

**HUBUNGAN ANTARA FENOTIPE DAN KORTISOL DENGAN STATUS
KECEMASAN SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

*CORRELATION BETWEEN PHENOTYPE AND CORTISOL WITH
ANXIETY STATUS RELATED TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME*

Ummi Shulaeha



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023



**HUBUNGAN ANTARA FENOTIPE DAN KORTISOL DENGAN STATUS
KECEMASAN SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

UMMI SHULAEHA

Kepada

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

2023



TESIS**HUBUNGAN ANTARA FENOTIPE DAN KORTISOL DENGAN TINGKAT
KECEMASAN SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

Disusun dan diajukan oleh:

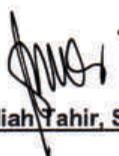
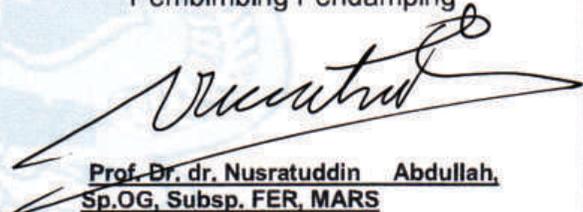
UMMI SHULAEHA

Nomor pokok: C055191007

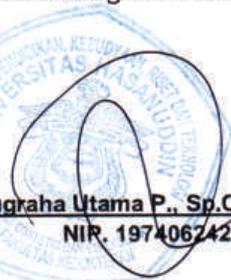
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 20 September 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**Menyetujui**

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


Dr. dr. A. Mardiah Yahir, Sp. OG, Subsp. obginsos
Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah,
Sp. OG, Subsp. FER, MARS

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
Dr. dr. Nugraha Utama P., 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 : Ummi Shulaeha

NIM : C055191007

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

HUBUNGAN ANTARA FENOTIPE DAN KORTISOL DENGAN TINGKAT KECEMASAN SINDROM OVARIUM POLIKISTIK

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 24 Februari 2023



SEPULEH RIBU RUPIAH
10000
METERAI
TEMPEL
DA695ALX068355994

Ummi Shulaeha



PRAKATA

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

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai *Hubungan antara Fenotipe dan Kortisol dengan Tingkat Kecemasan Sindrom Ovarium Polikistik* yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr.dr.Andi Mardiah Tahir, SpOG Subsp Obginsos** sebagai pembimbing I dan **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG Subsp Obginsos, MARS** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. Ishariyah Sunarno, Sp.OG Subsp KFM** sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr.dr. Eddy Hartono, Sp. OG (K)** dan **Dr.dr.Hj. Nur Rakhmah, Sp.OG (K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

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

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



Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr.dr.Darma Syanty , Sp.OG(K), M.Kes** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2019 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis **H. Iskandar** dan **Hj.Dalauleng** serta kedua mertua **H. Baso Salahuddin** dan **Hj. Andi Hatijah**, Suami tercinta **Andi Awang** serta anak **Andi Adiba Farisha** yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Kakak dan adik kandung penulis serta saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Makassar, 24 Februari 2023

Ummi Shulaeha



ABSTRAK

UMMI SHULAEHA. *Hubungan antara Fenotipe dan Kortisol dan Status Kecemasan Sindrome Ovarium Polikistik* (dibimbing oleh Andi Mardiah Tahir, Nusratuddin Abdullah, dan Isharyah Sunarno).

Sindrom Ovarium Polikistik (PCOS) adalah kelainan endokrin yang paling umum terjadi pada wanita usia reproduksi. Gejalanya meliputi siklus menstruasi yang tidak teratur, hirsutisme, obesitas, akne vulgaris, dan infertilitas. PCOS adalah kondisi stigmatisasi yang memengaruhi identitas wanita, kesehatan mental, dan khususnya kecemasan. Selain itu, meningkatnya kortisol dikaitkan dengan peningkatan kecemasan. Penelitian ini bertujuan mengetahui efek fenotipe dan kortisol dengan status kecemasan pada pasien sindrom ovarium polikistik (PCOS). Sampel diambil dari empat puluh pasien yang didiagnosis dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS) berusia 18 – 40 tahun di Makassar. *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) dalam versi bahasa Indonesia digunakan untuk menilai adanya kecemasan. Sampel darah diambil untuk memeriksa kortisol (tes darah sewaktu). Kadar kortisol diukur dengan menggunakan metode CMIA (*Chemiluminescent micro particle Immunoassay*). Prevalensi fenotipe A, B, C, dan D masing-masing adalah 27,5%, 0%, 45%, dan 45%. Fenotipe C memiliki indeks massa tubuh yang lebih tinggi dibandingkan dengan fenotipe lainnya namun tidak berbeda secara signifikan ($p > 0.05$). Sebanyak 26,1% pasien dengan fenotipe A ditemukan menderita kecemasan ringan dan 29,5% mengalami kecemasan sedang. Dibandingkan dengan fenotipe C, 52,2% mengalami kecemasan ringan dan 35,5% mengalami kecemasan sedang, hasil ini tidak signifikan secara statistik. Kadar kortisol yang lebih tinggi pada fenotipe A ditemukan dan dibandingkan dengan fenotipe lain (fenotipe C; $7,01 \pm 3,12$ dan fenotipe D; $6,37 \pm 3,02$) namun tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Adanya kecenderungan fenotipe A pada SOPK berpengaruh terhadap kecemasan, namun kemungkinan ada faktor-faktor lain yang memengaruhi kecemasan dan kortisol selain fenotipe.

Kata kunci : fenotipe, PCOS, kortisol, kecemasan



ABSTRACT

UMMI SHULAEHA. *Correlation Between Phenotype and Cortisol, and Anxiety Status Related to Polycystic Ovary Syndrome* (supervised by Andi Mardiah Tahir, Nusratuddin Abdullah, and Isharyah Sunarno)

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Symptoms include irregular menstrual cycles, hirsutism, obesity, acne vulgaris, and infertility. PCOS is a stigmatized condition that affects women's identity, and mental health, especially anxiety. In addition, the increase of cortisol is associated with increased anxiety. This study aims to determine the effect of phenotype and cortisol on anxiety status in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. Forty patients were diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) aged 18-40 years in Makassar. The Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM- A) in the Indonesian version was used to assess anxiety. A blood sample was taken to check for cortisol (drip blood test). Cortisol level was measured using CMIA (Chemiluminescent microparticle Immunoassay) method. The prevalence of phenotypes A, B, C, and D were 27.5%, 0%, 45%, and 45%, respectively. The results show that phenotype C has a higher body mass index than the other phenotypes but it was not significantly different. ($p > 0.05$). A total of 26.1% of patients with phenotype A are found to suffer from mild anxiety and 29.5% experience moderate anxiety. Compared to phenotype C, 52.2% experiences mild anxiety and 35.5% experiences moderate anxiety. These results are not statistically significant. Higher cortisol level was found in phenotype A compared to other phenotypes (phenotype C; 7.01 ± 3.12 and phenotype D; 6.37 ± 3.02) but not significantly different ($p > 0.05$). There is a tendency for phenotype A in SOPK to affect anxiety, but there may be other factors that affect anxiety and cortisol besides phenotype.

Keywords: phenotype, PCOS, cortisol, anxiety



DAFTAR ISI

Sampul	i
Halaman Judul	ii
Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian	iv
Prakata	v
Abstrak	vii
Abstract	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Gambar	xii
Daftar Tabel	xiii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
D. Manfaat Penelitian	4
1. Manfaat Akademik	4
2. Manfaat Bagi Pelayanan	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)	5
B. Penegakan Diagnosis Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)	7
1. Anamnesis	7
2. Pemeriksaan Fisik	7
3. Pemeriksaan Laboratorium	8
C. Manifestasi Klinik	11
1. Gangguan Menstruasi	11
2. Hiperandrogenesme	12
3. Infertilitas	15
4. Obesitas dan Sindrom Metabolik	17



5. Akantosis Nigrikans (<i>Acanthosis Nigricans</i>).....	17
D. Diagnostik Banding.....	18
E. Patofisiologi	19
1. Resistensi Insulin (IR)	19
2. Anti- <i>Müllerian Hormone</i> (AMH)	21
3. Aksis Neuroendokrin	23
F. Kortisol.....	23
G. Kecemasan.....	27
H. SOPK dan Kecemasan.....	29
I. Kerangka Teori.....	34
J. Kerangka Konsep	35
K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	36
L. Hipotesis Penelitian	38
BAB III METODE PENELITIAN	39
A. Desain Penelitian.....	39
B. Waktu dan Tempat	39
C. Populasi Penelitian.....	39
D. Sampel Penelitian.....	39
E. Cara Pengambilan Sampel.....	39
F. Perkiraan Besar Sampel.....	39
G. Kriteria Inklusi.....	40
H. Kriteria Eksklusi	40
I. Cara Pengumpulan Data	41
1. Pengumpulan Data.....	41
2. Alat dan Bahan.....	41
3. Prosedur Penelitian	41
J. Analisis Data.....	42
K. Alur Penelitian	47
L. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik.....	48
a. Jadwal Penelitian.....	48
b. Personalia Penelitian	49



BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	50
A. Karakteristik Subyek Penelitian	50
B. Hubungan Antara Status Kecemasan dan Kadar Kortisol dengan Fenotipe SOPK.....	51
C. Pembahasan	53
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	64
1. Kesimpulan.....	64
2. Saran.....	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	73



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Diagram venn fenotipe SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam.....	10
Gambar 2.	Gambaran SOPK pada pencitraan dengan ultrasonografi transversal pada ovarium kanan menunjukkan gambaran “string of pearls”	11
Gambar 3.	Peningkatan jumlah reseptor LH pada permukaan sel teka, yang mengakibatkan produksi androgen menjadi lebih banyak	12
Gambar 4.	Implikasi Klinis hiperandrogenemia pada SOPK	13
Gambar 5.	Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. Skor ≥ 8 - ≤ 15 : hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor ≥ 26 : hirsutisme berat.	14
Gambar 6.	Patofisiologi yang mendasari hiperandrogenisme pada SOPK	15
Gambar 7.	Patofisiologi terjadinya anovulasi pada SOPK.....	16
Gambar 8.	Akantosis Nigrikans pada daerah leher.....	18
Gambar 9.	Penyakit-penyakit yang menyerupai SOPK.....	18
Gambar 10.	Peran resistensi Insulin pada patogenesis terjadinya SOPK	20
Gambar 11.	Patofisiologi SOPK.....	21
Gambar 12.	Peran AMH dalam folikulogenesis	22
Gambar 13.	Kolesterol yang merupakan prekursor kortisol	24



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Fenotipe SOPK berdasarkan Rotterdam ESHRE/ASRM 2003	10
Tabel 2. Definisi Operasional.....	36
Tabel 3. Tabel silang untuk melihat hubungan faktor risiko dan efek.....	42
Tabel 4. Panduan interpretasi uji hipotesis korelatif.....	44
Tabel 5. Rangkuman rencana analisis data penelitian.....	44
Tabel 6. Karakteristik subyek penelitian	50
Tabel 7. Hubungan fenotipe dengan status kecemasan dan kadar kortisol pasien SOPK	52
Tabel 8. Hubungan fenotipe dengan skor indikator kecemasan Hamiltom pasien SOPK	53



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah suatu sindrom kelainan endokrin metabolik pada perempuan, menyebabkan adanya gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, obesitas, merupakan gangguan endokrin paling umum perempuan usia reproduksi dengan prevalensi 5-10%. Sindrom ini biasanya mengenai perempuan usia 12 sampai dengan 45 tahun. SOPK seringkali dikaitkan dengan infertilitas, abortus spontan rekuren, hiperlipidema, DM tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, serta hiperplasia endometrium. Berdasarkan kriteria Rotterdam dan *Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS Society) terdapat 4 fenotipe klinis SOPK, yaitu tipe A (oligomenore, hiperandrogenisme, dan PCO), tipe B (hiperandrogenisme dan oligomenore), tipe C (hiperandrogenisme dan PCO), serta tipe D (oligomenore dan PCO). (Kabel, 2016; McCartney and Marshall, 2016; O'Reilly et al., 2014; Rosa Maciel, 2013; Shariat et al., 2018)

Di Indonesia jumlah penduduk yang menderita SOPK sebanyak 7.419.468 pada tahun 2000, dan diperkirakan jumlah ini terus meningkat, 1/3 diantara wanita yang menderita SOPK mengalami adanya gangguan kecemasan, yang dahulu diduga disebabkan oleh kecemasan akibat adanya gangguan menstruasi, infertilitas dan gejala lainnya yang mempengaruhi penampilan fisik wanita dengan SOPK, namun saat ini telah diketahui adanya keterlibatan aksis Hipotalamus-Pituitari-Adrenal (HPA); terjadi klirens berlebih kortisol di perifer, dan tingginya aktivitas enzim *5 α -reductase* dan *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1* wanita dengan SOPK sehingga kortisol diubah menjadi bentuk yang tidak aktif; akibatnya umpan balik negatif terhadap *adrenocorticotropin hormone* (ACTH) tidak ada sehingga terjadi stimulasi berlebih terhadap kelenjar adrenal dan ovarium untuk menghasilkan kortisol.



yang berlebih di dalam darah memiliki korelasi dengan tingginya kadar *uteinizing hormone* (LH), yang dapat memperburuk hiperandrogenemia SOPK. Selain itu, keterlibatan testosteron juga telah diteliti; aktivitas

berlebih dari testosteron menyebabkan perubahan fisik pada wanita dengan SOPK sehingga mempengaruhi rasa percaya diri dan meningkatkan kecemasan. (Kurniawati et al., 2019; Tock et al., 2014)

Penelitian yang dilakukan oleh Glowinska dan kawan-kawan pada tahun 2016 di Polandia pada 82 wanita yang didiagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam, mengemukakan bahwa status anxietas pasien SOPK berhubungan dengan indeks massa tubuh, namun tidak berhubungan dengan derajat resistensi insulin dan status depresif. (Głowińska et al., 2016) Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Kondoh dan kawan-kawan menunjukkan adanya peningkatan ACTH dan kortisol basal pada wanita dengan SOPK, dan level ACTH lebih tinggi setelah pemberian *human corticotropin releasing hormone* (hCRH). (Kondoh et al., 1999)

Penelitian tinjauan pustaka sistematis yang dilakukan oleh Barry dan kawan-kawan yang dilakukan sampai tahun 2010, menunjukkan bahwa wanita dengan SOPK rata-rata memiliki tingkat kecemasan dan depresi yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan wanita tanpa SOPK, dan wanita SOPK dengan IMT yang lebih memiliki tingkat kecemasan dan depresi yang lebih tinggi dibandingkan wanita SOPK dengan IMT normal. (Barry et al., 2011)

Di Indonesia penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo oleh Muharam dan kawan-kawan pada tahun 2017 yang meneliti profil personal terhadap kadar kortisol pada 36 pasien SOPK, mendapatkan hasil bahwa kadar kortisol lebih tinggi pada subjek dengan kepribadian neurotik dan psikotik dibandingkan subjek dengan kepribadian normal. (Muharam et al., 2018)

Penanganan secara holistik, bukan hanya terapi medikamentosa dibutuhkan pada wanita dengan SOPK, karena gangguan psikologis seperti depresi dan kecemasan dapat menurunkan kualitas hidup pasien SOPK, mempengaruhi ketaatan dalam pengobatan, masalah seksual, sulitnya memberikan program untuk menurunkan berat badan, terbukti turut berpengaruh terhadap resistensi insulin, dan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler



wanita SOPK, sehingga pengenalan secara dini adanya gangguan tersebut dan faktor yang mempengaruhi seperti hormon kortisol perlu dilakukan sejak awal. Dengan pengetahuan ini praktisi kesehatan dapat

memberikan tatalaksana yang tepat terhadap pasien SOPK. (Kurniawati et al., 2019)

Dari penjelasan di atas, terdapat hubungan yang sangat kompleks antara gangguan kecemasan, sindrom ovarium polikistik (SOPK) dan kadar kortisol serum. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mencari keterkaitan SOPK, kadar kortisol, dan gangguan kecemasan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian tersebut, pertanyaan penelitian yang dapat timbul adalah:

1. Apakah terdapat hubungan antara fenotipe SOPK terhadap status kecemasan penderita SOPK?
2. Apakah terdapat hubungan antara kadar kortisol terhadap status kecemasan penderita SOPK?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara fenotipe SOPK dan kadar kortisol terhadap status kecemasan penderita SOPK.

2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini yaitu

1. Menetapkan fenotipe SOPK pada setiap subyek penelitian.
2. Mengukur kadar kortisol serum sewaktu pada penderita SOPK.
3. Mengukur status kecemasan penderita SOPK.
4. Menganalisis hubungan antara fenotipe SOPK terhadap status kecemasan penderita SOPK.
5. Menganalisis hubungan antara kadar kortisol serum sewaktu terhadap status kecemasan penderita SOPK.



D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Akademik

Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara fenotipe SOPK dan kadar kortisol serum terhadap status kecemasan penderita SOPK.

2. Manfaat Bagi Pelayanan

Dengan mengetahui status kecemasan pasien SOPK, pendekatan dan penatalaksanaan pasien SOPK dapat dilakukan secara holistik dan komprehensif.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah suatu sindrom kelainan endokrin metabolik pada perempuan, mengakibatkan gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, dan obesitas. Menurut *World Health Organization*, SOPK merupakan sindrom paling umum dan tersering perempuan di usia reproduksi dengan prevalensi 4-8% di seluruh dunia (Krishnan and Muthusami, 2017; O'Reilly et al., 2014).

Sindrom ovarium polikistik pertama kali didiskusikan pada abad ke-5 oleh Hippocrates yang mengamati adanya tanda kelebihan androgen pada pasangan dengan kelainan metabolik, kemudian pertama kali dilaporkan pada abad ke-9. Pada tahun 1844, Cherean mulai mendeskripsikan mengenai adanya pembesaran kista ovarium, dan kemudian Stein dan Leventhal mendeskripsikan kelainan ini sebagai sebuah sindrom oligomenore dan polikistik ovarium, disertai dengan gejala hirsutisme, akne dan obesitas (Krishnan and Muthusami, 2017). Umumnya, definisi SOPK yang digunakan secara luas adalah kelainan pada perempuan yang ditandai dengan hiperandrogenisme dan anovulasi kronik yang saling berhubungan serta perlu dibedakan dengan penyakit lainnya yang juga memberikan gejala dan tanda klinis yang sama, seperti hipotiroid, hiperplasia adrenal kongenital, sindrom Cushing, dan sebagainya (Kabel, 2016; Zhang et al., 2019).

SOPK terjadi pada rentang usia 12-45 tahun (Kabel, 2016). Beberapa kondisi lain dapat menyertai terjadinya SOPK, antara lain hiperandrogenisme, hiperinsulinemia, dan intoleransi glukosa. Kondisi ini dapat menyebabkan terjadinya infertilitas, abortus spontan rekuren, hiperlipidemia, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, aterosklerosis, hiperplasia endometrium, serta karsinoma endometrium (Lee and Rausch, 2012; McCartney and Marshall, 2016).



elah mengalami revisi beberapa kali, diputuskan bahwa diagnosis harus berdasar pada kriteria Rotterdam, meliputi dua dari tiga karakteristik oligomenore, hiperandrogenisme (klinis atau biokimia), dan ovarium

polikistik pada ultrasonografi (USG) setelah pengecualian dari endokrinopati lainnya (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019).

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

Beberapa keadaan yang sering menyertai SOPK adalah perkembangan folikel yang abnormal, obesitas, resistensi insulin (IR), hiperinsulinemia kompensasi, hiperandrogenisme, dan inflamasi ringan. Hiperandrogenisme ovarium, IR, hiperinsulinemia, dan perubahan sinyal endokrin folikel dapat mengganggu aktivasi, kelangsungan hidup, pertumbuhan, dan seleksi folikel pada wanita dengan SOPK. Efek ini mengakibatkan penumpukan folikel kecil di sekitar ovarium, morfologi polikistik, kerusakan pada pematangan folikel dan anovulasi (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019).

Ovarium polikistik akibat ovarium terus menerus dirangsang untuk menghasilkan androgen dalam jumlah yang banyak, terutama testosteron, baik dengan pelepasan hormon luteinizing / *luteinizing hormone* (LH) yang berlebihan oleh kelenjar hipofisis anterior, meningkatnya insulin dalam darah (hiperinsulinemia) pada wanita yang ovariumnya sensitif terhadap rangsangan ini atau berkurangnya kadar globulin pengikat hormon seks (SHBG – *sex hormone binding globulin*) yang menyebabkan terjadinya peningkatan androgen bebas (Kabel, 2016).



sien SOPK mempunyai hormon GnRH yang lebih tinggi, yang akhirnya
 bkan peningkatan rasio LH/FSH pada wanita dengan SOPK. Mayoritas
 OPK mengalami resistensi insulin dan/atau obesitas. Kadar insulin yang
 at berkontribusi pada kelainan yang terlihat pada aksis hipotalamus-

hipofisis-ovarium yang menyebabkan SOPK. Hiperinsulinemia dapat meningkatkan frekuensi nadi GnRH, dominasi FSH dan LH, peningkatan produksi androgen ovarium, penurunan maturasi folikel, dan penurunan ikatan SHBG. Faktor ini secara keseluruhan berkontribusi pada perkembangan SOPK (Kabel, 2016).

Pasien SOPK biasanya datang ke dokter dengan keluhan adanya gangguan pada siklus menstruasi (85-90% oligomenore dan 30-40% amenore sekunder), infertilitas (90%-95%), serta kelainan lainnya seperti hirsutisme (70%) dan akne (15-30%) (Hestiantoro, 2016).

B. Penegakan Diagnosa Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

1. Anamnesis

Perlu dilakukan anamnesis yang menyeluruh, khususnya untuk pola menstruasi, obesitas, hirsutisme, dan tidak adanya perkembangan payudara. Jika pasien mengalami obesitas, onset, perkembangan dan masalah harus dieksplorasi. Parameter gaya hidup seperti diet, olahraga, dan merokok perlu evaluasi, begitu pula usia onset dan perkembangan hirsutisme dan/atau akne. Semua obat yang digunakan dan bagaimana efeknya pada akne dan hirsutisme harus dipertimbangkan. Riwayat keluarga, riwayat infertilitas, gangguan menstruasi, usia pubertas dan hirsutisme pada saudara perempuan harus dilacak secara holistik (Gluszak et al., 2012; Kabel, 2016).

2. Pemeriksaan Fisik

Selain anamnesis, pemeriksaan fisik juga perlu dilakukan secara menyeluruh, termasuk habitus tubuh secara umum, obesitas, indeks massa tubuh, tekanan darah, adanya akne, pola kebotakan pria dan bukti adanya *acanthosis nigricans*. Derajat keparahan dan distribusi hirsutisme harus dinilai secara klinis. Perempuan dengan SOPK yang disertai dengan hiperandrogenisme yang jelas seperti klitoromegali, pendalaman suara atau



ibu maskulin harus diwaspadai kemungkinan terjadinya virilisasi lrenal atau ovarium atau hiperplasia adrenal kongenital (Azziz, 2007; Kabel, 2016).

3. Pemeriksaan laboratorium

Wanita yang disertai dengan oligomenore dan hirsutisme jangka panjang paling tidak dilakukan pengukuran kadar TSH, prolaktin, dan 17-HP yang bersirkulasi. Apabila hasilnya normal, maka pasien diduga menderita SOPK. Kadar androgen dan ultrasonografi ovarium, meski memiliki nilai tertentu, tidak penting untuk menegakkan diagnosis SOPK. (Azziz, 2007)

Apabila wanita dengan hirsutisme tetapi jelas terlihat eumenore: dilakukan pemeriksaan konfirmasi ovulasi (paling sederhana dengan mengukur tingkat P4 pada fase luteal dari siklus menstruasi, yaitu hari ke 20-24 siklus) dalam satu atau dua siklus, dan disertai dengan ultrasonografi ovarium. Apabila pasien ditemukan mengalami anovulasi atau ovarium polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi, dilakukan pengukuran kadar TSH, prolaktin, dan 17-HP. Apabila nilai ini normal, maka pasien dianggap menderita SOPK (Azziz, 2007).

Apabila wanita dengan oligomenore jangka panjang, tetapi tidak ada tanda yang jelas perihal kelebihan androgen: perlu dilakukan pemeriksaan kadar androgen yang bersirkulasi (umumnya testosteron total dan bebas [T], dan DHEA-S) dan, jika meningkat, penilaian TSH, prolaktin, dan level 17-HP. Jika nilai terakhir ini normal, maka pasien dianggap menderita SOPK. Pada wanita ini, setidaknya menurut kriteria NIH 1990 dan AES 2006, penggunaan ultrasonografi ovarium tidak akan mengubah diagnosis (Azziz, 2007).

Selain itu, terdapat beberapa kondisi yang dapat menimbulkan oligo-anovulasi dan/atau kadar androgen yang banyak, seperti hiperplasia adrenal kongenital, tumor yang mensekresi androgen dan hiperprolaktinemia, SOPK ditegakkan apabila diagnosis lainnya telah disingkirkan. SOPK bukan kondisi endokrin spesifik tetapi merupakan suatu sindrom yang tampak dari beberapa tanda dan gejala klinis. Tidak ada satu tanda, gejala atau pemeriksaan penunjang yang bersifat diagnostik pada SOPK (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019).

Diagnosis SOPK utamanya ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisis. Gambaran klinis utama yang ditemukan adalah androgenisme dan gangguan menstruasi. (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019) Penegakan diagnosis hiperandrogensime dilakukan melalui pemeriksaan klinis maupun laboratorium. Disfungsi ovarium terlihat dari adanya amenorea, meskipun terdapat 20-30% perempuan sindrom ovarium



polikistik oligo-ovulatori dengan eumenorea. Gambaran ovarium polikistik diperoleh melalui temuan ultrasonografi (McCartney and Marshall, 2016; Zhang et al., 2019).

Prinsip utama penegakan diagnosis SOPK ada dua, yakni (a) memastikan adanya tanda dan gejala klinik sindrom ovarium polikistik dan (b) menyingkirkan kelainan kelebihan androgen atau disfungsi ovarium. Alur diagnostik bergantung pada kriteria yang digunakan dalam mendiagnosis SOPK, pada penelitian ini, digunakan kriteria ESHRE/ASRM Rotterdam 2003 (Zhang et al., 2019).

Konsensus Rotterdam menyatakan bahwa perempuan dengan diagnosis SOPK 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) didapatkan ovarium polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi (Zhang et al., 2019).

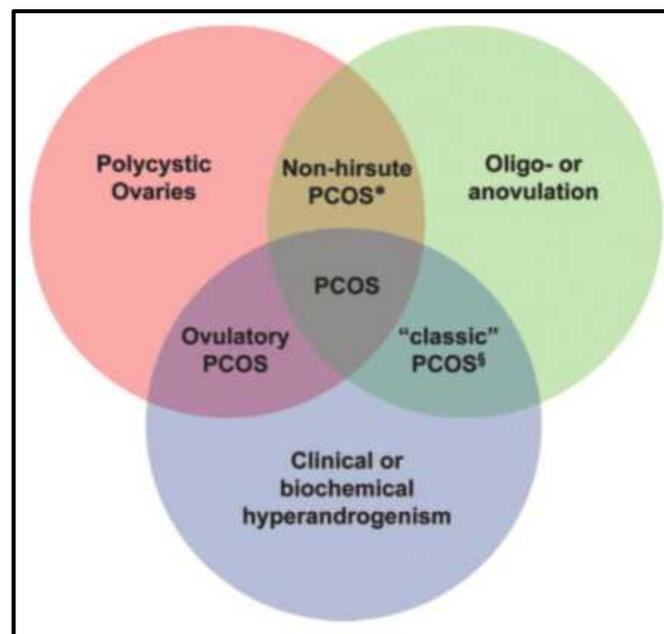
Beberapa evaluasi terkait kriteria diagnosis SOPK dilakukan hingga pada tahun 2012 kemudian disimpulkan penegakan diagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam ESHRE/ASRM 2003, dengan disertakan deskripsi fenotipe SOPK, yaitu sebagai berikut:



Tabel 1. Fenotipe SOPK berdasarkan Rotterdam ESHRE/ASRM 2003

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

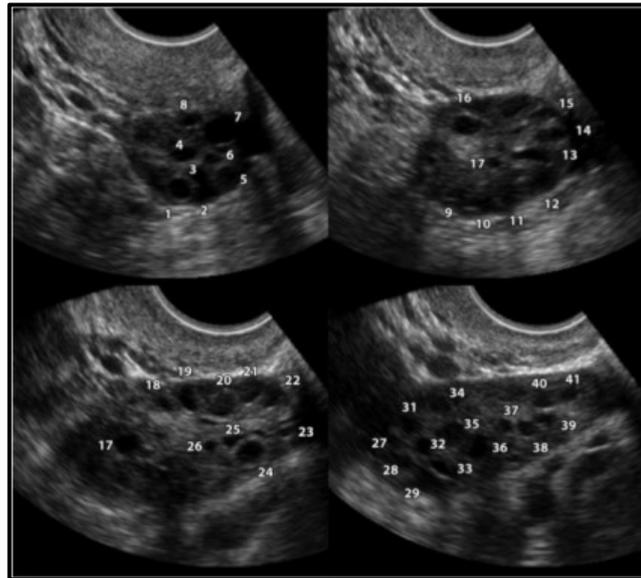
Sumber: Hestiantoro (2016)



Gambar 1. Diagram venn fenotipe SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam.
Sumber: Lee and Rausch (2012)

Berdasarkan kriteria Rotterdam 2003, gambaran ovarium polikistik adalah terdapat folikel dengan jumlah 12 atau lebih dengan diameter 2 hingga 9 mm pada masing-masing ovarium dan/atau peningkatan volume ovarium ($>10\text{cm}^3$), contoh dari gambaran ovarium polikistik dapat dilihat pada gambar 1. Pada kelompok pasien yang mengonsumsi pil kontrasepsi oral, untuk memenuhi i atas hanya diperlukan satu ovarium.





Gambar 2. Gambaran SOPK pada pencitraan dengan ultrasonografi transversal pada ovarium kanan menunjukkan gambaran “string of pearls”
Sumber: Lee and Rausch (2012)

C. Manifestasi klinik

1. Gangguan Menstruasi

Salah satu manifestasi SOPK yang cukup sering adalah gangguan menstruasi, dan sekitar 60-85% perempuan dengan SOPK berobat ke dokter dengan keluhan tersebut. Onset gangguan menstruasi pada perempuan dengan SOPK terjadi sejak premenarke, akan tetapi pada sebagian perempuan, kondisi oligo/amenorea ini dapat diawali oleh siklus yang teratur (Azziz, 2007; Hestiantoro, 2016).

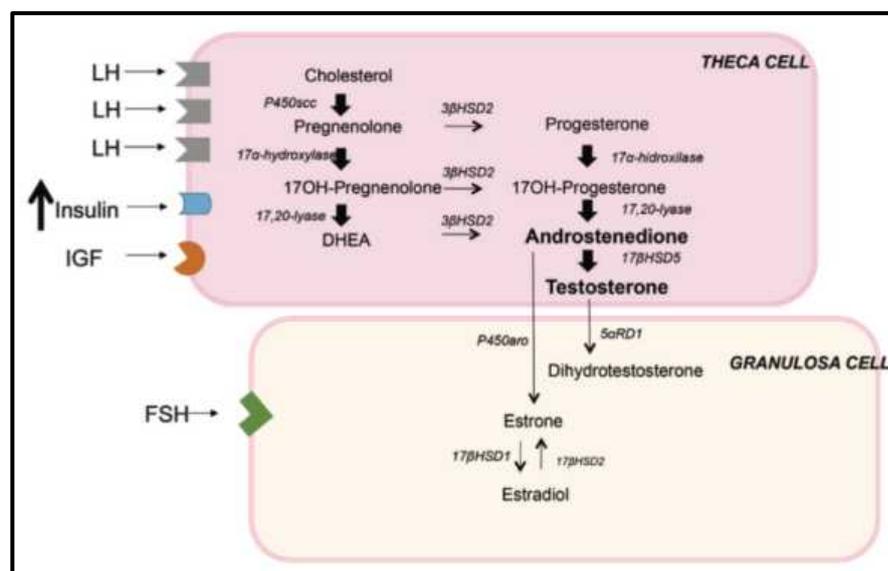
Gangguan menstruasi yang paling sering terjadi adalah oligomenorea (interval antar siklus menstruasi berkisar 35 hari-6 bulan, siklus haid <9 siklus per tahun) dan amenorea sekunder (tidak adanya menstruasi selama 6 bulan). Polimenorea (siklus regular dengan interval 25 hari) hanya terjadi pada 2% perempuan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

Adapun kondisi eumonorea dialami oleh 20-30% sindrom ovarium polikistik oligo-ovulatori. Pada kondisi ini, perlu dilakukan penilaian ovulasi jika ada tanda dan gejala yang menunjukkan SOPK (Azziz, 2007; Hestiantoro, 2016).



2. Hiperandrogenisme

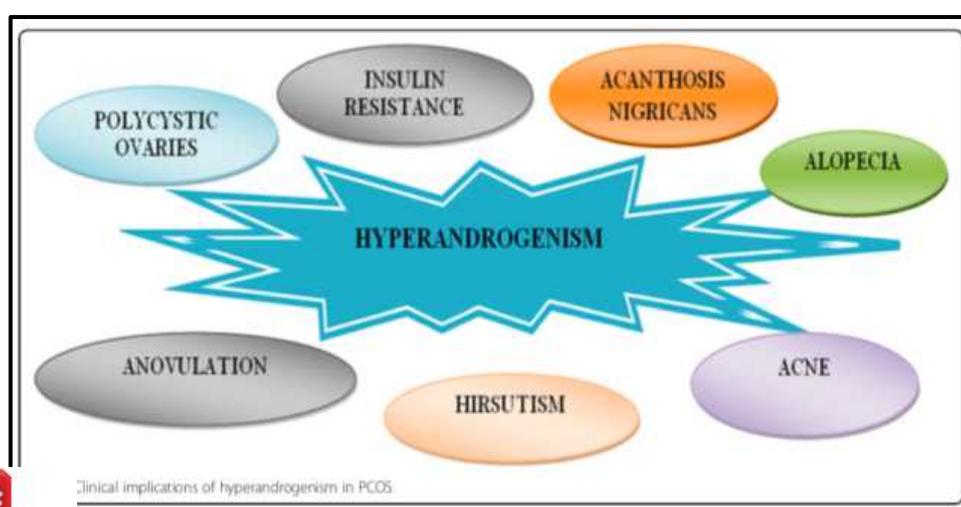
Hiperandrogenisme didefinisikan sebagai suatu karakteristik akibat kelebihan produksi androgen atau sekresi androgen yang biasanya ditandai dengan manifestasi klinis berupa penyebaran rambut tubuh selayaknya pria, akne, dan alopecia frontal. Androgen merupakan kelompok steroid yang utamanya diproduksi di ovarium dan kelenjar adrenal. Kolesterol merupakan prekursor pregnenolon yang akan dikonversi menjadi hormon steroid setelah melalui proses enzimatik. Di ovarium, langkah pertama produksi androgen difasilitasi oleh stimulasi LH pada sel teka; sel teka akan mengekspresikan gen *cytochrome P450c17*, yang merupakan enzim kunci dalam sintesis androgen, sel teka juga terlibat dalam sintesis *dehydroepiandrosterone* (DHEA) dan *androstenedione* yang akan diubah menjadi estrogen pada sel granulosa yang mengekspresikan enzim P450 aromatase. Ovarium juga secara langsung produksi androgen pada sirkulasi dalam bentuk testosteron atau *androstenedione*. Pada wanita hormon testosteron dan *androstenedione* yang berlebih tidak memberikan umpan balik negatif terhadap regulasinya pada hormon LH, tidak seperti pada pria (Krishnan and Muthusami, 2017).



ambar 3. Peningkatan jumlah reseptor LH pada permukaan sel teka, yang mengakibatkan produksi androgen menjadi lebih banyak
Sumber: (Crespo et al., 2018)



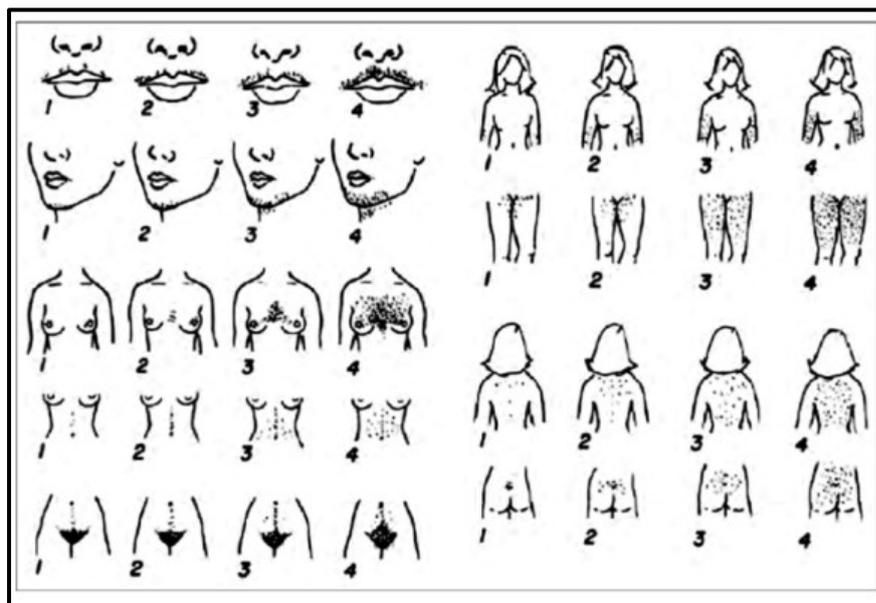
Hiperandrogenisme pada SOPK dinilai secara klinis maupun biokimiawi. Penilaian hiperandrogenisme secara klinis termasuk hirsutisme, alopecia androgenik, akne, dan gejala lainnya, namun penilaian terutama diperoleh dari hirsutisme. Secara biokimia, hiperandrogenisme dilihat dari peningkatan di sirkulasi kadar androgen, terutama testosteron, serta androgen lainnya yaitu androstenedion, DHEA, dan DHEA-S. Testosteron bebas (*free testosterone atau free androgen index-FAI*) merupakan androgen yang lebih sering digunakan dalam diagnosis hiperandrogenisme. Nilai FAI dihitung dari total testosteron dalam nmol/L dibagi dengan kadar SHBG dalam nmol/L x 100, dan dikatakan masuk dalam kriteria SOPK jika nilai FAI > 5%. Pada studi yang dilakukan terhadap 1700 pasien SOPK didapat adanya peningkatan total hormon testosteron dalam serum pada sepertiga pasien. Berdasarkan sejumlah studi diketahui bahwa pemeriksaan testosteron bebas lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan testosteron total untuk menegakkan adanya hiperandrogenisme. Adapun pemeriksaan lainnya seperti androstenedion masih perlu dilakukannya sejumlah penelitian yang mendukung, sedangkan DHEA dan DHEA-S belum dapat dijadikan metode pemeriksaan yang efektif karena nilai titik potongnya yang berkaitan dengan usia, serta berdasarkan suatu studi dilaporkan hanya 10% perempuan dengan SOPK yang mengalami peningkatan nilai DHEA-S (Hestiantoro, 2016).



Gambar 4. Implikasi Klinis hiperandrogenemia pada SOPK
Sumber: (Ashraf et al., 2019)



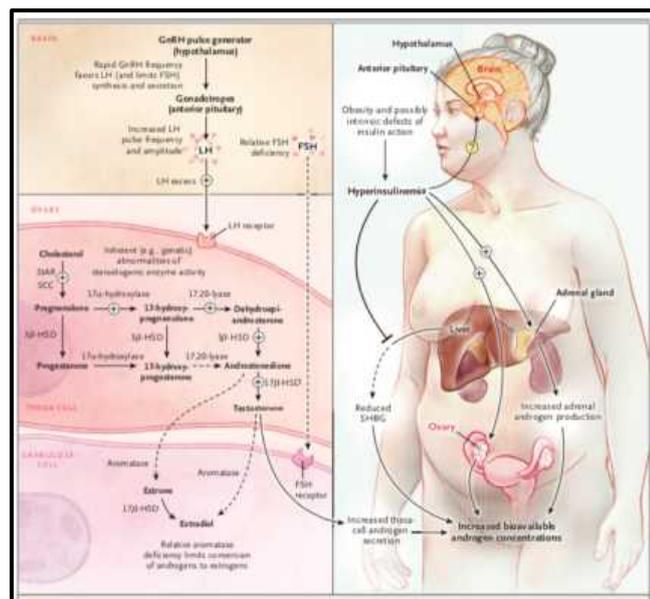
SOPK ditemukan pada 85-95% pasien dengan hirsutisme yang nyata (skor modified Ferriman-Gallwey [mFG] 6-8). Skor mFG menilai 9 area tubuh dengan rentang skor 0 (tidak ditemukan rambut) sampai 4 (virilisasi nyata). Area tubuh yang dinilai meliputi bibir atas, dagu, dada, abdomen atas dan bawah, paha, punggung atas dan bawah, lengan atas, serta bokong. Skor 44 adalah nilai maksimal mFG. Skor 8 atau lebih adalah menunjukkan adanya kondisi abnormal (Fornes, 2017; Lucidi, 2019).



Gambar 5. Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) untuk penilaian hirsutisme. Skor ≥ 8 - ≤ 15 : hirsutisme ringan, skor 16-25: hirsutisme sedang, skor ≥ 26 : hirsutisme berat.

Sumber: Lucidi (2019)





Gambar 6. Patofisiologi yang mendasari hiperandrogenisme pada SOPK
Sumber: McCartney and Marshall (2016)

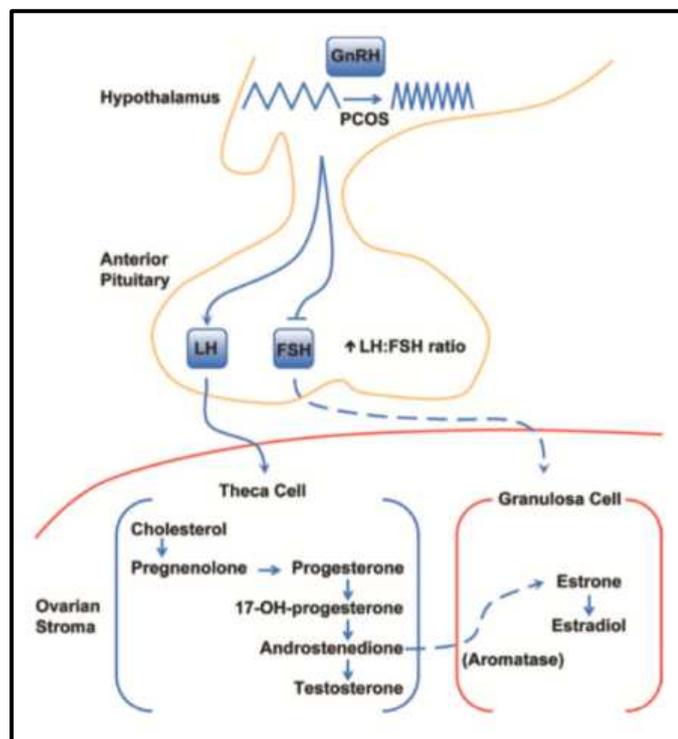
3. Infertilitas

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

Peningkatan biosintesis androgen ovarium pada sindrom ovarium polikistik diakibatkan oleh kelainan pada semua tingkat hipotalamus-hipofisis-ovarium. Peningkatan frekuensi denyut hormon luteinizing (LH) pada sindrom ovarium polikistik tampaknya diakibatkan oleh peningkatan frekuensi denyut hormon luteinizing hipotalamus (GnRH). Yang terakhir ini dapat disebabkan oleh defisiensi intrinsik pada generator denyut GnRH hipotalamus, yang menyebabkan hormon luteinizing meningkat dibandingkan FSH pada pasien dengan



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



Gambar 7. Patofisiologi terjadinya anovulasi pada SOPK
Sumber: Lee and Rausch (2012)



empuan dengan SOPK memiliki risiko anovulasi dan infertilitas yang ar. Dosis progesteron mungkin berguna sebagai tes skrining tambahan. 1, dianjurkan juga untuk menyingkirkan penyebab infertilitas lain selain

anovulasi, pada pasangan yang wanitanya menderita SOPK. Diagnosis SOPK sangat penting, karena mengidentifikasi risiko metabolik, potensi risiko kardiovaskular dan terutama karena diagnosis tersebut mengganggu langsung status kesuburan pasien tersebut (Alsadi, 2014; Ehrmann, 2005).

4. Obesitas dan Sindrom Metabolik

Kebanyakan perempuan dengan SOPK mengalami berat badan berlebih (*overweight*), obesitas, atau obesitas tipe abdominal. Obesitas, terutama tipe abdominal, merupakan prediktor klinis berkembangnya penyakit metabolik yang dapat dideteksi pada tahap awal SOPK dan, kadang-kadang, bahkan mendahului perkembangannya. Obesitas dapat memperburuk perkembangan berbagai disfungsi terkait SOPK, seperti anovulasi, hiperandrogenisme, IR, dan inflamasi. Perkembangan disfungsi ini kemudian meningkatkan adipogenesis dan menurunkan lipolisis. Perubahan interaksi lemak-ovarium, memiliki efek buruk pada perkembangan folikel dan dapat merusak oosit. Obesitas dapat memperburuk IR dan inflamasi melalui sekresi beberapa adipokin inflamasi, menyebabkan sel teka lebih sensitif terhadap stimulasi hormon luteinizing (LH), dan meningkatkan produksi androgen ovarium. Hal ini yang menyebabkan wanita obesitas dengan SOPK memiliki fenotipe yang lebih parah, menstruasi tidak teratur, infertilitas, aborsi, intoleransi glukosa, dan sindrom metabolik dibandingkan wanita non-obesitas dengan SOPK (Barbosa et al., 2016).

5. Akantosis Nigrikans (*Acanthosis nigricans*)

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





Gambar 8. Akantosis Nigrikans pada daerah leher
Sumber: (Karadağ et al., 2018)

D. Diagnosis Banding

Beberapa kondisi memiliki gambaran manifestasi klinis yang menyerupai SOPK, sehingga dalam membuat diagnosis SOPK, perlu disingkirkan penyakit lain yang memiliki manifestasi serupa. Menurut American College of Obstetricians and Gynecologists guidelines (ACOG), kondisi di bawah ini perlu disingkirkan sebelum diagnosis SOPK (Lee and Rausch, 2012).

Condition	Diagnostic Tests	Clinical Features
Thyroid dysfunction	Serum thyroid-stimulating hormone levels	Goiter may be present
Hyperprolactinemia	Serum prolactin level	Galactorrhea
Nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency	Serum 17-hydroxyprogesterone level	Family history of infertility or hirsutism, Ashkenazi Jewish ancestry
Premature ovarian failure, hypothalamic amenorrhea	Serum FSH and estradiol levels	Presenting symptom of oligo- or amenorrhea
Cushing syndrome	24-hour urinary free cortisol excretion test or low-dose dexamethasone suppression test	Late onset of PCOS symptoms, stigmata of Cushing syndrome (hypertension, abdominal striae, easy bruising)
Acromegaly	Serum insulin-like growth factor I level	Acral enlargement, coarse features, prognathism
Virilizing adrenal or ovarian neoplasm	Serum testosterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels	Rapid onset of virilizing symptoms (clitoromegaly, extreme hirsutism, male-pattern alopecia)
Exogenous androgens	Patient history	...

te.—ACOG = American College of Obstetricians and Gynecologists.



Gambar 9. Penyakit-penyakit yang menyerupai SOPK
Sumber: Lee and Rausch (2012)

E. Patofisiologi

1. Resistensi Insulin (IR)

Resistensi insulin atau *insulin resistance* (IR) didefinisikan sebagai penurunan respon biologis terhadap tingkat insulin tertentu dalam tubuh, yang mengakibatkan hiperinsulinemia kompensata pada pasien SOPK. Pada wanita dengan SOPK, sel teka ovarium menghasilkan kelebihan androgen, yang mungkin disebabkan oleh hiperinsulinemia atau peningkatan kadar serum hormon luteinizing (LH) (Arora et al., 2014; Azziz, 2007; Kabel, 2016).

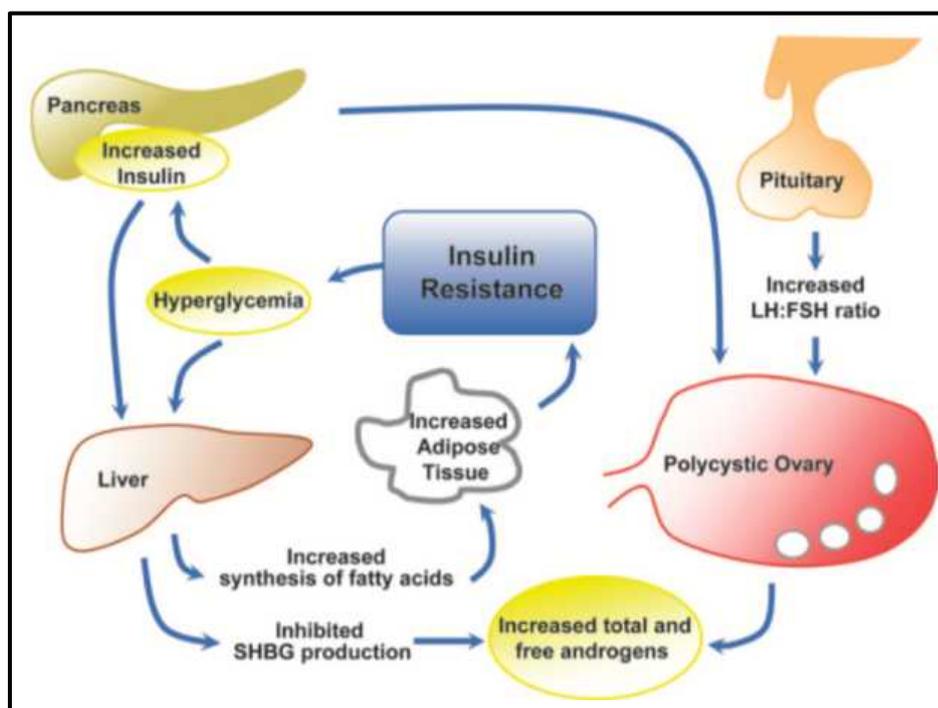
Insulin dan LH bekerja secara sinergis dalam meningkatkan produksi androgen di sel teka ovarium dan di kelenjar adrenal. Hiperandrogenemia ini menghentikan perkembangan folikel dan karena itu menyebabkan anovulasi (kegagalan ovarium untuk menghasilkan sel telur) dan gangguan menstruasi. Wanita dengan SOPK menunjukkan kadar FSH serum yang lebih rendah dibandingkan dengan siklus normal dan yang menghasilkan akumulasi folikel antral antara 2 mm dan 8 mm dalam jumlah besar, karena kurangnya stimulasi yang memadai dan tepat waktu (Arora et al., 2014; Azziz, 2007; Kabel, 2016).

Reseptor insulin berbagi urutan substansial dan homologi permukaan dengan *insulin like growth factor-1* (IGF-1). IGF-1 ini diproduksi oleh jaringan ovarium manusia dan reseptor IGF-1 telah terdeteksi di ovarium. Dasar dari sensitivitas insulin ovarium pada SOPK mungkin disebabkan oleh fakta bahwa insulin dalam keadaan hiperinsulinemia, dapat menghambat produksi protein pengikat IGF-1 di hepar. Hal ini meningkatkan konsentrasi IGF-1 bebas dalam sirkulasi, yang juga menstimulasi sel teka untuk memproduksi androgen. Dengan demikian, mengubah lingkungan mikro folikel ovarium dari estrogenik menjadi androgenik. Hiperandrogenisme intra-ovarium menginduksi atresia folikel dan mencegah pemilihan folikel dominan. Pada saat yang sama, sel-sel granulosa dari sejumlah besar folikel ovarium yang dapat hidup ini mempertahankan peningkatan kepekaan terhadap FSH dan dengan demikian mempertahankan tingkat darah yang konstan dan stabil estradiol dan inhibin. Karena tingkat LH yang tinggi, variasi fisiologis dari estradiol biasanya terlihat selama siklus yang menghasilkan puncak FSH dan lonjakan LH pra-ovulasi tidak ada pada wanita SOPK. Hal ini akhirnya menghasilkan anovulasi kronis, atresia ovarium dan hirsutisme, bersama dengan korteks yang



tampak menebal dari ovarium polikistik 'halus, putih seperti mutiara (Arora et al., 2014; Azziz, 2007; Kabel, 2016).

Insulin bekerja secara tidak langsung untuk mengurangi biosintesis dari *sex hormone-binding globulin (SHBG)*, protein penting dalam sirkulasi yang mengontrol ketersediaan testosteron. Dengan lebih sedikit SHBG dalam sirkulasi, lebih banyak androgen dibiarkan bebas atau tidak terikat dan oleh karena itu menghasilkan lebih banyak respon klinis dalam hal hirsutisme, akne dan manifestasi kelebihan androgen lainnya. Demikian pula, produksi protein pengikat IGF berkurang di hepar dan ovarium, hal ini meningkatkan tingkat IGF-1 bebas, meningkatkan reseptor IGF tipe-1 ovarium dan dengan demikian memperkuat aksi IGF-1 serta IGF-2 di ovarium. Oleh karena itu, hiperinsulinemia tampaknya memainkan peran penting dalam patogenesis hiperandrogenisme yang berkontribusi pada gambaran klinis SOPK yang lengkap (Arora et al., 2014; Azziz, 2007; Kabel, 2016).

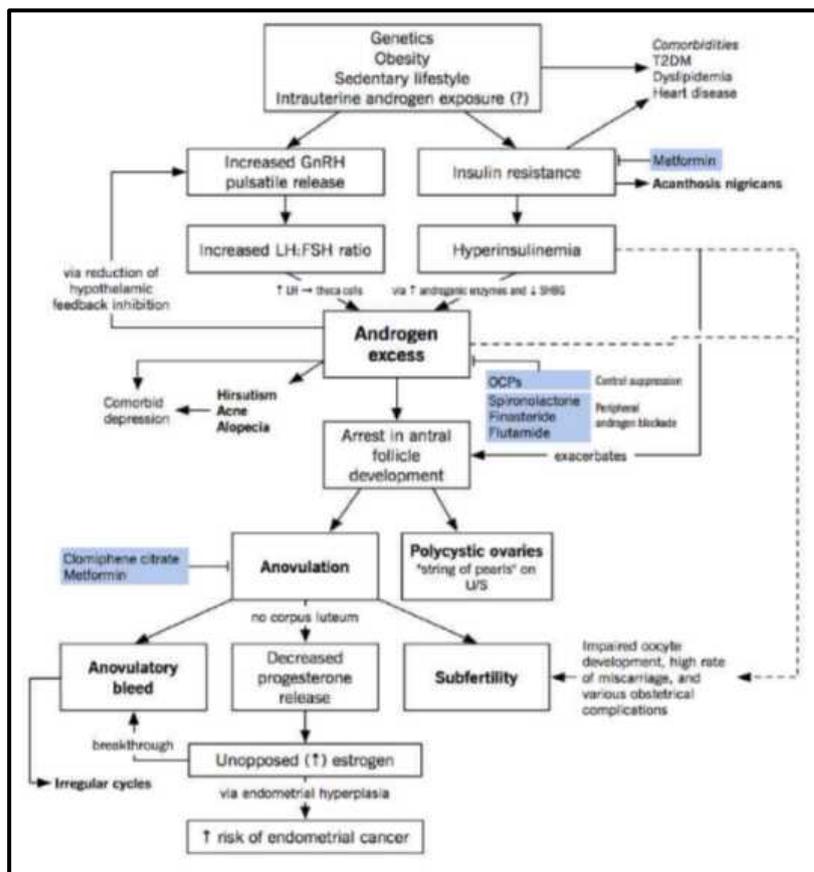


Gambar 10. Peran resistensi Insulin pada patogenesis terjadinya SOPK
Sumber: (Lee and Rausch, 2012)



rgan demikian, IR dapat menyebabkan terjadinya hiperandrogenisme sebagai aspek pada pasien SOPK. Kelebihan androgen adalah mekanisme dan patologis utama SOPK. Ini menyebabkan perubahan reproduksi,

metabolisme, dan kosmetik yang berdampak negatif pada kualitas hidup pasien dengan SOPK (Kabel, 2016; Zhang et al., 2019).



Gambar 11. Patofisiologi SOPK
Sumber: Arora et al. (2014)

2. Anti-Müllerian Hormone (AMH)

Awal perekrutan folikel merupakan proses ovarium intrinsik, tidak bergantung pada gonadotropin. Folikel primordial dipertahankan dalam keadaan tenang oleh interaksi epitel-mesenkim, faktor transkripsi penghambatan (LKB1 / STK11 / BMP4) dan faktor protoptosis (FOX) yang disekresikan oleh oosit. Satu set faktor folikel lokal mengatur perekrutan folikel, *Growth and differentiation factors-9* (GDF9) dan *bone morphogenetic proteins* (BMP6, BMP9), pertumbuhan dan perkembangan folikel. Misalnya, BMP15 bertindak secara

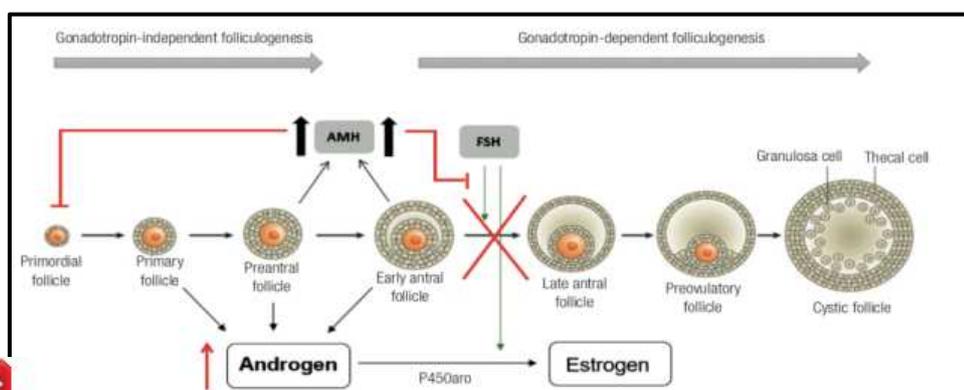
dengan GDF9 yang memperbanyak sel granulosa (Crespo et al., 2018; -Theunissen et al., 2020).

dulator folikulogenesis penting lainnya adalah *Anti-Müllerian Hormone* anggota dari superfamili GFR-beta yang diproduksi oleh sel-sel



granulosa dari folikel kecil yang sedang tumbuh. Ekspresi AMH tertinggi terdeteksi di folikel preantral dan antral kecil ≤ 4 mm. Setelah folikel mencapai > 8 mm, ekspresi AMH berkurang, dan folikel-folikel ini menjadi lebih sensitif terhadap aksi FSH, yang berpuncak dengan peningkatan pertumbuhan folikel dan produksi estrogen, pemilihan folikel dominan dan ovulasi berikutnya pada ovarium normal. *Anti-Müllerian Hormone* (AMH) berfungsi untuk mencegah perekrutan folikel primer yang tidak bergantung pada FSH dari kolam folikel primordial, menghambat pematangan folikel yang bergantung pada FSH dan pemilihan folikel dominan (Crespo et al., 2018; Steegers-Theunissen et al., 2020).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar AMH serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan SOPK, dan temuan ini sesuai dengan sejumlah besar folikel pada tahap preantral dan antral, keduanya merupakan tahap produksi AMH maksimum. Kadar AMH serum yang tinggi tidak hanya merupakan konsekuensi dari peningkatan massa sel granulosa pada pasien anovulasi, tetapi juga merupakan faktor penyebab potensial untuk anovulasi pada SOPK. Namun, penyebab peningkatan produksi AMH per sel granulosa masih belum diketahui. Beberapa sinyal lain yang dihasilkan oleh sel granulosa dan oosit memodulasi (secara positif dan negatif) lingkungan ovarium untuk pematangan oosit. Faktor-faktor ini termasuk inhibin B, anggota superfamili TGF-beta (mis. BMP), sitokin (mis. TNF-alfa), dan microRNA (Crespo et al., 2018; Steegers-Theunissen et al., 2020)



2. Peran AMH dalam folikulogenesis. Kadar AMH yang lebih tinggi pada pasien menyebabkan folikel lebih resisten terhadap aksi FSH, yang berpuncak pada ambatan maturasi folikel dan ovulasi, dan menghambat ekspresi aromatase
Sumber: Crespo et al. (2018)



3. Aksis Neuroendokrin

Karena steroidogenesis ovarium secara langsung berkaitan dengan stimulus gonadotropik, perubahan LH diindikasikan sebagai salah satu faktor yang terlibat dalam pengembangan SOPK. Progesteron adalah pengatur utama pulsasi GnRH. Diketahui bahwa pasien SOPK menunjukkan resistensi denyut yang menghasilkan GnRH terhadap umpan balik negatif oleh progesteron, yang menghasilkan frekuensi dan / atau amplitudo denyut LH yang lebih tinggi. Fenomena ini telah dikaitkan dengan hiperandrogenemia dalam beberapa penelitian; pengobatan dengan flutamide selama 4 minggu memulihkan sensitivitas hipotalamus terhadap steroid ovarium. Pada titik ini, perubahan aksis gonadotropik tampak sekunder akibat hiperandrogenemia. Selain itu, kelebihan LH merupakan gambaran SOPK yang tidak konstan, sehingga sulit untuk menghubungkan peran utama dengan kelebihan LH dalam patogenesis semua pasien SOPK. Namun, pada pasien dengan virilisasi kongenital, perubahan pulsasi LH tampaknya menjadi penentu fenotipe SOPK. Oleh karena itu, hiperandrogenisme ovarium dan adrenal, perubahan folikulogenesis, peningkatan resistensi insulin dan disfungsi sumbu neuroendokrin dapat memiliki peran yang lebih besar atau lebih kecil dalam patogenesis SOPK (Crespo et al., 2018; Steegers-Theunissen et al., 2020).

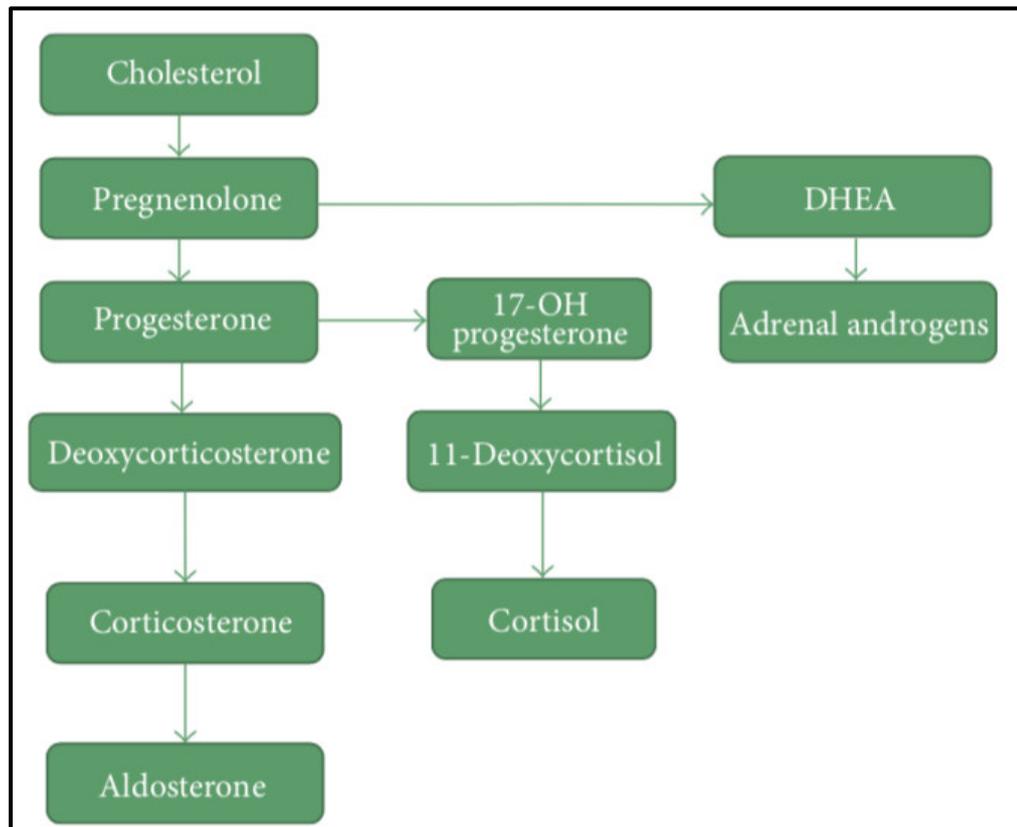
F. Kortisol

Kortisol yang merupakan hormon steroid, diproduksi oleh kelenjar adrenal melalui prekursornya, yaitu kolesterol. Kolesterol diubah menjadi pregnenolone oleh enzim desmolase, yang kemudian diubah menjadi progesteron oleh 3-B-hidroksisteroid. Progesteron diubah menjadi 17-a-hidroksiprogesteron (17-OH progesteron) oleh 17-hidroksilase. Progesteron 17-OH kemudian diubah menjadi 11-deoksikortisol oleh enzim 21-hidroksilase. Akhirnya, 11-deoksikortisol diubah menjadi kortisol oleh 11-hidroksilase (Tomas et al., 2013).

Di antara semua hormon glukokortikoid, kortisol merupakan hormon yang kadarnya di dalam plasma paling mengikuti irama sirkadian. Pada manusia, kortisol biasanya meningkat pada malam hari dan menunjukkan puncak di pagi hari, sekitar pukul 07:00-08:00. Jet lag dan desinkronisasi tidur meningkatkan kadar kortisol pada manusia dan peningkatan kortisol



dikaitkan dengan beberapa patologi seperti penyakit kardiometabolik, gangguan tidur dan suasana hati (Gnocchi and Bruscalupi, 2017).



Gambar 13. Kolesterol yang merupakan prekursor kortisol
Sumber: (Tomas et al., 2013)

Peran metabolisme kortisol yang berubah juga turut berperan dalam patogenesis SOPK. Peningkatan aktivitas *5 α -reductase* (5α -R), disregulasi aktivitas *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1* (11β -HSD) dan peningkatan tingkat produksi steroid adrenal pada pasien SOPK. Pada SOPK terjadi peningkatan metabolisme kortisol perifer sehingga terjadi peningkatan sekresi ACTH sebagai mekanisme kompensasi melalui penurunan sinyal umpan balik negatif, sehingga kadar kortisol serum normal dapat dipertahankan dengan mengorbankan kelebihan androgen adrenal (Tsilchorozidou et al., 2003).

Jalur metabolisme kortisol termasuk inaktivasi ireversibel oleh 5α -R dan interkonversi reversibel dengan kortison oleh 11β -HSD. 5α -R adalah enzim steroidogenik yang bertanggung jawab atas reduksi 5α kortisol menjadi 5α -kortisol di hepar dan testosteron menjadi 5α -dihidrotestosteron (5α -

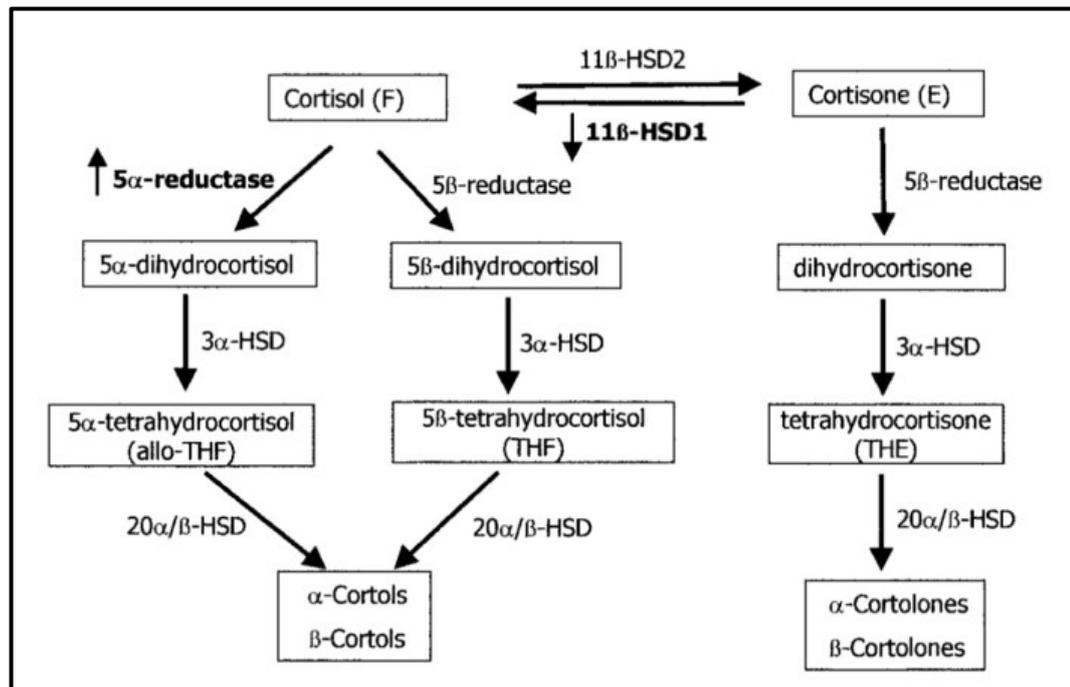


DHT) di kulit. Pada manusia, dua isoenzim telah dijelaskan, masing-masing dikodekan oleh gen yang terpisah, enzim tipe 1 ditemukan di kulit dan hati dan reduktase tipe 2 dominan diekspresikan dalam jaringan reproduksi. Disarankan bahwa peningkatan aktivitas 5α -R memediasi hirsutisme dan meningkatkan metabolisme kortisol hati pada wanita SOPK (Gnocchi and Bruscalupi, 2017; Krishnan and Muthusami, 2017; Tsilchorozidou et al., 2003).

Dua isoenzim dari 11β -HSD mengkatalisasi interkonversi kortisol aktif (F) menjadi kortison tidak aktif (E). 11β -HSD tipe 1, oksoreduktase yang diekspresikan dalam hati manusia dan jaringan adiposa, meregenerasi kortisol dari kortison enzim 11β -HSD tipe 2, dehidrogenase afinitas tinggi yang diekspresikan dalam jaringan target mineralokortikoid manusia, menonaktifkan kortisol menjadi kortison dan dengan demikian melindungi reseptor mineralokortikoid dari kelebihan kortisol. Penelitian yang dilakukan oleh Rodin dan kawan-kawan menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rasio 11-hidroksi menjadi 11-okso kortisol metabolit dalam urin wanita SOPK, yang rasionya lebih rendah daripada kontrol, sehingga hal ini menunjukkan adanya gangguan aktivitas 11β -HSD pada pasien SOPK. Akibat peningkatan klirens kortisol, terjadi stimulasi ACTH yang berlebih yang juga menyebabkan aktivitas berlebihan dari adrenokortikal pada wanita SOPK (Gnocchi and Bruscalupi, 2017; Krishnan and Muthusami, 2017; Tsilchorozidou et al., 2003).

Mekanisme perubahan 5α -R dan / atau 11β -HSD1 pada SOPK masih belum pasti. Meskipun obesitas dapat menyebabkan kelainan metabolisme kortisol, namun perubahan tersebut tidak dapat sepenuhnya menjelaskan kelainan aktivitas 5α -R dan 11β -HSD1 pada SOPK, sehingga sampai saat ini perubahan aktifitas 5α -R dan 11β -HSD1 dikaitkan dengan adanya resistensi insulin (Gnocchi and Bruscalupi, 2017; Krishnan and Muthusami, 2017; Tsilchorozidou et al., 2003).

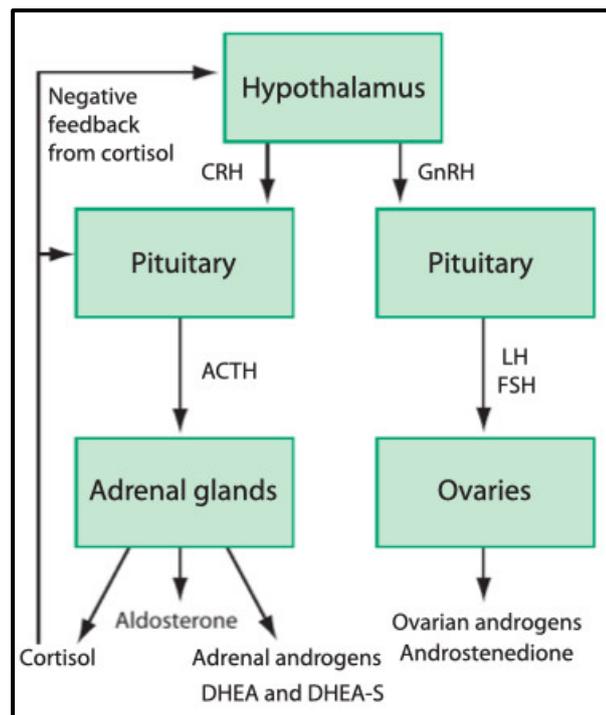




Gambar 1. Peningkatan aktivitas enzim 5α -reductase, sehingga menyebabkan perubahan kortisol dari bentuk aktif menjadi tidak aktif; terjadi stimulasi ACTH yang memfasilitasi produksi kortisol berlebih pada SOPK
 Sumber: Tsilchorozidou et al. (2003)

Hipotalamus-Hipofisis-Adrenal (HPA) axis merupakan sistem umpan balik yang diatur sendiri yang berkontribusi pada pemeliharaan homeostasis dan yang dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti waktu dan stres fisik dan psikologis. Terdapat sejumlah struktur dalam aksis HPA, termasuk nukleus paraventricular hipotalamus (PVN) yang menghasilkan *corticotropin releasing hormone* (CRH) dan *arginin vasopresin* (AVP) yang pada gilirannya merangsang hipofisis untuk mengeluarkan hormon *adrenocorticotrophic hormone* (ACTH) ke dalam sirkulasi sistemik, ACTH bekerja pada kelenjar adrenal untuk merangsang sintesis dan sekresi kortisol. Kortisol dilepaskan secara yang pulsatil dan berperan dalam regulasi yang ketat pada lengkung regulasi HPA. Karenanya, kortisol yang bersirkulasi mengaktifkan reseptor mineralokortikoid dan glukokortikoid (MR dan GR) sehingga menurunkan sekresi CRH, AVP, dan ACTH (Tomas et al., 2013).





Gambar 2. Mekanisme *negative feedback* kortisol terhadap hipotalamus
Sumber: (Meek et al., 2013)

G. Kecemasan

Kecemasan adalah ketegangan, rasa tidak aman dan kekhawatiran yang timbul karena dirasakan terjadi sesuatu yang tidak menyenangkan tapi sumbernya sebagian besar tidak diketahui dan berasal dari dalam. Definisi lain kecemasan adalah respon terhadap situasi tertentu yang mengancam, dan merupakan hal yang normal terjadi menyertai perkembangan, perubahan pengalaman baru atau yang belum pernah dilakukan, serta dalam menemukan identitas diri dan arti hidup. Gangguan cemas adalah kondisi gangguan yang ditandai dengan kecemasan dan kekhawatiran yang berlebihan dan tidak rasional bahkan tidak realistis terhadap berbagai peristiwa sehari-hari. Gangguan cemas umumnya terjadi sebagai akibat interaksi faktor-faktor biopsikososial, termasuk kerentanan genetik yang berinteraksi dengan kondisi tertentu, stres atau trauma yang menimbulkan sindroma klinis yang bermakna. Gejala utama



gguan cemas menyeluruh adalah kecemasan, ketegangan motorik, ritas otonom dan kewaspadaan kognitif. Pada pasien terdapat ritas otonomik berupa dingin separuh badan ke bawah, serta

ketegangan motorik yaitu sakit kepala telapak tangan dan telapak kaki gemetarans serta berkeringat dingin. Gejala-gejala tersebut menimbulkan penderitaan yang jelas dan gangguan yang bermakna dalam fungsi sosial dan pekerjaan. Gangguan cemas mempunyai gejala yang tumpang tindih dengan gangguan depresi antara lain gangguan tidur, gangguan konsentrasi, lemas, namun pada gangguan depresi gejala utama yang terjadi adalah mood depresi dan kehilangan minat dan kegembiraan.

Untuk mengetahui seberapa berat kecemasan yang dialami, terdapat beberapa skala penilaian kecemasan, salah satunya *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A). HAM-A adalah skala yang dikembangkan untuk mengukur tingkat keparahan gejala kecemasan dan digunakan secara luas baik dalam pengaturan penatalaksanaan klinis maupun penelitian. Skala ini terdiri dari 14 item terdiri atas serangkaian gejala, dan mengukur kecemasan psikis (agitasi mental dan tekanan psikologis) dan somatik (keluhan fisik yang terkait kecemasan).

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)	
Below is a list of phrases that describe certain feeling that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.	
0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.	
<p>1 Anxious mood <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.</p>	<p>8 Somatic (sensory) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.</p>
<p>2 Tension <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.</p>	<p>9 Cardiovascular symptoms <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.</p>
<p>3 Fears <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.</p>	<p>10 Respiratory symptoms <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.</p>
<p>4 Insomnia <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.</p>	<p>11 Gastrointestinal symptoms <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.</p>
<p>5 Intellectual <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Difficulty in concentration, poor memory.</p>	<p>12 Genitourinary symptoms <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.</p>
<p>6 Depressed mood <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.</p>	<p>13 Autonomic symptoms <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.</p>
<p>7 Somatic (muscular) <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.</p>	<p>14 Behavior at interview <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4</p> <p>Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.</p>



Gambar 3. Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A).
Sumber: Hamilton (1959)

Interpretasi interpretasi skor HAM-A:

< 14 : tidak ada kecemasan

14 – 20 : kecemasan ringan

21 – 27 : kecemasan sedang

28 – 41 : kecemasan berat

42 – 56 : kecemasan sangat berat

Kecemasan dapat menyebabkan stres; stres juga dapat mempengaruhi homeostasis HPA axis. Respon stres berfungsi untuk mempertahankan kelangsungan hidup. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA), yang terdiri dari hipotalamus, kelenjar pituitari, dan kelenjar adrenal, mengatur respons adaptif tubuh terhadap stres. Aktivasi sumbu HPA memicu neuron di inti paraventricular (PVN) hipotalamus untuk melepaskan hormon pelepas kortikotropin (CRH) dan arginin vasopresin (AVP), yang merangsang kelenjar hipofisis anterior untuk memproduksi dan mengeluarkan hormon adrenokortikotropik (ACTH). Sebagai tanggapan, ACTH menginduksi sintesis dan sekresi glukokortikoid (kortisol pada manusia dan kortikosteron pada hewan pengerat), mineralokortikoid (aldosteron), dan androgen adrenal, yang dilepaskan dari korteks adrenal ke dalam sirkulasi darah. Kadar kortisol yang meningkat menghambat pelepasan CRH dan ACTH lebih lanjut dalam loop umpan balik negatif endokrin klasik, yang memungkinkan sumbu HPA kembali ke keadaan fisiologis setelah aktivasi akut. Namun, pada wanita dengan SOPK terjadi peningkatan degradasi kortisol di perifer serta meningkatnya aktivitas enzim 5α reductase dan 11β -HSD, yang menyebabkan perubahan kortisol dari bentuk aktif menjadi tidak aktif sehingga mekanisme umpan balik terhadap ACTH terganggu dan ACTH terus merangsang kelenjar adrenal dan ovarium untuk menghasilkan kortisol (Gnocchi and Bruscalupi, 2017; Joseph and Whirledge, 2017).



K dan Kecemasan

drom ovarium polikistik dikaitkan dengan masalah psikososial, termasuk an, stres kronis, depresi, ketakutan sosial, dan penurunan kualitas hidup

yang relevan karena beberapa alasan. Jelas, masalah psikologis membutuhkan perhatian klinis dan pengobatan yang tepat. Selain itu, faktor psikologis kemungkinan berkontribusi pada terjadinya obesitas dan menghambat penurunan berat badan, yang merupakan salah satu tujuan pengobatan penting terutama dalam konteks mengurangi risiko kardiovaskular pada obesitas. Respon stres akut selanjutnya diubah pada individu dengan depresi, kecemasan, stres kronis dan stres jangka panjang ditemukan terkait dengan peningkatan risiko insiden penyakit jantung koroner pada individu pra-hipertensi, diabetes melitus dan obesitas yang dapat ditemukan pada wanita dengan SOPK. (Benson et al., 2009)

Perbedaan antara kecemasan dan depresi perlu benar-benar diketahui pada SOPK karena penyebab kecemasan yang mendasari berbeda dengan depresi. Penyebab depresi pada SOPK kemungkinan besar merupakan reaksi terhadap gejala SOPK yang mengganggu. Namun, penyebab kecemasan pada SOPK mungkin agak berbeda. Kedua masalah tersebut berakar pada peningkatan testosteron (yang dengan sendirinya berakar pada resistensi insulin), tetapi untuk depresi, penyebabnya yang dihipotesiskan adalah kadar testosteron yang bersirkulasi yang menyebabkan gejala yang tidak menyenangkan, dan untuk kecemasan penyebabnya dihipotesiskan efek organisasional dari testosteron prenatal yang memprogram untuk pengembangan resistensi insulin, dan karena itu hipoglikemia, pada orang dewasa. Penyebab umum kecemasan adalah adanya obesitas, manifestasi akibat hiperandrogenemia dan infertilitas. (Barry, 2019)

SOPK adalah kondisi yang kompleks, dan tidak lebih kompleks dari hubungan antara kecemasan dan gejala SOPK. Kecemasan dapat menyebabkan rasa stres, dan stres menyebabkan peningkatan lemak viseral dan peradangan yang menyebabkan resistensi insulin yang lebih besar dan hiperandrogenisme sehingga memperburuk gejala klinis seperti infertilitas, jerawat, dan hirsutisme. Jadi walaupun stres tidak menyebabkan SPOK, bagi wanita yang sudah mengalami SOPK, stres berpotensi memperparah gejalanya.



Perbukti bahwa pada pria dan wanita sehat, stres mengaktifkan kelenjar melalui aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA). Apa yang kurang adalah bahwa wanita sehat memproduksi sekitar 25% testosteron melalui biokonversi androgen adrenal, terutama androstenedion dan

dehydroepiandrosterone sulfat (DHEA-S), yang dibuat di kelenjar adrenal. Ada bukti bahwa wanita dengan SOPK menunjukkan respons HPA yang lebih kuat terhadap stresor dibandingkan wanita sehat. Dalam sebuah studi kecil tapi terobosan tentang stres pada SOPK, Modell dan kawan-kawan pada tahun 1990 menemukan bahwa meskipun ukuran dasar kecemasan serupa antara dua kelompok wanita, 13 dengan SOPK dan 13 kontrol, setelah memecahkan masalah mental aritmatika, kecemasan dan berbagai hormon terganggu pada wanita dengan SOPK dibandingkan dengan kontrol. (Barry, 2019; Barry et al., 2011)

Dalam pengobatan, SOPK secara tradisional dianggap sebagai masalah kesuburan. Saat ini SOPK dilihat sedikit lebih holistik, dan meskipun aspek psikologis SOPK telah mulai dikenali dalam beberapa tahun terakhir, kesadaran ini sebagian besar terbatas pada kecemasan dan depresi, yang sering dijelaskan sebagai reaksi yang dapat dimengerti untuk memiliki kondisi yang membuat tertekan gejala seperti obesitas, hirsutisme dan akne dikatakan merupakan penyebab kecemasan dan depresi pada wanita SOPK. Penelitian terakhir yang dilakukan oleh Berry dan kawan-kawan menunjukkan bahwa bukan hanya karena masalah kesuburan dan fisik yang menyebabkan gangguan psikologis pada wanita dengan SOPK, namun juga karena adanya paparan testosteron yang lama. (Barry, 2019)

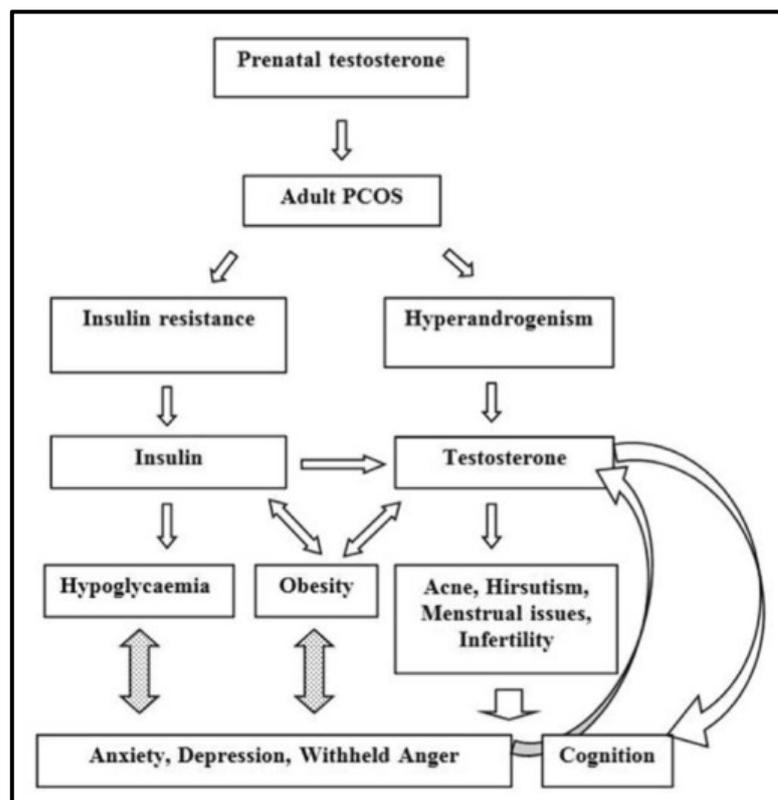
Barry dan kawan-kawan melakukan penelitian dengan survei daring pada 24 wanita dengan SOPK, 299 wanita kontrol sehat, 47 wanita yang mungkin memiliki SOPK yang tidak terdiagnosis. Kelompok-kelompok tersebut dibandingkan gejala suasana hati dan perilaku (misalnya kelelahan, kecemasan, suasana hati buruk) khas dari hipoglikemia reaktif (yaitu pengalaman glukosa darah rendah setelah makan), dan didapatkan bahwa wanita dengan SOPK mencetak skor lebih tinggi secara signifikan dibandingkan kelompok lain pada semua hasil mood yang diukur ($p < 0,001$). Studi ini menunjukkan bahwa masalah *mood* pada SOPK kemungkinan besar disebabkan oleh hipoglikemia, yang pada gilirannya mungkin merupakan akibat dari efek organisasi dari peningkatan *on prenatal* pada sistem metabolisme, menyebabkan resistensi insulin akseimbangan glukosa pada orang dewasa dengan SOPK. (Barry et al.,



Dengan demikian, gangguan *mood* pada SOPK kemungkinan besar sebagian disebabkan oleh efek aktivasi testosteron tidak langsung, dalam hal testosteron menyebabkan gejala fisik yang mengganggu (masalah kulit, subfertilitas, dan lain-lain) yang pada gilirannya berdampak negatif pada suasana hati, termasuk menyebabkan kecemasan. (Barry et al., 2018)

Wanita SOPK menunjukkan beberapa faktor risiko kardiovaskular, termasuk tanda-tanda aterosklerosis subklinis, kerusakan dini pada struktur dan fungsi endotel, parameter ekokardiografi yang terganggu, dan hipertensi, peningkatan kadar IL-6 dibandingkan dengan populasi normal. IL-6 juga dapat diinduksi sebagai respon terhadap stres psikis yang terjadi pada wanita dengan SOPK. IL-6 menunjukkan beberapa efek metabolik dan aterogenik, termasuk sensitivitas insulin yang berubah, peningkatan pelepasan molekul adhesi oleh endotelium, peningkatan pelepasan fibrinogen oleh hati, dan efek prokoagulan pada trombosit serta perannya dalam merangsang pengeluaran CRP oleh hepar, penelitian masa depan diperlukan untuk lebih lanjut mengatasi kemungkinan gangguan sitokin yang diinduksi stres pada SOPK. (Barry et al., 2011; Benson et al., 2009)





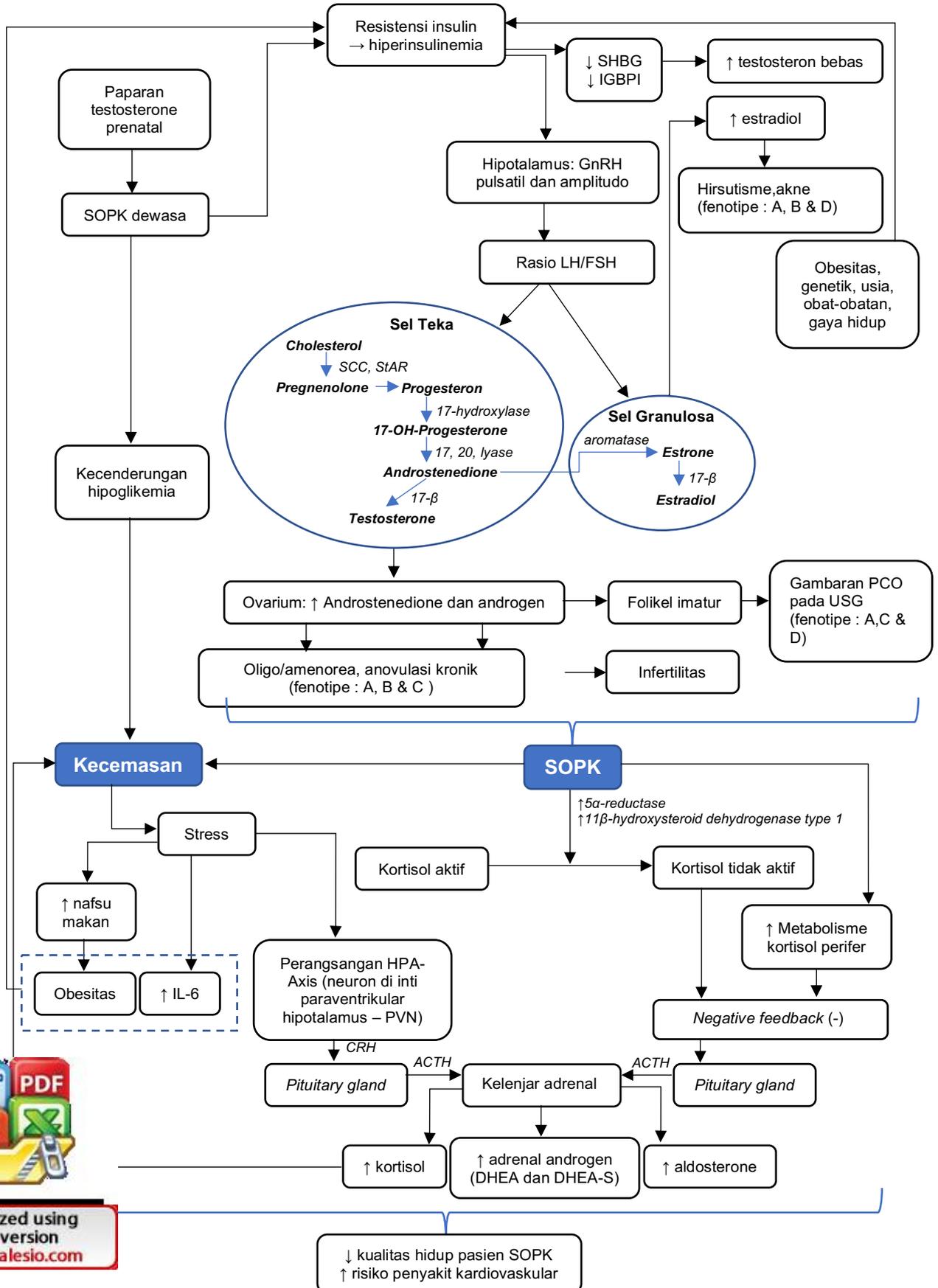
Gambar 4. Paparan testosteron sejak prenatal menyebabkan gangguan fungsi psikologis pada wanita dengan SOPK.

Sumber: Barry et al. (2018)

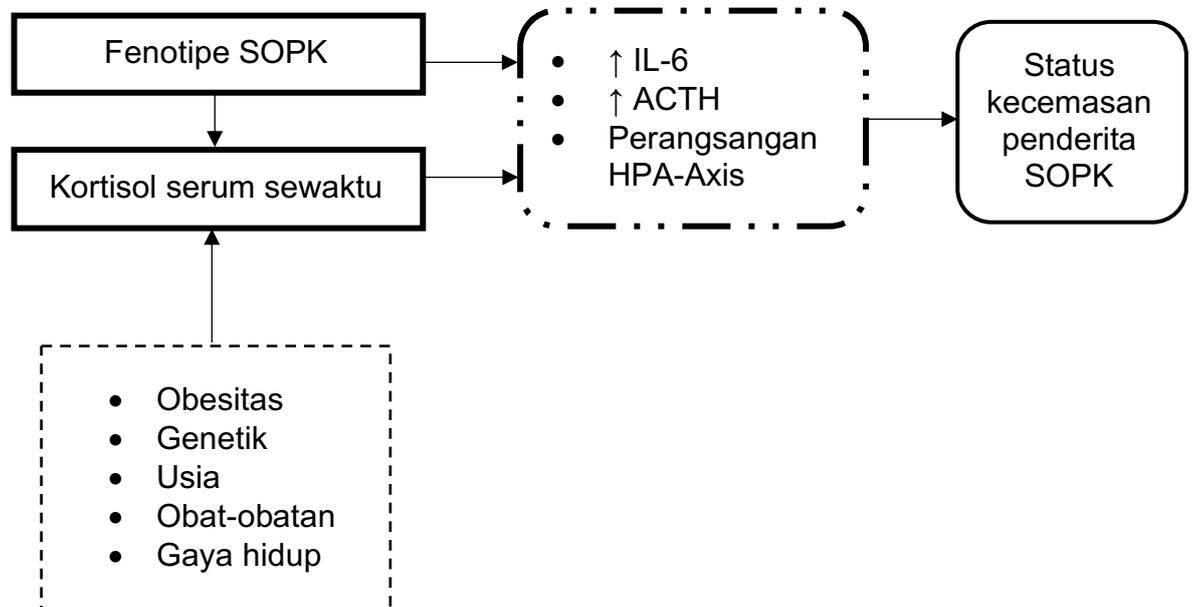
Studi yang berhubungan dengan hubungan antara SOPK dan gejala kecemasan menunjukkan bahwa gejala kecemasan yang signifikan secara klinis dapat diidentifikasi pada sepertiga dari pasien yang didiagnosis dengan SOPK. Hal ini sejalan dengan hasil yang menunjukkan bahwa gangguan menstruasi, infertilitas dan gejala lain yang mempengaruhi penampilan fisik mengganggu feminitas dan peran gender feminin dan dapat menyebabkan hilangnya hubungan interpersonal dan intensifikasi ketakutan sosial. Saat menilai gejala spesifik SOPK dalam sampel umum, kecemasan telah terbukti terkait dengan pertumbuhan rambut yang berlebihan, masalah kulit, obesitas dan infertilitas. Dengan demikian, pada wanita dengan SOPK perlu dipertimbangkan kemungkinan gejala mental juga. Bagaimanapun, psikoterapi disarankan selain tan biologis, karena kecemasan dan depresi mengurangi motivasi, yang empengaruhi kepatuhan pengobatan dan diet dan dengan demikian <sanaan SOPK secara keseluruhan (Farkas et al., 2013).



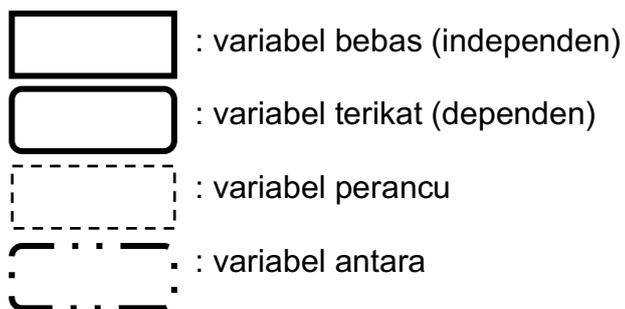
I. Kerangka Teori



J. Kerangka Konsep



Keterangan:



K. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

Tabel 2. Definisi Operasional

No.	Definisi Operasional
1.	Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah kelompok subyek penelitian yang terdiagnosis berdasarkan gejala dan tanda klinis, serta pemeriksaan penunjang sebagai SOPK.
2.	Fenotipe klinis SOPK adalah jenis dan tipikal SOPK yang terdiagnosis berdasarkan anamnesis (siklus menstruasi), pemeriksaan fisis dan laboratorium (tanda-tanda hiperandrogenisme), dan ultrasonografi (ovarium polikistik atau PCO). Alat ukur: rekam medis dan ultrasonografi Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Fenotipe A • Fenotipe B • Fenotipe C • Fenotipe D Skala variabel: ordinal
3.	Oligomenorea/amenorea adalah interval antar siklus menstruasi berkisar 35 hari-6 bulan atau siklus haid <9 siklus per tahun atau tidak adanya menstruasi selama 6 bulan. Alat ukur: rekam medis Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok dengan gejala oligomenorea/amenorea • Kelompok tanpa gejala oligomenorea/amenorea Skala variabel: nominal
4.	Gejala hiperandrogenisme adalah tampaknya gejala klinis khas hiperandrogenisme seperti hirsutisme, jerawat pada remaja, suara yang memberat, dan alopesia, atau meningkatnya kadar hormon androgen yang ditandai dengan peningkatan kadar Luteinizing Hormone (LH) dan hiperandrogenisme berupa peningkatan aktivitas androgen (testosteron dan androstenedion). Alat ukur: rekam medis Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok dengan gejala hiperandrogenisme • Kelompok tanpa gejala hiperandrogenisme Skala variabel: nominal
5.	Gambaran USG untuk SOPK adalah terdapatnya minimal 12 folikel dengan diameter 2-9 mm atau peningkatan volume ovarium (>10 cm ³) pada pemeriksaan ultrasonografi. Alat ukur: ultrasonografi Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok yang memiliki gambaran sindrom polikistik pada USG • Kelompok yang tidak memiliki gambaran sindrom polikistik pada USG Skala variabel: nominal
7.	Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG) adalah metode evaluasi dan kuantifikasi hirsutisme pada perempuan dengan menilai tumbuhnya rambut di daerah atas bibir, dagu, dada, punggung atas, punggung bawah, perut atas, perut wah, lengan atas, dan paha, yang dapat dinilai dengan skor 0 (tidak ada pertumbuhan rambut terminal) hingga 4 (pertumbuhan rambut yang ekstensif). Alat ukur: <i>modified Ferriman-Gallwey (mFG) score chart</i> Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Ringan (8-15)



No.	Definisi Operasional
	<ul style="list-style-type: none"> • Sedang (16-25) • Berat (≥ 26) Skala variabel: ordinal
8.	Obesitas adalah kelompok sampel yang memiliki indeks massa tubuh (IMT) ≥ 30 kg/m ² . (berdasarkan kriteria WHO) Alat ukur: timbangan dan meteran Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok obesitas • Kelompok non-obesitas Skala variabel: nominal
9.	Genetik adalah penelusuran riwayat dalam keluarga inti sampel yang pernah menderita SOPK. Alat ukur: kuesioner Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Sampel memiliki riwayat keluarga SOPK • Sampel tidak memiliki riwayat keluarga SOPK Skala variabel: nominal
10.	Usia adalah pengukuran masa hidup sampel dari sejak lahir hingga saat pengambilan sampel. Alat ukur: kuesioner Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok usia ≥ 30 tahun • Kelompok usia < 30 tahun Skala variabel: nominal
11.	Gaya hidup adalah "diet Fast Food", merupakan intensitas kebiasaan sampel dalam mengkonsumsi makanan cepat saji. Alat ukur: kuesioner Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Kelompok 2 kali konsumsi/minggu • Kelompok 1 kali konsumsi/minggu • Kelompok tidak pernah Skala variabel: nominal
12.	Obat-obatan adalah terdapat atau tidak terdapatnya riwayat sampel dalam mengkonsumsi obat-obatan yang dapat menginduksi terjadinya hiperandrogenemia (steroid atau obat anti epilepsi) secara rutin dalam kurun dalam waktu satu tahun terakhir. Alat ukur: kuesioner Hasil ukur: <ul style="list-style-type: none"> • Sampel memiliki riwayat konsumsi obat (steroid atau obat anti epilepsi) • Sampel tidak memiliki riwayat konsumsi obat (steroid atau obat anti epilepsi) Skala variabel: nominal
13.	Kadar kortisol serum sewaktu adalah kadar kortisol serum sewaktu yang diperiksa dengan pengambilan 3 cc darah vena dan diperiksa dengan metode CMIA (<i>Chemiluminescent Microparticle Immunoassay</i>), <i>Chemiluminescent, Immunochemiluminescent</i> . Sampel darah disentrifus selama 15 menit dengan kecepatan 3000 rpm kemudian dapat disimpan dalam suhu 2-8°C selama 7 hari. Serum yang belum diperiksa akan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu 0°C dan bertahan selama 30 hari. Persiapan khusus pasien tidak ada. Alat ukur: pemeriksaan laboratorium Nilai rujukan: : 5-23 µg/dL, Skala variabel: numerik atau ordinal Status kecemasan adalah status kecemasan sampel penelitian yang diukur



No.	Definisi Operasional
	<p>dengan menggunakan kuesioner <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>. Setiap poin deskripsi dinilai dengan nilai 0 (tidak ada) hingga 4 (sangat berat). Alat ukur: <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> Nilai rujukan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 14 : tidak ada kecemasan • 14 – 20 : kecemasan ringan • 21 – 27 : kecemasan sedang • 28 – 41 : kecemasan berat • 42 – 56 : kecemasan sangat berat <p>Skala variabel: numerik atau ordinal</p>
15.	<p>Anemia adalah keadaan hemoglobin dalam darah sampel penelitian lebih rendah dari normal, yaitu kurang dari 12 gr/dL. Alat ukur: rekam medis</p>
16.	<p>Gangguan fungsi hati adalah suatu kondisi medis yang ditandai dengan kerusakan jaringan hati yang bertahap seiring dengan perjalanan penyakit, lebih lanjut dapat menyebabkan fibrosis dan sirosis hati. Alat ukur: rekam medis</p>

L. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ditetapkan sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan antara fenotipe SOPK terhadap status kecemasan penderita SOPK, tingkat kecemasan lebih tinggi pada fenotipe tipe A dan B daripada fenotipe tipe C dan D ; status anxietas pasien SOPK berhubungan dengan IMT, Obesitas merupakan penyebab paling sering terjadinya gangguan menstruasi yang berupa oligomenorea.
2. Terdapat hubungan antara kadar kortisol terhadap status kecemasan penderita SOPK; semakin berat status kecemasan penderita SOPK, semakin tinggi kadar kortisol

