

TESIS PENELITIAN

# **Hubungan Stres Oksidatif Terhadap Resistensi Insulin pada Penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)**



Oleh:  
**Arlen Resnawaldi**  
**C105216207**

Supervisor:

Pembimbing I: Prof.Dr.dr.Nusratuddin Abdullah,Sp.OG(K)FER,MARS

Pembimbing II: Dr.dr. Samrichard Rambulangi Sp.OG

Pembimbing Statistik : dr. Firdaus Kasim M.Sc

**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**  
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2020**

## LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN STRES OKSIDATIF TERHADAP RESISTENSI INSULIN  
PADA PENDERITA SINDROM OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**

Disusun dan diajukan oleh :

**ARLEN RESNAWALDI**

C 105 216 207

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

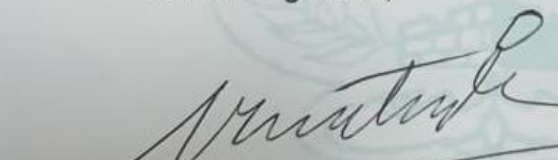
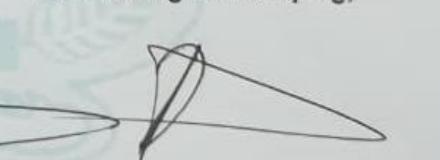
Pada tanggal 19 Mei 2020

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan


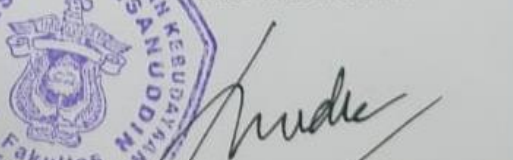
**MENYETUJUI****KOMISI PENASEHAT**

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

  
Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp. OG(K), MARS  
NIP. 19611225 1988101 001  
Dr. dr. Samrichard Rambulangi, Sp. OG  
NIP. 19740914 2007121 001

Ketua Program Studi,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)  
NIP. 19680904 200003 2 001  
Prof. dr. Bidu, Ph.D, Sp.M(K) M. Med.Ed  
NIP. 19661231 199503 1 009

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Arlen Resnawaldi

NIM : C105216207

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis 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 sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Februari 2021

Yang menyatakan



Arlen Resnawaldi

## ABSTRAK

### **ARLEN RESNAWALDI. Hubungan Stres Oksidatif Terhadap Resistensi Insulin pada Penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) (Nusratuddin Abdullah, Samrichard Rambulangi, Firdaus Kasim)**

**Latar belakang:** Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan sindrom kelainan endokrinologi dan metabolik pada wanita yang menyebabkan adanya gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, dan obesitas. Stres oksidatif dipercaya memiliki peranan yang penting dalam proses terjadinya endometriosis, faktor infertilitas, regulasi ovulasi dan gangguan kualitas oosit dalam sistem reproduksi manusia. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik.

**Tujuan:** Mengetahui hubungan antara kadar stres oksidatif terhadap kejadian resistensi insulin pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

**Metode:** Studi observasional dengan pendekatan studi potong lintang (*cross sectional*), sampel berjumlah 26 orang dengan resistensi insulin yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan HOMA IR > 2 dan 26 orang tanpa resistensi insulin yang dikonfirmasi dengan pemeriksaan HOMA IR < 2, kemudian seluruh subjek dilakukan pemeriksaan kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan metode Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) periode Januari – Desember 2019.

**Hasil:** Berdasarkan nilai kadar *Reactive Oxidative Stress* (ROS) dan nilai (*Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance*) HOMA-IR nilai  $p = 0,137$  ( $p > 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara stress oksidatif terhadap resistensi insulin pada pasien sindrom ovarium polikistik.

**Kata kunci:** sindrom ovarium polikistik, stres oksidatif, resistensi insulin

## ABSTRACT

**ARLEN RESNAWALDI. Relationship of Oxidative Stress to Insulin Resistance in People with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) (Nusratuddin Abdullah, Samrichard Rambulangi, Firdaus Kasim)**

**Background:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a syndrome of endocrinological and metabolic disorders in women that causes menstrual cycle disorders, hirsutism, acne and obesity. Oxidative stress is believed to have an important role in the process of endometriosis, infertility factors, ovulation regulation and oocyte quality disorders in the human reproductive system. The source of oxidative stress that occurs comes from increased production of free radicals due to glucose auto-oxidation, decreased concentration of low molecular weight antioxidants in tissues, and disruption of enzymatic antioxidant defense activity.

**Aim:** Knowing the relationship between levels of oxidative stress on the incidence of insulin resistance in patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

**Methods:** Observational study with cross sectional approach, a sample of 26 people with insulin resistance confirmed by IR HOMA > 2 and 26 people without insulin resistance confirmed by HOMA IR < 2, then all subjects were tested for Reactive Oxygen Species (ROS) levels using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method from January to December 2019.

**Result:** Based on the value of Reactive Oxidative Stress (ROS) levels and Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR), p value = 0.137 ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There were no significant differences between the oxidative stress against insulin resistance in polycystic ovary syndrome patients.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, oxidative stress, insulin resistance

## DAFTAR SINGKATAN

### SINGKATAN

ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CIGMA	: <i>Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment</i>
CPA	: <i>Cyproterone Acetate</i>
DEAS	: <i>Dehydroepiandrosteron Sulfat</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ESHRE	: <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FIRI	: <i>Fasting Insulin Resistance Index</i>
FSH	: <i>Follicle-Stimulating Hormone</i>
GDP	: <i>Gula Darah Puasa</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter Type</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GnRHa	: <i>Gonadotropin-releasing hormone agonist</i>
GPx	: <i>Glutathione Peroxidase</i>
HDL	: <i>High-Density Lipoprotein</i>
HOMA	: <i>Homeostatic model assessment</i>
IGF	: <i>Insulin like Growth Factor</i>
IGFBP	: <i>Insulin like Growth Factor Binding Protein</i>
IGFs	: <i>Insulin-like growth factors</i>

IMT	: Indeks Massa Tubuh
IR	: <i>Insulin resistance</i>
IVF	: <i>in vitro fertilization</i>
LDL	: <i>Low-Density Lipoprotein</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
LL	: <i>Lower Limit</i>
LOD	: <i>Laparoscopic Ovarian Diathermy</i>
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MDA	: <i>Malonyldialdehyde</i>
mFG	: <i>modified Ferriman-Gallwey</i>
mtDNA	: <i>Mitochondrial Deoxyribonucleic acid</i>
NADPH	: <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
OBGIN	: Obstetri dan Ginekologi
OCP	: <i>Oral contraception pill</i>
PAI-1	: <i>plasminogen activator inhibitor-1</i>
PI3K	: Phosphatidilinositol 3 Kinase
POR	: <i>Prevalence Odds Ratio</i>
RNS	: <i>Reactive Nitrogen Species</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SD	: Standar Deviasi
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SOD	: Superoksida Dismutase
SOPK	: Sindrom Ovarium Polikistik

SPSS : *Statistical Package for the Social Sciences*

TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor alpha*

UL : *Upper Limit*



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
ABSTRAK (INDONESIA).....	iv
ABSTRAK ( <i>ENGLISH</i> ).....	v
DAFTAR SINGKATAN.....	vi
DAFTAR ISI .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan masalah .....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
A. Sindrom Polikistik Ovarium (SOPK) .....	5
B. Patomekanisme Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK).....	8
C. Penegakan Diagnosa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) .....	10
D. HOMA IR dan Resistensi Insulin pada Sindrom Ovarium Polikistik.....	19
E. <i>Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1</i> (IGFBP-1) dan Sindrom Ovarium Polikistik.....	21
F. Stres Oksidatif .....	24
G. Hubungan Stres Oksidatif, Resistensi Insulin dan Sindrom Ovarium Polikistik.....	27
<b>BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>	<b>31</b>
A. Kerangka Teori.....	31
B. Kerangka Konseptual .....	31

C. Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel .....	32
D. Hipotesis Penelitian .....	37
BAB IV METODE PENELITIAN .....	39
A. Jenis Penelitian .....	39
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	39
C. Populasi dan Sampel .....	40
D. Kriteria Sampel .....	40
E. Cara Pengambilan Sampel .....	42
F. Pengumpulan Data .....	43
G. Pengolahan Data .....	43
H. Penyajian Data .....	43
I. Bahan dan alat yang digunakan .....	44
J. Analisis Data .....	44
K. Aspek Etika Penelitian .....	48
L. Prosedur Penelitian .....	49
M. Alur Penelitian .....	50
N. Jadwal Penelitian .....	50
O. Personalia Penelitian .....	51
BAB V HASIL PENELITIAN & PEMBAHASAN .....	52
A. Hasil Penelitian .....	52
B. Pembahasan .....	63
BAB VI SIMPULAN & SARAN .....	70
A. Simpulan .....	70
B. Saran .....	71
DAFTAR PUSTAKA .....	72

## DAFTAR GAMBAR

- Gambar 1. Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. 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 (Yidiz et al., 2003)..... 13
- Gambar 2. Ovarium polikistik (pemeriksaan transvaginal). Pada kedua gambar ovarium, terlihat peningkatan ukuran panjang 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, 2007)..... 18
- Gambar 3. Mekanisme yang mungkin terlibat dalam hiperinsulinemia, IGF-1 dan IGFBP-1 pada adrenarke prematur dan sindrom ovarium polikistik (Wang et al., 2003). ..... 24
- Gambar 4. Diagram box plot dari nilai kadar ROS pada subjek penelitian.... ..... 61
- Gambar 5. Korelasi nilai kadar ROS dan HOMA-IR pasien SOPK..... 62

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Tabel silang dilihat dari faktor risiko .....	46
Tabel 2. Distribusi Karakteristik Responden pada Kelompok Sindrom Ovarium Polikistik pada beberapa rumah sakit jejaring OBGIN FKUH bulan Januari - Desember 2019 .....	53
Tabel 3. Hubungan kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap usia.....	56
Tabel 4. Gambaran kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap riwayat oligomenore/amenore.....	57
Tabel 5. Gambaran kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap riwayat penyakit SOPK dalam keluarga.....	57
Tabel 6. Hubungan kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG).....	58
Tabel 7. Gambaran kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap riwayat konsumsi makanan cepat saji.....	59
Tabel 8. Hubungan kadar <i>Reactive Oxygen Species</i> (ROS) terhadap indeks massa tubuh .....	60
Tabel 9. Hubungan nilai kadar ROS dan nilai HOMA-IR.....	60

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

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 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 (Carmina, 2012, McCartney et al., 2016).

Penyebab kausal dari sindrom ovarium polikistik sampai saat ini tidak diketahui dengan pasti. Resistensi insulin diyakini sebagai faktor etiologi penyebab. Hal ini juga dibuktikan dengan tingginya angka kejadian resistensi insulin pada penderita sindrom ovarium polikistik. Resistensi insulin akan menimbulkan keadaan hiperinsulinemia sebagai reaksi kompensasi insensitivitas insulin. Tingginya kadar insulin akan merangsang produksi androgen ovarium dengan berbagai mekanisme. 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. Insulin juga menekan kadar *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) sehingga kadar androgen bebas meningkat. 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) (Wahyuni et al., 2015, Lucidi, 2018).

Stres oksidatif dipercaya memiliki peranan yang penting dalam proses terjadinya endometriosis, faktor infertilitas, regulasi ovulasi dan gangguan kualitas oosit dalam sistem reproduksi manusia (Schattman et al., 2015, Lu et al., 2018). Stres oksidatif didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan antara mekanisme pertahanan antioksidan tubuh terhadap *Reactive Oxygen Species* (ROS). Ketidakseimbangan ini menyebabkan peningkatan kadar ROS yang kemudian menyebabkan terjadinya kerusakan membran sel lipid oleh karena peroksidasi lipid dari formasi *malonyldialdehyde* (MDA). Ketika kadar ROS meningkat, hal ini juga akan menyebabkan ketidakstabilan lingkungan pada sel dan jaringan organ reproduksi manusia (Turan et al., 2013, Agarwal et al., 2014).

Pada diabetes melitus, pertahanan antioksidan dan sistem perbaikan seluler akan terangsang sebagai respon tantangan oksidatif. Sumber stres oksidatif yang terjadi berasal dari peningkatan produksi radikal bebas akibat autooksidasi glukosa, penurunan konsentrasi antioksidan berat molekul rendah di jaringan, dan gangguan aktivitas pertahanan antioksidan enzimatik. Kemaknaan stres oksidatif pada patologi penyakit sering tidak tentu. Di samping itu, stres oksidatif juga memiliki kontribusi pada perburukan dan perkembangan kejadian komplikasi penyakit (Setiawan et al., 2005).

Dari penjelasan diatas, maka terdapat hubungan yang sangat kompleks antara stres oksidatif, resistensi insulin serta sindrom ovarium polikistik (SOPK). Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mencari keterkaitan antara stres oksidatif dan resistensi insulin terkait sindrom ovarium polikistik.

## **B. Rumusan masalah**

Apakah terdapat hubungan stres oksidatif terhadap resistensi insulin pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan antara kadar stres oksidatif terhadap kejadian resistensi insulin pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) sebagai biomarker penanda stres oksidatif pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)
- b. Mengetahui hubungan antara kadar *Reactive Oxygen Species* (ROS) terhadap kejadian resistensi insulin

### **D. Manfaat Penelitian**

- a. Memberikan informasi mengenai hubungan antara kadar stres oksidatif terhadap kejadian resistensi insulin pada penderita Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)
- b. Dapat digunakan untuk edukasi, promotif, preventif dan kuratif pada pelayanan kesehatan untuk pasien dengan Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Sindrom Polikistik Ovarium (SOPK)**

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 et al., 2015, Zheng et al., 2017). 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, Zheng et al., 2017).

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 diagnosa 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 ovarium

yang didiagnosa dengan pemeriksaan ultrasonografi ataupun patologi anatomi (Hoffman et al., 2016).

Terdapat tiga cara dalam menegakkan diagnosa sindrom ovarium polikistik, diantaranya berdasarkan gejala klinis, kondisi hormonal pasien dan gambaran pemeriksaan ultrasonografi. Adapun gejala klinis yang dapat menjadi petunjuk penegakan diagnosa 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 kebutakan (Hoffman et al., 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 multipel ovarium pada pemeriksaan USG juga menjadi salah satu faktor penentu penegakan diagnosa sindrom ovarium polikistik (Kabel, 2016). Pemeriksaan baku emas untuk menegakkan diagnosa 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 prolaktin. 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 negatif 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 hormon 17-alfa hidroksi progesteron; kadarnya yang tinggi menandakan adanya hiperplasia adrenal kongenital (defisiensi enzim 21-hidroksilase) (Baziad, 2012, McCartney and Marshall, 2016).

## **B. 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 hormon androgen seperti testosteron dan androstenedion yang akan dilepaskan ke sirkulasi darah. Beberapa dari hormon 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 progesteron 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, 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 et al., 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 (Hershlag et al., 1996).

### **C. 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.

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 (Zheng et al., 2017). 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.

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.

## **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 (Singh et al., 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.

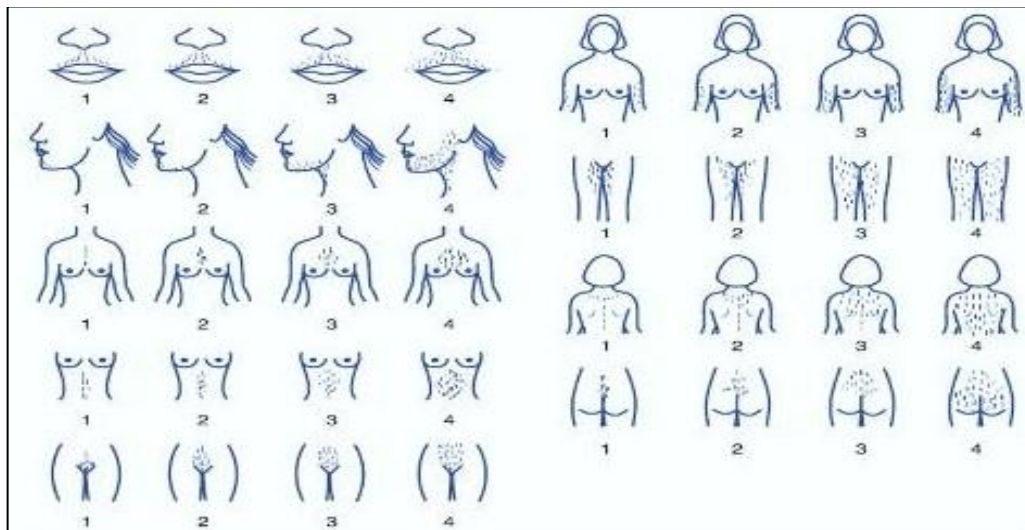
Tanda lain hiperandrogenisme seperti klitoromegali, peningkatan massa otot dan suara menjadi berat merupakan karakteristik sindrom ovarium polikistik ekstrim yang disebut hipertekosis. Tanda dan gejala tersebut juga ditemukan pada tumor



yang memproduksi androgen, pemberian androgen eksternal, atau virilisasi hiperplasia adrenal 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 1. Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. 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 (Yidiz 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, 2007).

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 diastol  $\geq 85$  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, 2007).

#### **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 et al., 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 et al., 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**

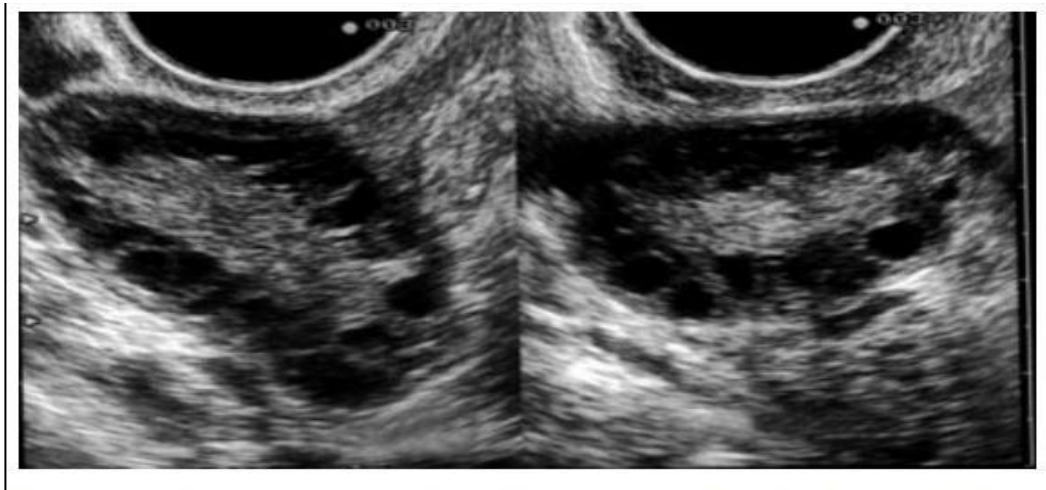
Nama sindrom ovarium polikistik berasal dari tampilan ovarium yang membesar yang sering terlihat pada perempuan dengan anovulasi hiperandrogenik kronis. Ovarium polikistik memberi gambaran peningkatan ukuran dan volume stroma serta peningkatan jumlah folikel-folikel kecil. Kriteria ASRM/ESHRE Rotterdam 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 and Speroff, 2011).

Syarat pemeriksaan ultrasonografi untuk menilai gambaran ovarium polikistik adalah (Hestiantoro et 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 and Speroff, 2011).



**Gambar 2.** Ovarium polikistik (pemeriksaan transvaginal). Pada kedua gambar ovarium, terlihat peningkatan ukuran panjang 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, 2007).

#### **D. HOMA IR dan Resistensi Insulin pada Sindrom Ovarium**

##### **Polikistik**

*Homeostatic model assessment* (HOMA) dari fungsi sel  $\beta$  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  $\beta$  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  $\beta$ .

HOMA telah dibandingkan dengan sejumlah metode yang tervalidasi untuk mengukur IR dan fungsi sel  $\beta$ . 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  $\beta$  atau IR.

Ada korelasi yang baik antara perkiraan IR yang berasal dari HOMA dan dari *clamp euglycemic* ( $R_s = 0,88$ ,  $P < 0,0001$  [1];  $R_s = 0,85$ ,  $P < 0,0001$ ;  $andr = 0,73$ ,  $P < 0,0001$ ) dan antara HOMA dan model minimal ( $r = 0,7$ ,  $P < 0,001$ ). Perkiraan fungsi sel  $\beta$  menggunakan HOMA telah terbukti berkorelasi dengan baik dengan perkiraan menggunakan



penilaian infus model glukosa kontinu (CIGMA) (model paradigma lain) ( $R_s = 0,88$ ), *clamp* hiperglikemia ( $R_s = 0.61$ ,  $P < 0,01$ ) (1), dan respon insulin akut dari tes toleransi glukosa intravena (IVGTT) ( $R_s = 0,63$ ) (Wallace et al., 2004).

Indeks resistensi insulin dinilai menggunakan perhitungan: HOMA-

$$IR = \frac{FIRI \times FPG}{22,5}$$

dimana FIRI adalah kadar insulin puasa ( $\mu\text{U/mL}$ ) dan GDP adalah kadar glukosa puasa ( $\text{mmol/L}$ ).

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. Jensterle et al. 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).

### **E. *Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 1 (IGFBP-1)* dan Sindrom Ovarium Polikistik**

IGFBP-1, sinonim protein plasenta-12 dan *pregnancy-associated endometrial  $\alpha_1$ -globulin* merupakan protein dengan berat molekul rendah 25-kDa, yang disintesis di hati, sel granulosa ovarium, dan endometrium desidua. IGFBP-1 adalah bagian dari famili *insulin-like growth factor binding protein* (IGFBP) dan mengkode protein dengan domain IGFBP. IGFBP-1 ditemukan di serum. Pada individu normal, konsentrasi IGFBP-1 berfluktuasi hingga 10x lipat sebagai respon terhadap perubahan akut kadar insulin yang menyebabkan inhibisi gen transkripsi IGFBP-1 serta produksinya di hati. Rerata nilai IGFBP-1 pada individu normal adalah 26.1-124.0  $\mu\text{g/l}$  (Kelly et al., 2011).

Sejumlah penelitian telah membuktikan kemampuan IGFBP-1 dalam menginhibisi maupun mengaugmentasi kerja IGF. Protein ini mengikat *insulin-like growth factors* (IGFs) I dan II yang bersirkulasi di plasma dengan afinitas yang tinggi. Ikatan protein ini memperpanjang waktu paruh IGFs dan menguatkan interaksi IGFs dengan reseptor di permukaan sel (Khosravi et al., 1997).

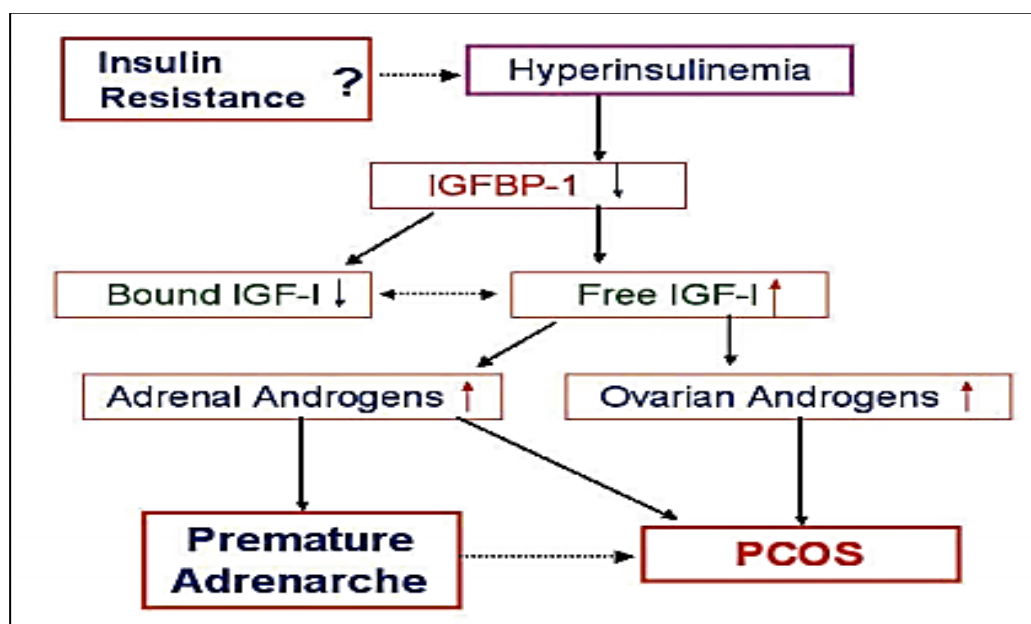
Diferensiasi fosforilasi IGFBP-1 secara signifikan dapat meningkatkan afinitasnya terhadap IGF. Analisis IGFBP-1 dengan menggunakan *anion-exchange chromatography* dan *non denaturing polyacrylamide gel electrophoresis* mengidentifikasi ada 5 varian IGFBP-1, dengan perbedaan hanya pada derajat fosfolirasi. Beberapa sel seperti

Hep G2, desidua dan hati terutama mensekresi IGFBP-1 terfosfolirasi sedangkan cairan amnion dan serum fetus lebih banyak mengandung IGFBP-1 tidak terfosfolirasi. Sebaliknya, pada serum orang dewasa hanya terdeteksi satu varian IGFBP-1 yang sangat terfosfolirasi. Akan tetapi, IGFBP-1 pada orang dewasa dapat berubah pada kondisi-kondisi tertentu seperti dalam kehamilan dan sindroma Laron dimana lebih banyak varian tidak terfosfolirasi dibandingkan yang terfosfolirasi. Defosforilasi dari IGFBP-1 diduga sebagai mekanisme yang meningkatkan bioavailabilitas IGF. Isoform dari IGFBP-1 yang tidak terfosfolirasi memiliki afinitas 4 hingga 6 kali lipat lebih rendah jika dibandingkan dengan varian terfosfolirasi. Baik stimulasi dan maupun inhibisi dari aksi IGF berasosiasi dengan IGFBP-1 terfosfolirasi maupun tidak terfosfolirasi.

Pada individu yang sehat dan pasien diabetes, pemberian insulin telah terbukti mengurangi kadar serum IGFBP-1. Hal ini menunjukkan bahwa insulin dapat bertindak secara tidak langsung pada reseptor IGF-I dengan mempengaruhi kadar IGF-I bebas. Disimpulkan bahwa resistensi insulin pada perempuan sindrom ovarium polikistik meningkatkan kadar bio-availabilitas IGF-1 bebas dan berkontribusi terhadap kelainan pada steroidogenesis ovarium. Namun, hal ini disangkal oleh bukti dari studi populasi yang besar yang menunjukkan kadar IGFBP-1 pada populasi umum lebih rendah pada subjek obesitas, terlepas dari kadar insulin puasa. Oleh karena tingginya prevalensi obesitas pada sindrom ovarium polikistik, IGFBP-1 secara konsisten memiliki kadar yang lebih rendah

pada perempuan sindrom ovarium polikistik dibandingkan perempuan sehat.

Suatu studi yang dilakukan di Inggris menunjukkan kadar IGFBP-1 serum yang lebih rendah di seluruh populasi sindrom ovarium polikistik terlepas dari kadar IMT. Namun, ketika disesuaikan dengan IMT, kadar IGFBP-1 secara signifikan lebih rendah pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan subjek dengan berat badan normal, baik pada sindrom ovarium polikistik dan populasi kontrol. Temuan ini menunjukkan sindrom ovarium polikistik tidak menentukan hubungan antara IMT dan IGFBP-1 (Kelly et al., 2011).



**Gambar 3.** Mekanisme yang mungkin terlibat dalam hiperinsulinemia, IGF-1 dan IGFBP-1 pada adrenarke prematur dan sindrom ovarium polikistik (Wang et al., 2003).

## F. Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu keadaan dimana terjadi ketidakseimbangan antara pro oksidan dan antioksidan di dalam tubuh oleh karena produksi radikal bebas yang berlebihan menyebabkan gangguan pada kontrol dan sinyal redoks dan/atau kerusakan molekular (Sies, 2015, Agarwal et al., 2014).

Ada dua macam bentuk umum radikal bebas yaitu *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). ROS merupakan representasi kategori molekul yang luas yang merupakan derivat oksigen radikal dan nonradikal. Derivat oksigen radikal meliputi ion OH, superoksida, nitric oxide, dan peroxy, sedangkan derivat oksigen yang non-radikal meliputi ozon, singlet oksigen, lipid peroksida, dan hydrogen peroksida (Agarwal et al., 2014, Schattman et al., 2015, Sies, 2015, Lucidi, 2018).

Selain derivat oksigen, radikal bebas juga dapat berasal dari derivat nitrogen seperti nitric oxide, peroksi nitrit, dan ion nitroksil yang juga merupakan subklas dari ROS. Berbagai macam ROS tersebut dapat bersumber dari dalam tubuh (intrinsik) atau dari luar tubuh (ekstrinsik) (Yidiz et al., 2003, Souter et al., 2004, Lucidi, 2018).

Radiasi sinar rontgen maupun sinar ultraviolet merupakan sumber pembentukan ROS yang cukup penting, mengingat kedua sinar tersebut dapat melisiskan air menjadi radikal . OH. Selain itu ion logam seperti Fe<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup> dan Cu<sup>+</sup> juga dapat bereaksi dengan oksigen atau hidrogen

peroksida ( $H_2O_2$ ), menghasilkan radikal  $\cdot OH$ . Nitric oksida, suatu senyawa yang penting untuk relaksasi pembuluh darah, selain merupakan senyawa radikal bebas, juga dapat bereaksi dengan superoksida menghasilkan peroksinitrit, yang kemudian dapat membentuk radikal  $\cdot OH$ . Sumber ROS yang lain adalah berasal dari *respiratory burst* dari makrofag yang teraktifkan. Aktivasi makrofag ini menyebabkan peningkatan penggunaan glukosa melalui lintasan pentosa fosfat yang dipakai untuk mereduksi NADP menjadi NADPH, dan peningkatan penggunaan oksigen yang dipakai untuk mengoksidasi NADPH guna menghasilkan superoksida dan halogen radikal sebagai agen yang sitotoksik untuk membunuh mikroorganisme yang telah difagosit (Legro et al., 1999, ACOG, 2009).

ROS merupakan molekul bebas dan tidak berpasangan sehingga bersifat tidak stabil dan reaktif. ROS hanya dapat bertahan dalam hitungan milidetik ( $10^{-9} - 10^{-12}$ ) sebelum bereaksi dengan molekul lain untuk menstabilkan dirinya (Legro et al., 1999, Fritz and Speroff, 2011, Hestiantoro et al., 2013). Ada beberapa jenis ROS, namun yang memiliki efek berbahaya dan bersifat merusak adalah superoksida ( $\cdot O^-$ ), hydroxyl ( $\cdot OH$ ), dan perhydroxyl ( $\cdot O_2H$ ) (Wallace et al., 2004, Wongwananuruk et al., 2012, Ko et al., 2014, Schattman et al., 2015).

Kerusakan jaringan akibat serangan ROS dikenal dengan stres oksidatif, sedangkan faktor yang dapat melindungi jaringan terhadap ROS disebut antioksidan. Berbagai jaringan yang dapat mengalami kerusakan

akibat ROS di antaranya adalah *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA), lipid, dan protein. Interaksi ROS dengan basa dari DNA dapat merubah struktur kimia DNA, apabila tidak direparasi akan mengalami mutasi yang dapat diturunkan, terutama bila terjadi pada DNA sel germinal baik di dalam ovarium maupun testis, sedangkan kerusakan DNA pada sel somatik dapat mengarah pada inisiasi keganasan. Reaksi ROS terhadap lipid tidak jenuh membran sel dan plasma lipoprotein menyebabkan pembentukan lipid peroksida (malondialdehyde) yang secara kimia dapat memodifikasi protein dan basa asam nukleat. Selain itu ROS secara kimia juga dapat memodifikasi langsung asam amino dalam protein, sehingga tidak lagi dikenal sebagai milik sendiri (self) tetapi sebagai nonself oleh sistem imun. Antibodi yang dihasilkan juga akan bereaksi silang dengan protein dari jaringan normal, sebagai awal dari munculnya berbagai penyakit autoimun. Modifikasi kimia dalam protein dan lemak pada lipoprotein (LDL) menyebabkan LDL tidak lagi dapat dikenal oleh reseptor LDL liver, akibatnya LDL tidak dapat dibersihkan oleh liver. Sebaliknya, LDL akan diambil oleh reseptor makrofag, yang kemudian membuat makrofag mempunyai ukuran lebih besar dan menginfiltrasi lapisan pembuluh darah di bawah endothelium, terutama bila sudah terjadi kerusakan endothelium sebelumnya. Infiltrasi LDL tersebut kemudian ditutup oleh akumulasi kolesterol yang tidak teresterifikasi. Keadaan ini menyebabkan plak aterosklerosis berkembang, sehingga pembuluh darah menjadi tersumbat. Selain itu kerusakan tyrosin residu dalam protein akibat ROS juga dapat

mengarahkan pembentukan dihidroxyphenilalanin yang selanjutnya mampu bereaksi secara nonenzimatik untuk membentuk radikal bebas baru (Hestiantoro et al., 2013).

## **G. Hubungan Stres Oksidatif, Resistensi Insulin dan Sindrom**

### **Ovarium Polikistik**

Resistensi insulin yang terjadi pada perempuan dengan sindrom ovarium polikistik dapat menyebabkan hiperinsulinemia baik pada perempuan obesitas maupun perempuan kurus. Hal ini dapat disebabkan adanya gangguan pada insulin post reseptor dimana seharusnya yang bekerja fosforilasi tirosin tetapi yang terjadi adalah fosforilasi serin, hal ini memberi efek pada transpor glukosa yang masuk ke dalam sel otot ataupun lemak. Ada dua jalur sinyal transduksi yang mengalami gangguan akibat resistensi insulin diantara p38 *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK) dan Phosphatidilinositol 3 Kinase (PI3K) (Kelly et al., 2011).

Keadaan hiperinsulinemia berakibat pada timbulnya hiperandrogen melalui beberapa mekanisme, pada hati akan berakibat menurunkan produksi SHBG (Ollila et al., 2016) serta penurunan IGFBP-1. Penurunan SHBG akan meningkatkan estradiol serta testosteron bebas (dalam bentuk aktif) dalam darah, sedangkan penurunan IGFBP-1 berakibat meningkatkan bioavailabilitas IGF-1 di sel teka, hal ini sangat berperan dalam proses maturasi folikel serta steroidogenesis. Bersama dengan IGF-2 yang dihasilkan di sel teka maka IGF-1 akan merangsang ovarium



untuk memproduksi androgen melalui rangsangan pada reseptor IGF-1, hal ini berakibat pada peningkatan androstenedion dan testosteron (Khosravi et al., 1997, Lucidi, 2018).

Pada penelitian sebelumnya menunjukkan adanya peningkatan stres oksidatif secara signifikan pada pasien sindrom ovarium polikistik dimana status oksidatif dievaluasi oleh penanda sirkulasi, seperti malondialdehid (MDA), superoksida dismutase (SOD), dan glutathione peroxidase (GPx). Produk reaksi peroksidasi lipid telah banyak digunakan sebagai biomarker untuk OS (stres oksidatif). MDA, yang dihasilkan selama dekomposisi asam lemak tak jenuh ganda, adalah salah satu produk akhir yang stabil dari peroksidasi lipid yang dapat berfungsi sebagai biomarker yang baik. *Reactive Oxygen Species* (ROS) sebagai salah satu penanda OS bisa menyebabkan perubahan genetik dengan menyerang DNA, menyebabkan kerusakan DNA, seperti DNA strand breaks, point mutations, aberrant DNA cross-linking, dan DNA-protein cross-linking (Wang and Wang, 2003).

Resistensi insulin dapat menyebabkan terjadinya hiperglikemik yang kemudian memicu peningkatan kadar *Free Fatty Acid* (FFA). Peningkatan FFA ini menyebabkan kenaikan produksi ROS. Kelebihan glukosa dan FFA ketika diabsorpsi ke dalam sel akan menyebabkan transfer produk sisa metabolit seperti asam piruvat dan asetil koenzim A ke mitokondria untuk proses oksidasi yang berakibat produksi ROS yang meningkat. Kegagalan pembersihan *oxydative species* ini oleh

superoksida dismutase dan katalase juga memperparah penumpukan kadar ROS di dalam sel dan jaringan. Peningkatan kadar ROS ini kemudian akan mengaktifasi TNF- $\alpha$  sehingga memicu terbentuknya agen inflamasi seperti Nf-kappa  $\beta$ . Agen inflamasi yang terbentuk akan memperparah terjadinya resistensi insulin (Powers et al., 2008).

TNF- $\alpha$  dapat mengakibatkan resistensi insulin melalui penurunan autofosforilasi (*auto-phosphorylation*) dari reseptor insulin, perubahan reseptor insulin substrat 1 menjadi inhibitor *insuline receptor tyrosine kinase activity*, penurunan insuline-sensitive glucose transporter (GLUT-4), meningkatkan sirkulasi asam lemak, mengubah fungsi sel  $\beta$ , meningkatkan kadar trigliserida dan menurunkan kadar HDL. Hasil penelitian menunjukkan injeksi TNF pada hewan uji sehat akan menurunkan sensitivitas insulin yang diakibatkan karena hiperglikemia tanpa disertai penurunan kadar insulin plasma. Rangkaian proses inflamasi ini akan memicu peningkatan Insulin like growth factor (IGF-1) dan penurunan sex hormone binding globulin (SHBG) yang menyebabkan peningkatan produksi androgen (hiperandrogenemia)(Lu et al., 2018).