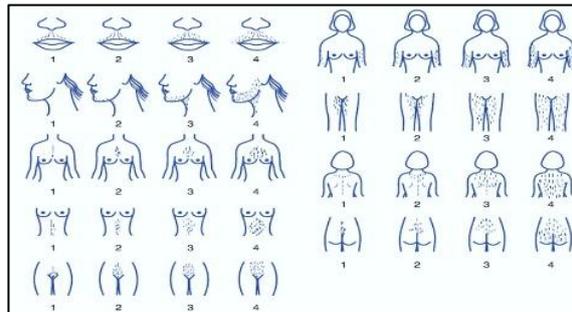
Hamilton-Fairley and Koistinen, 1990). Kondisi eumonorea dialami oleh 20-30% sindrom ovarium polikistik dengan oligo-ovulatori (Azziz, 2007). Pada kondisi ini, perlu dilakukan penilaian ovulasi jika ditemukan adanya tanda dan gejala yang mencirikan sindrom ovarium polikistik.

**b. 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. Tanda lain hiperandrogenisme seperti klitoromegali, peningkatan massa otot dan suara menjadi berat merupakan karakteristik sindrom ovarium polikistik ekstrim yang disebut hipertekosis. Tanda dan gejala tersebut juga ditemukan pada tumor yang memproduksi androgen, pemberian androgen eksternal, atau virilisasi hiperplasia kongenital.

Sindrom ovarium polikistik ditemukan pada 85-95% pasien dengan hirsutisme yang nyata (skor *modified Ferriman-Gallwey* [mFG] 6-8) (Azziz, 2007). 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.

Pada sebuah studi yang mengikut sertakan 228 pasien dengan hirsutisme skor mFG 5 atau kurang, 50% menderita sindrom ovarium polikistik; diantara pasien dengan menstruasi tidak teratur, 65% menderita hiperandrogenisme, sementara 22% perempuan dengan eumonorea juga menderita kondisi yang sama.(Souter *et al.*, 2004)



Gambar 3. Skor

Ferriman-

Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. Skor  $\geq 8$  -  $\leq 15$ :

hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor  $\geq 26$  hirsutisme

berat.(Lucidi, 2018)

Tabel 1. Klasifikasi Penilaian Skor Ferriman Gallwey

Total Skor	Klasifikasi
$\leq 8$	Hirsutisme ringan
8 – 15	Hirsutisme sedang
$\geq 15$	Hirsutisme berat

Sistem penilaian ini mengevaluasi 9 bagian tubuh yang berbeda (bibir atas, dagu, dada, punggung atas, punggung bawah, perut bagian atas, perut bagian bawah, lengan, dan paha), dengan skor mulai dari 0 (tidak ada pertumbuhan rambut terminal yang terlihat) hingga 4 (pertumbuhan rambut yang luas terlihat) untuk setiap bagian tubuh yang dievaluasi. Skor  $\geq 8$  menunjukkan hirsutisme, sebagaimana didefinisikan oleh persentil ke-95 dari data yang awalnya

dikumpulkan oleh Ferriman (Brodell & Mercurio, 2010). Skor  $\geq 8$  -  $\leq 15$ : hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor  $\geq 26$  hirsutisme berat.(Yildiz *et al.*, 2003)

**c. Infertilitas**

Sebagian dari perempuan sindrom ovarium polikistik mengalami infertilitas. Kebanyakan perempuan sindrom ovarium polikistik berovulasi secara intermiten sehingga dibutuhkan waktu lama lebih lama agar konsepsi terjadi.

**d. Obesitas dan sindroma metabolik**

Hampir 50% perempuan sindrom ovarium polikistik mengalami obesitas abdominal dengan lingkar perut lebih dari 88 cm (Lucidi, 2018). Obesitas pada sindrom ovarium polikistik cenderung terjadi di area abdominal, pada perempuan kurus sekalipun, distribusi depot lemak terutama terjadi di perut. Hal ini disebabkan oleh pengaruh androgen terhadap regulasi metabolisme lemak, diferensiasi, dan morfologi melalui reseptor spesifik yang mana distribusi dan karakteristiknya bergantung pada lokasi depot lemak. Stimulasi androgen meningkatkan ekspresi dari reseptornya di jaringan lemak. Androgen menstimulasi lipolisis di jaringan adiposa, dan pada jaringan kultur preadiposit, androgen akan menginduksi efek antiadipogenik bila diberikan secara kronik.(Azziz and Adashi, 2016)

Perempuan sindrom ovarium polikistik umumnya memiliki karakteristik sindroma metabolik. Sindroma metabolik yang sering menyertai sindrom ovarium polikistik memberikan gambaran obesitas abdominal, dislipidemia (kadar trigliserida  $\geq 150$ mg/dl, HDL  $< 50$  mg/dl), peningkatan tekanan darah (sistol  $\geq 130$ mmHg dan diastolik  $\geq 85$  mmHg), keadaan proinflamasi dengan ciri peningkatan kadar protein C-reaktif, keadaan protrombosis dengan ciri

peningkatan kadar fibrinogen dan *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1).(Azziz and Adashi, 2016)

**e. Resistensi insulin dan diabetes melitus**

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia merupakan fitur yang sering namun tidak selalu ditemukan pada perempuan sindrom ovarium polikistik. Secara keseluruhan, prevalensi resistensi insulin pada sindrom ovarium polikistik adalah antara 50—75% dan lebih banyak terjadi pada perempuan non obes.

Perempuan-perempuan sindrom ovarium polikistik ini umumnya berusia muda dan memiliki cadangan sel  $\beta$  pancreas yang banyak sehingga dapat mentoleransi keadaan resistensi insulin dengan menciptakan suasana hiperinsulinemia sehingga kadar gula darah tetap normal. ACOG merekomendasikan uji saring untuk diabetes mellitus tipe 2 dan gangguan toleransi glukosa bagi perempuan dengan sindrom ovarium polikistik dengan mengukur kadar glukosa puasa dan sesudah pemberian 75 gram beban glukosa (ACOG, 2009). Tujuh persen perempuan sindrom ovarium polikistik menderita diabetes mellitus dan 30% perempuan dengan sindrom ovarium polikistik mengalami gangguan toleransi glukosa.(Hoffman, 2016)

Kelompok sindrom ovarium polikistik obesitas memiliki glukosa darah puasa dan konsentrasi *glucose-stimulated insulin* yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok sindrom ovarium polikistik yang tidak obesitas. Sekitar 20-50% perempuan sindrom ovarium polikistik obesitas mengalami gangguan toleransi glukosa. Beberapa studi kohort di Amerika, Asia dan Italia mengindikasikan kecenderungan terjadinya diabetes melitus tipe 2 pada perempuan sindrom ovarium polikistik.(Fritz, 2011)

**f. Akantosis nigrikan**

Akantosis nigrikan merupakan kondisi hiperpigmentasi disertai penebalan pada kulit yang difus. Hal ini dapat terjadi pada tengkuk, ketiak, payudara, area lipatan, siku dan buku-buku jari. Pada pasien sindrom ovarium polikistik, akantosis nigrikans timbul akibat resistensi insulin.

**g. Ovarium Polikistik**

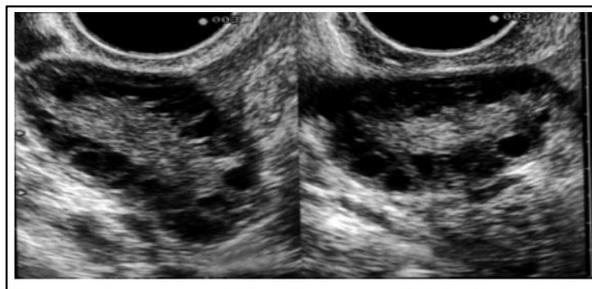
Nama sindrom ovarium polikistik berasal dari tampilan ovarium yang membesar yang sering terlihat pada perempuan dengan anovulasi hiperandrogenik kronis. Ovarium polikistik memberi gambaran peningkatan ukuran dan volume stroma serta peningkatan jumlah folikel-folikel kecil. Kriteria ASRM/ESHRE Rotterdam 2003 untuk sindrom ovarium polikistik menilai jumlah total folikel, dimana harus terdapat 12 atau lebih folikel dengan diameter 2-9 mm (pada masing- masing ovarium) atau terdapat peningkatan volume ovarium ( $\geq 10\text{cm}^3$ ). (Fritz, 2011)

Syarat pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai gambaran ovarium polikistik adalah (Hestiantoroet *al.* 2013):

- a) dilakukan oleh operator yang berpengalaman;
- b) dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan secara transvaginal terutama pada pasien obesitas;
- c) pada perempuan dengan menstruasi teratur, pemeriksaan dilakukan pada fase folikuler awal (hari 3-5). Pada perempuan dengan oligo-amenorea, pemeriksaan dapat dilakukan pada hari manapun;

- d) perhitungan volume ovarium dilakukan dengan rumus:  $0.5 \times \text{Panjang} \times \text{lebar} \times \text{tebal}$ ;
- e) jumlah folikel dihitung pada potongan longitudinal dan anteroposterior. Ukuran folikel dinyatakan sebagai rata-rata diameter kedua potongan tersebut.

Pada 8-25% perempuan normal, dan 14% perempuan pengguna kontrasepsi oral, memenuhi kriteria ultrasonografi sindrom ovarium polikistik, dan gambaran ovarium polikistik ini juga dapat terlihat pada masa perkembangan pubertas yang normal. Akan tetapi, perempuan normal dengan gambaran pencitraan ovarium polikistik mengalami siklus menstruasi yang teratur, kadar serum gonadotropin dan hormon steroid ovarium yang normal, dan tidak mengalami infertilitas. Gambaran pencitraan ovarium polikistik tidak menegakkan diagnosis sindrom ovarium polikistik dan bukan merupakan gambaran yang harus ditemukan dalam menegakkan diagnosis sindrom ovarium polikistik. (Fritz, 2011)



**Gambar 4.** Ovarium polikistik (pemeriksaan USG transvaginal). Pada kedua gambar ovarium, terlihat peningkatan ukuran **17ariabl** dan lebar disertai peningkatan luas area ovarium. Terdapat lebih dari 12 folikel dengan diameter antara 2 dan 5 mm. Distribusi folikel dalam ovarium terpusat di perifer. Stroma hiperekoik menempati pusat dari ovarium. (Azziz and Adashi, 2016)

## 2. Fenotipe Sindrom Polikistik Ovarium

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 2. Fenotipe Sindrom Polikistik Ovarium

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

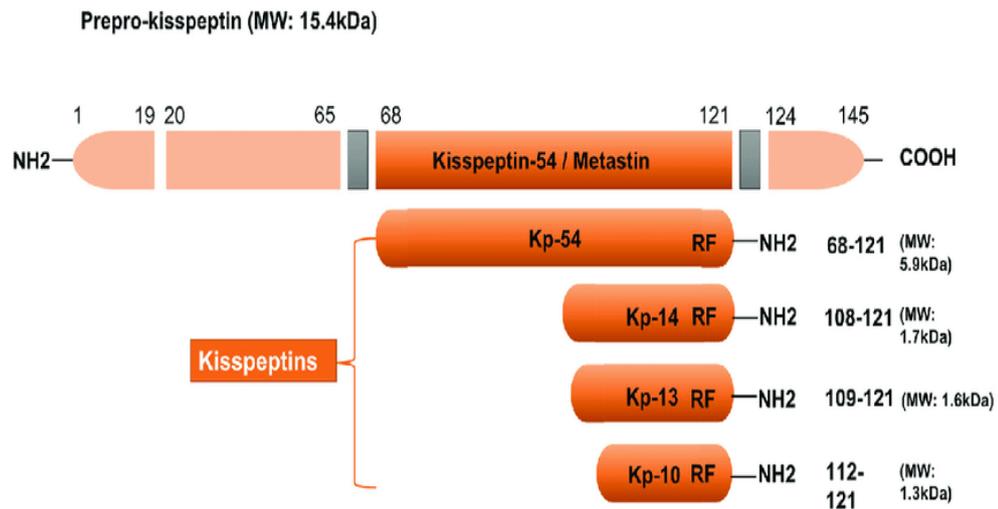
Studi oleh Yildiz (2010) menunjukkan prevalensi SOPK menurut kriteria Rotterdam sebesar 19,9% dengan fenotipe terbanyak adalah fenotipe D (hiperandrogenisme dan gambaran morfologi ovarium polikistik), berbeda dengan yang disebutkan oleh Lizneva et al dan Guastella bahwa fenotipe A dan B merupakan yang 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 18ariable18one 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). (Kauffman *et al*, 2019).

## **B. Kisspeptin**

### **1. Defenisi**

Kisspeptin adalah protein yang dikodekan oleh gen *KISS1* pada manusia. KP adalah ligan dari reseptor berpasangan GPR54 KP, awalnya ditemukan pada tahun 1996 awalnya menghasilkan 145 peptida prekursor asam amino (prepro-kisspeptin), yang dipecah menjadi 54 protein asam amino (kisspeptin-54, Kp-45, sebelumnya disebut metastin). Kp-54 selanjutnya dapat dipecah menjadi bentuk dengan berat molekul yang lebih rendah dari KP yaitu Kp-14, Kp-13, dan Kp-10. GPR54 merupakan peptida yang secara kolektif sekarang dikenal sebagai kisspeptins. GPR54 (G-protein coupled receptor 54), sekarang disebut KiSS1R, pertama kali ditemukan pada manusia tahun 1999 dan pada tahun 2001. GPR54 dikategorikan sebagai kemungkinan reseptor untuk kisspeptins. Dua tahun kemudian, hubungan antara kisspeptin 54 dan GPR54 ditunjukkan untuk pertama kalinya pada saat fungsi biologis KP yaitu pada kemampuannya untuk menekan invasi tumor, mengatur migrasi sel dalam kondisi patologis (tumor). Selain itu, baik kisspeptin dan gen reseptornya diekspresikan dalam plasenta dan konsentrasi kisspeptin meningkat selama kehamilan, hal ini menunjukkan kisspeptin yang mungkin memainkan peran dalam menahan invasi trofoblas dan mengatur implantasi dan perkembangan selanjutnya plasenta. (Tng, 2015; Nejad, Tehrani and Zadeh-Vakili, 2017)

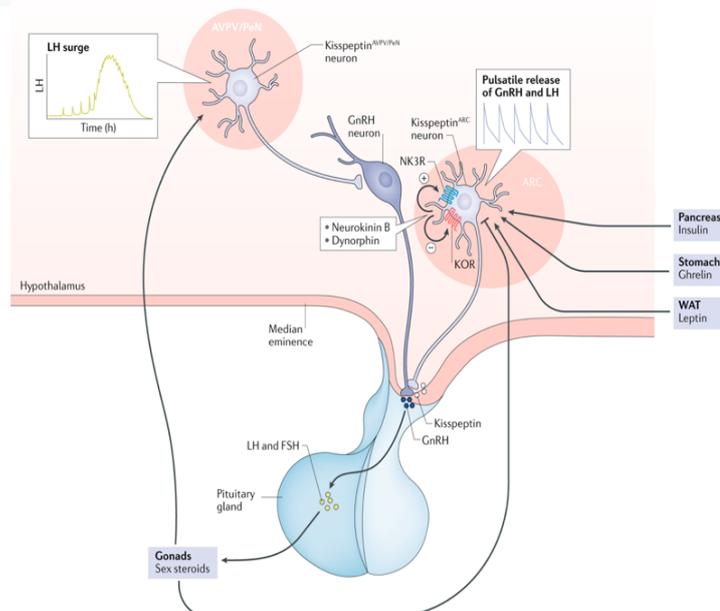


Gambar 3. Struktur Kisspeptin.(Tng, 2015)

Pada tahun 2003 banyak penelitian telah mengkonfirmasi peran kunci Kisspeptin dalam mengontrol berbagai aspek reproduksi yaitu memiliki peran penting dalam memulai sekresi Gonadotropin Relasing Hormon (GnRH) pada masa pubertas, yang merupakan area penelitian yang sedang berlangsung. GnRH dilepaskan dari hipotalamus untuk bekerja pada hipofisis anterior yang memicu pelepasan hormone lutenizing dan hormone perangsang folikel (Follicle Stimulating Hormon/FSH). Hormon gonadotropik ini menyebabkan pematangan seksual dan gametogenesis. Gen Kiss1 terletak di kromosom 1. Gen itu ditranskripsi di otak, kelenjar adrenal, dan pankreas. (Nejad *et al*, 2017; Attard, 2017)

### 3. Neuroanatomi Fungsional Kisspeptin

Neuron KP ditemukan di inti infundibular arkuate pada semua spesies, studi yang dilakukan pada sampel otopsi manusia baru-baru ini telah



Gambar. 4 Neuroanatomi Fungsional Kisspeptin

mengkonfirmasi bahwa neuron kisspeptin pada manusia terutama terletak di infundibular (arkuata pada spesies lain) dan area 21variable rostral (POA) dari hipotalamus. Studi juga menunjukkan partisipasi langsung dari kisspeptin dalam sekresi GnRH, sebagaimana dibuktikan oleh ekspresi mRNA reseptor kisspeptin oleh neuron GnRH.(Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad 2017)

Neuron Kisspeptin yang terletak di daerah infundibular pada manusia mengekspresikan 21variable21one lain, bernama neurokinin-B dan dynorphin, dan secara kolektif disebut neuron KNDy. Neuron KNDy secara otomatis memodulasi sekresi pulsatil dari kisspeptin dan GnRH [10, 37], sebagaimana dibuktikan oleh ekspresi reseptor dinorfin dan reseptor neurokinin-B oleh neuron KNDy [38, 39]. Telah tersirat bahwa melalui aksi inhibitor dynorphin dan aksi stimulasi neurokinin-B, neuron KNDy mengatur sekresi kisspeptin, yang selanjutnya memodulasi pelepasan pulsatil dari GnRH dan LH [38]. Juga telah dikemukakan bahwa neuron KNDy ini di daerah infundibular pada manusia terutama terlibat

dalam menyampaikan sinyal umpan balik steroid seks positif dan 22variable.(Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)

Kisspeptin juga mempengaruhi fungsi dari ovarium, pada penelitian sebelumnya dikatakan kisspeptin berperan dalam proses maturasi folikel yang dibuktikan dengan pemeriksaan imunohistokimia dan melaporkan ekspresi KiSS-1 dan GPR54 di ovarium manusia pada sel granulosa dan sel teka.

#### 4. Peran Kisspeptin dalam memodulasi sekresi GnRH

Bukti menunjukkan bahwa kisspeptin bekerja langsung pada neuron GnRH dan menstimulasi pelepasan GnRH setelah berinteraksi dengan reseptornya. GnRH selanjutnya menstimulasi 22variable22on di kelenjar pituitari untuk mengeluarkan FSH dan LH ke dalam sirkulasi perifer [1]. Bukti yang terkait dengan efek stimulasi kisspeptin pada neuron GnRH telah adalah peningkatan ekspresi mRNA GnRH oleh neuron GnRH setelah paparan kisspeptin.(Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)

#### 5. Peran Kisspeptin dalam Mekanisme Umpan Balik Negatif

Sinyal umpan balik dari steroid seks ke neuron GnRH dikemukakan berdasarkan dari neuron GnRH tidak mengekspresikan reseptor estrogen (ER). Bukti terbaru menunjukkan bahwa neuron KNDy bertindak sebagai mediator untuk mengirimkan sinyal positif dan 22variable dari steroid seks ke neuron GnRH. Ciri yang paling mencolok dari neuron kisspeptin adalah bahwa hampir semuanya mengekspresikan alfa reseptor estrogen ( $Er\alpha$ ) dan 22variable besar juga mengekspresikan reseptor beta estrogen ( $Er\beta$ ). Bukti awal bahwa neuron kisspeptin mengatur umpan balik negatif steroid seks berasal dari penelitian yang

mengungkapkan secara signifikan bahwa peningkatan ekspresi mRNA Kiss1 di hipotalamus pada wanita yang telah menopause. Efek umpan balik negatif dari estrogen terutama dimediasi melalui  $E\alpha$ , yang diekspresikan oleh neuron kisspeptin. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan ekspresi Kiss1-mRNA yang terkait dengan peningkatan kadar LH. Selain  $E\alpha$ , neuron infundibular hipertrofi pada wanita pascamenopause juga menunjukkan peningkatan ekspresi neurokinin B-mRNA, dan bukti menunjukkan bahwa baik neurokinin-B dan fungsi kisspeptin secara sinergis untuk memberikan umpan balik negatif dari estrogen.

Ekspresi gen neurokinin-B meningkat pada wanita yang telah menopause. Penelitian juga mengungkapkan dynorphin sebagai mediator umpan balik 23variable steroid seks yang ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi prodynorphin mRNA di 23variabl infundibular wanita pascamenopause. Temuan ini secara kolektif menunjukkan bahwa steroid seks memediasi umpan balik 23variable mereka terhadap neuron GnRH dengan merangsang sekresi dinorfin dan menekan sekresi neurokinin-B dan kisspeptin di nukleus infundibular pada manusia.(Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)

#### **6. Peran Kisspeptin dalam Mekanisme Umpan Balik Positif**

Peran estrogen dan steroid seks lainnya, seperti 23variable23one, dalam membentuk respons GnRH / LH terhadap kisspeptins, estrogen menstimulasi neuron di AVPV (inti periventrikular anteroventral), terkait dengan reseptor progesteron yang diaktifkan (PRs), untuk memberikan umpan balik positifnya dengan menginduksi lonjakan LH praovulasi. Hal ini terbukti dari penurunan ekspresi Kiss1-mRNA pada AVPV setelah menopause.(Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)

## 7. **Farmakokinetik Kisspeptin pada manusia**

Farmakokinetik kisspeptin sangat penting dipahami untuk interpretasi yang tepat dari hasil studi penelitian kisspeptin pada manusia. Studi yang dilakukan pada manusia yang melibatkan pemberian kisspeptin telah menggunakan isoform kisspeptin (kp-10 dan Kp-54), teknik pemberian yang berbeda (bolus tunggal atau ganda atau infus kontinu), dan rute pemberian yang berbeda (subkutan [SC], intravena [IV]). Kp-54 meluruh dengan lambat dan memiliki durasi kerja yang lebih lama dibandingkan dengan Kp-10, yang meluruh dengan sangat cepat. Bukti juga menunjukkan bahwa kisspeptin aman untuk diberikan karena tidak ada efek samping, keluhan subjek, perubahan organ vital, atau perubahan jumlah sel atau fungsi hati dan ginjal. (Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)

## 8. **Peran Kisspeptin pada Gangguan Reproduksi**

Mutasi dari KISS1 dan KISS1-R dikaitkan dengan penurunan pensinyalan GnRH dan kadar gonadotropin yang rendah dalam sirkulasi, yang menyebabkan gangguan pubertas dan fungsi reproduksi. Selain itu, kadar Kisspeptin plasma yang tinggi telah dilaporkan pada pasien SOPK, yang mungkin mencerminkan hubungannya dengan kondisi patologis di ovarium. Kondisi patologis seperti SOPK, berhubungan dengan sekresi pulsatil GnRH yang abnormal. Pada SOPK, pemicu sekresi GnRH menjadi kurang responsif terhadap umpan balik negatif steroid ovarium (terutama progesteron) karena peningkatan kadar androgen, yang menyebabkan peningkatan sekresi LH dan gangguan rasio LH-FSH. Karena neuron KISS1 di hipotalamus menyampaikan regulasi steroid gonad pada sumbu HPG, kadar mRNA Kiss1 di hipotalamus abnormal pada wanita dengan SOPK. Jadi, perubahan Kisspeptin ovarium dapat berkontribusi pada fenotipe ovarium dari SOPK. (Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani and Zadeh-Vakili, 2017)

Pada penelitian terbaru menunjukkan bahwa infus perifer Kisspeptin dapat merangsang pelepasan gonadotropin pada wanita yang sehat dan pada individu dengan IHH, amenore hipotalamus (HA), dan anovulasi. Oleh karena itu, Kisspeptin dan agonis / antagonisnya dapat memberikan pengobatan potensial untuk gangguan reproduksi, yang ditandai dengan gangguan sekresi pulsatil GnRH Sindrom Polikistik Ovarium (SOPK). (Tng, 2015; Attard, 2017; Nejad, Tehrani, 2017)