

**HUBUNGAN ANTARA RESISTIN DAN FOLLISTATIN PADA
REMAJA OBESITAS**

*CORRELATION BETWEEN RESISTIN AND FOLLISTATIN IN
OBESE ADOLESCENTS*

**RANITYA INDRA AMDHANI RAUF
C055201009**



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

2023



HUBUNGAN ANTARA RESISTIN DAN FOLLISTATIN PADA REMAJA OBESITAS

PENELITIAN TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai sebutan spesialis Obstetri dan Ginekologi

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

Ranitya Indra Amdhani Rauf

C055201009

PEMBIMBING :

Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp.FER

Dr. dr. Monika Fitria Farid, Sp.OG, M.Kes

Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp.KFM, MHPE

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1) DEPARTEMEN ILMU

OBSTETRI DAN GINEKOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



TESIS

**HUBUNGAN ANTARA RESISTIN DAN FOLLISTATIN PADA REMAJA
OBESITAS**

Disusun dan diajukan oleh:

Ranitya Indra Amdhani Rauf
Nomor Pokok: C055201009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian
Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 21 November 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

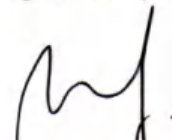
Menyetujui

Pembimbing Utama



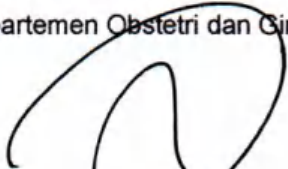
Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp. OG, Subsp. FER
NIP : 196607191997032003

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Monika Fitria Farid, Sp. OG, M. Kes
NIP : 197908202010122004

Ketua Program Studi
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi



Graha Utama P., Sp. OG, Subsp. Onk
NIP : 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasjid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK
NIP : 19680530199632001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Ranitya Indra Amdhani Rauf

NIM : C055201009

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

HUBUNGAN ANTARA RESISTIN DAN FOLLISTATIN PADA REMAJA OBESITAS, dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa tesis ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 21 November 2023

Yang menyatakan,



Ranitya Indra Amdhani Rauf



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan kemurahan hatiNya sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Tesis ini disusun untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi sebagai manusia biasa, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangannya dan masih jauh dari sempurna. Namun demikian besar harapan saya kiranya tesis ini dapat bermanfaat dalam menambah perbendaharaan pustaka, khususnya tentang: **"HUBUNGAN ANTARA RESISTIN DAN FOLLISTATIN PADA REMAJA OBESITAS"**. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp.FER** selaku Pembimbing Utama, **Dr. dr. Monika Fitria Farid, Sp.OG** sebagai Pembimbing II, dan **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp.KFM** sebagai Pembimbing Statistik, serta **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG, Subsp.FER, MARS** dan **Dr. dr. Rina Previana, Sp.OG, Subsp.Obginsos** sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp.Onk** guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, **Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG Subsp.Onk**, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, **Dr. dr. Fatmawati Madya, Sp.OG, Subsp.FER** guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.



4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Kepada sahabat-sahabat satu angkatan saya Obgin Unhas Juli 2020, terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dan dukungan serta doa bagi saya selama ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.
7. Kepada senior-senior dan seluruh rekan sejawat PPDS yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, bantuan, kebersamaan, dan dorongan semangat serta doa yang telah diberikan.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi– tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, ayahanda **Dr. dr. Abdul Rahman, Sp. OG, Subsp. Obginsos** dan ibunda **Nina Setiawan Basri** atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar,
November 2023

Ranitya Indra Amdhani Rauf



ABSTRAK

RANITYA INDRA AMDHANI RAUF. **Hubungan Antara Resistin Dan Follistatin Pada Remaja Obesitas** (dibimbing oleh Fatmawati Madya, Monika Fitria Farid, Isharyah Sunarno).

Latar Belakang : Obesitas memiliki dampak yang signifikan pada fertilitas wanita oleh karena perubahan fungsional terhadap aksis HPO. Obesitas seringkali dikaitkan dengan kadar insulin sirkulasi yang lebih tinggi yang kemudian akan meningkatkan produksi androgen ovarium. Perubahan-perubahan ini akhirnya akan berdampak pada disfungsi ovulasi dan abnormalitas siklus haid. Resistin dan follistatin serum telah dikaitkan dengan peningkatan resistensi insulin dan dalam perkembangan diabetes mellitus tipe 2. Peningkatan resistensi insulin oleh peningkatan kadar serum resistin dan follistatin dikaitkan dengan eksaserbasi dari gejala PCOS.

Tujuan : Studi ini bertujuan untuk mengevaluasi hubungan antara resistin serum dan follistatin serum dengan gangguan haid dan tanda hiperandrogenisme pada remaja obesitas.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional dengan membandingkan kadar resistin serum dan follistatin serum perempuan remaja dengan obesitas yang memiliki gangguan haid dan tidak memiliki gangguan haid serta yang memiliki tanda hiperandrogen dan tidak memiliki tanda hiperandrogen

Hasil : Kadar resistin serum pada kelompok remaja obesitas dengan oligomenore dan remaja obesitas tanpa oligomenore tidak bermakna secara statistik (1401.4 ± 855.9 vs 1117.11 ± 815.7 , $p=0.163$). Selain itu, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara signifikan pada kadar serum follistatin antara kelompok dengan gangguan haid maupun tanpa gangguan siklus haid ($27.8 + 10.6$ vs $26.6 + 12.3$, $p=0.670$). Hubungan antara kadar serum resistin dan follistatin pada remaja obesitas didapatkan berasosiasi sangat lemah dan tidak bermakna secara statistik

Kesimpulan : Peningkatan resistin serum dan follistatin serum tidak memiliki hubungan terhadap gangguan siklus haid dan tanda hiperandrogen pada remaja obesitas.

Kata kunci : Obesitas, Follistatin, Resistin, Remaja



ABSTRACT

RANITYA INDRA AMDHANI RAUF. *Correlation between Resistin and Follistatin in Obese Adolescents* (supervised by Fatmawati Madya, Monika Fitria Farid and Isharyah Sunamo)

The obesity has significant impact on a female fertility due to functional changes to the HPO axis. The obesity is often associated with the higher circulating insulin level which will then increase the ovarian androgen production. These changes will eventually result in the ovulatory dysfunction and menstrual cycle abnormalities. The serum resistin and follistatin have been associated with the increased insulin resistance and in the development of type 2 diabetes mellitus. The increased insulin resistance by the elevated serum resistin and follistatin levels is associated with the exacerbation of PCOS symptoms. The research aims at evaluating the relationship between serum resistin and serum follistatin with the menstrual disorders and signs of the hyperandrogenism in the obese adolescents. This study used the cross-sectional design that compared the serum resistin and follistatin levels between the obese adolescent girls with and without the menstrual disorder group and between the obese adolescent girls with and without the hyperandrogenism signs. The research results indicate that the serum resistin levels in the group of the obese adolescents with the oligomenorrhea and the obese adolescents without the oligomenorrhea are not statistically significant (1401.4 ± 855.9 vs 1117.11 ± 815.7 , $p=0.163$). Moreover, there is no significant difference in the serum follistatin levels between the groups with and without the menstrual cycle disorders (27.8 ± 10.6 vs 26.6 ± 12.3 , $p=0.670$). The correlation between the serum resistin and follistatin levels in the obese adolescents is found to be very weakly associated and not statistically significant. It can be concluded that the increased serum resistin and serum follistatin have no correlation to the menstrual cycle disorders and hyperandrogenism signs in the obese adolescents.

Key words: obesity, follistatin, resistin, adolescents



DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian	3
1. Tujuan Umum.....	3
2. Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1. Manfaat Keilmuan.....	3
2. Manfaat Aplikasi	3
BAB II.....	4
TINJAUAN PUSTAKA	4
PCOS	4
Definisi PCOS.....	4



2. Epidemiologi	4
3. Patofisiologi	5
4. Gejala Klinis.....	5
5. Diagnosis.....	6
2.2 Obesitas dan PCOS	10
2.3 Perubahan hormon saat remaja dan patofisiologi PCOS.....	12
1. Remaja	12
2.3 Resistin Dan Kadar Follistatin Pada Obesitas	16
2.4 Kerangka Teori.....	19
2.5 Kerangka Konsep.....	20
2.6 Hipotesis Penelitian.....	20
2.7 Definisi operasional.....	21
BAB III.....	23
METODE PENELITIAN	23
3.1 Rancangan Penelitian.....	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	23
3.3 Populasi Penelitian.....	23
3.4 Subyek dan Cara Pengambilan Subyek	23
1. Subyek Penelitian	23
2. Cara Pengambilan Subyek	23
3.5 Perkiraan Besar Subyek.....	24
3.6 Kriteria Inklusi dan Ekslusi	25
4. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance.....	25
Cara Kerja.....	26



3.9 Alur Penelitian	27
BAB IV	29
HASIL Penelitian	29
BAB V	35
PEMBAHASAN	35
BAB VI	41
KESIMPULAN	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41
DAFTAR PUSTAKA	42
LAMPIRAN	45



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria diagnosis PCOS. (Sirmans and Pate, 2013)	8
Tabel 2. Kriteria Rotterdam (Ebersole and Bonny, 2020)	10
Tabel 3. Penentuan Status Gizi Menurut Kriteria Waterlow dan CDC 2000	12
Tabel 4. Definisi Operasional.....	21
Tabel 5. Karakteristik Subyek Penelitian	29
Tabel 6. Perbandingan kadar serum resistin antara remaja obesitas dengan oligomenore dan remaja obesitas dengan siklus haid normal	30
Tabel 7. Perbandingan kadar serum follistatin antara remaja obesitas dengan oligomenore dan remaja obesitas dengan siklus haid normal	31
Tabel 8. Hubungan antara kadar serum resistin dan follistatin.....	32
Tabel 9. Hubungan antara gangguan haid dengan hiperandrogenisme	33
Tabel 10. Perbedaan kadar serum resistin antara kelompok dengan risiko PCOS	33
Tabel 11. Perbedaan kadar serum follistatin antara kelompok dengan risiko PCOS	34
Tabel 12. Hubungan antara kadar serum resistin dan follistatin pada kelompok dengan risiko PCOS.....	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patofisiologi risiko metabolik pada sindrom ovarium polikistik (PCOS).	14
Gambar 2. Kerangka Teori	19
Gambar 3. Kerangka Konsep	20
Gambar 4. Alur Penelitian.....	27



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden
- Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian
- Lampiran 3. Kuisioner Penelitian
- Lampiran 4. Kurva Pertumbuhan Anak Perempuan Usia 2-20 tahun (CDC 2000)
- Lampiran 5. Rekomendasi Persetujuan Etik
- Lampiran 6. Izin Penelitian (Dinas Penanaman Modal dan Pelayanan Terpadu Satu Pintu)
- Lampiran 7. Tabel Induk Penelitian



DAFTAR SINGKATAN

AES	: <i>Androgen Excess Society</i>
AMH	: <i>Anti-Mullerian Hormone</i>
ASRM	: <i>American Society of Reproductive Medicine</i>
CAH	: <i>Congenital adrenal hyperplasia</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CREPCOS	: <i>Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome</i>
DEXA	: <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHEAS	: <i>Dehydroepiandrosterone sulfat</i>
ESHRE	: <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FNPO	: <i>Follicle Number Per Ovary</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HPO	: <i>Hypothalamic-pituitary-ovarian</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
LH	: <i>Luteinising Hormone</i>
MAP	: <i>Mitogen-activated protein</i>
mFG	: <i>modified Ferriman-Gallwey</i>
MHz	: Megahertz
ml	: mililiter
mm	: milimeter
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NICHD	: <i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
nmol/L	: Nanomoles per liter
PCOS	: <i>Polycystic Ovarium Syndrome</i>
PI3-kinase	: Phosphatidylinositol 3-kinase
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
WAT	: <i>White Adipose Tissue</i>
	: <i>World Health Organization</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Masa remaja merupakan salah satu periode tumbuh kembang yang penting dan menentukan periode perkembangan berikutnya. Remaja rentan mengalami permasalahan gizi, karena pertumbuhannya yang sangat cepat sehingga kebutuhan zat gizi meningkat pada remaja. Masalah gizi yang dapat terjadi pada masa remaja yaitu gizi kurang, *overweight*, dan obesitas. Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) obesitas di seluruh dunia bertambah cukup pesat menjadi hampir tiga kali lipat sejak tahun 1975. Prevalensi remaja pada tahun 1975 dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) >2 SD (sama dengan persentil ke-95) meningkat dari 4% menjadi lebih dari 18% pada tahun 2016. (WHO, 2020)

Prevalensi berat badan lebih dan obesitas berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 yaitu sebesar 16% pada remaja usia 13-15 tahun dan 13,5% pada remaja usia 16-18 tahun. (RISKESDAS, 2018)

Pada penelitian kohort multietnis, memperlihatkan bahwa wanita dengan berat badan berlebih memiliki siklus haid yang lebih panjang dan lebih tidak teratur, mendukung asumsi bahwa obesitas memiliki efek negatif pada fungsi korpus luteum. Pada penelitian *cross-sectional* dari 266 wanita dengan obesitas dan berat berlebih, 64,3% memiliki siklus haid yang normal, 21,4% mengalami oligomenorrhea, dan 14,3% mengalami hipermenorrhea dan/atau polimenorrhea. Wanita dengan oligomenorrhea memiliki lingkaran pinggang, BMI, dan konsentrasi insulin yang lebih besar dibandingkan dengan wanita yang memiliki siklus haid normal. Pada studi terbaru, melalui penelitian kohort didapatkan 42% remaja wanita yang obesitas juga mengalami ketidakteraturan siklus haid. (Santoro et al., 2004), (Lambert-Messerlian et al., 2011). Sindrom ovarium polikistik adalah kondisi terkait obesitas. Dengan demikian, penambahan berat badan dan obesitas berkontribusi terhadap perkembangan PCOS. (Barber et al., 2019)



la PCOS bervariasi dengan usia, ras, berat badan, dan obat-obatan, ah tantangan diagnosis yang akurat. Pasien remaja menimbulkan diagnostik tertentu karena karakteristik pubertas normal sering tumpang

tindih dengan tanda dan gejala PCOS. (Roe and Dokras, 2011) Meskipun patogenesis dan etiologi PCOS yang tepat masih belum sepenuhnya dipahami, ekspresi fenotipik pasien dengan sindrom ini dibedakan dengan beberapa wanita yang mengalami obesitas, beberapa dengan berat badan normal, dan beberapa wanita dengan resistensi insulin (RI) dan peningkatan produksi adipokin. (Witchel, Oberfield and Peña, 2019)

Terlepas dari indeks massa tubuh (BMI), kelebihan adipositas dan peningkatan sekresi adipokin dari adiposit mungkin memiliki hubungan dengan RI dan gangguan ovulasi. (Olszanecka-Glinianowicz *et al.*, 2011)

Resistin adipokin, protein kaya sistein 12,5 kDa yang disekresikan oleh adiposit, diidentifikasi sebagai kandidat kuat yang menghubungkan RI dengan kelebihan adipositas. Konsentrasi resistin yang bersirkulasi meningkat secara signifikan pada tikus yang resisten terhadap insulin dan tikus obesitas yang diinduksi secara genetik atau diet. (Wang, Xie and Zhu, 2010) Selain itu, ekspresi resistin dilaporkan diregulasi oleh dehydroepiandrosterone (Kochan and Karbowska, 2004), dikatakan bahwa sintesis resistin dan androgen, kondisi umum pada PCOS, (Pasquali *et al.*, 2011) dapat memiliki keterkaitan. Sejalan dengan temuan ini, Seow *et al.* menemukan bahwa upregulasi resistin mungkin terlibat dalam patogenesis PCOS. (Seow *et al.*, 2004)

Adipokin lain yang mungkin memainkan peran penting dalam komplikasi metabolik dan endokrin pada PCOS adalah follistatin, anggota dari superfamili *transforming growth factor* (TGF)- β , (Chen *et al.*, 2009) yang bertindak sebagai pengatur perkembangan folikel yang signifikan dan telah diidentifikasi sebagai gen kandidat untuk PCOS. Juga diakui bahwa peningkatan follistatin menghambat produksi hormon perangsang folikel (FSH) dan mungkin menghambat perkembangan folikel dan meningkatkan produksi androgen oleh ovarium, yang keduanya mendasar pada PCOS. (Teede *et al.*, 2013)

Berdasarkan penjelasan diatas maka peneliti tertarik untuk mengevaluasi hubungan antara resistin serum dan follistatin serum dengan gangguan haid dan tanda hiperandrogenisme pada remaja obesitas.



Intisari Masalah

Apakah terdapat hubungan antara resistin serum dan follistatin serum dengan gangguan haid dan hiperandrogenisme pada remaja obesitas ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar resistin dan kadar follistatin serum pada remaja obesitas

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar resistin serum pada remaja obesitas
- b. Mengukur kadar follistatin serum pada remaja obesitas
- c. Mengevaluasi hubungan antara resistin serum dan follistatin serum pada remaja obesitas
- d. Mengevaluasi resistin serum dan follistatin serum pada remaja obesitas dengan faktor risiko PCOS
- e. Mengevaluasi perbedaan kadar serum resistin dan follistatin pada remaja obesitas dengan faktor risiko PCOS dibandingkan dengan remaja obesitas tanpa faktor risiko PCOS

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat Keilmuan

- a. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar serum resistin dan follistatin pada remaja obesitas
- b. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai kadar serum resistin dan follistatin pada remaja obesitas

2. Manfaat Aplikasi

- a. Kadar serum resistin dan follistatin prabedah berpotensi sebagai biomarker dalam mendiagnosis PCOS pada remaja.
- b. Membantu klinisi dalam memutuskan biomarker yang lebih baik untuk digunakan dalam mendeteksi PCOS.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PCOS

1. Definisi PCOS

Definisi PCOS yang paling dikenal secara luas ditetapkan dalam pertemuan konsensus *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) dan *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) di Rotterdam pada Mei 2003. Selain itu juga didukung oleh pedoman internasional berbasis bukti untuk penilaian dan pengelolaan sindrom ovarium polikistik (2018), yang diterbitkan oleh *Centre for Research Excellence in Polycystic Ovary Syndrome* (CREPCOS) bekerja sama dengan ESHRE dan ASRM. Diagnosis PCOS ditegakkan ketika dua dari tiga kriteria berikut terpenuhi (Kriedt, Alchami and Davies, 2019):

1. Bukti klinis dan/ atau biokimiawi dari peningkatan androgen
2. Oligo-ovulasi atau anovulasi
3. Gambaran *ultrasound* ovarium. Kriteria 2003 mewajibkan adanya > 12 folikel di setiap ovarium berukuran 2-9 mm dan/ atau peningkatan volume ovarium (> 10 ml); pada tahun 2018 *cut-off* untuk jumlah folikel dinaikkan menjadi 20 atau lebih di kedua ovarium.

2. Epidemiologi

Infertilitas terjadi pada 40% wanita dengan PCOS. PCOS adalah penyebab paling umum dari infertilitas anovulasi. Sekitar 90-95% wanita anovulasi yang datang ke klinik infertilitas memiliki PCOS. Wanita dengan PCOS memiliki jumlah folikel primordial normal dan folikel primer dan sekunder meningkat secara signifikan. Namun, karena gangguan pada faktor yang terlibat dalam perkembangan folikel normal, pertumbuhan folikel menjadi terhenti karena folikel mencapai diameter 4-8 mm. Karena folikel dominan tidak berkembang, ovulasi tidak terjadi. Selain itu, abortus spontan lebih sering terjadi pada PCOS. Prevalensi PCOS insiden berkisar antara 42-73% .(Sirmans and Pate, 2013)



3. Patofisiologi

Patofisiologi anovulasi pada PCOS cenderung kompleks. Sekresi gonadotropin dengan pulsatil LH yang lebih tinggi dan rasio LH-FSH yang terganggu berkontribusi pada fenotipe ovarium. Hipotesis saat ini adalah bahwa peningkatan AMH bertanggung jawab atas gangguan folikulogenesis yang terdeteksi pada PCOS, dengan peningkatan kadar AMH yang menghambat perekrutan folikel primordial, dan mengurangi responsifitas folikel yang direkrut dari FSH, sehingga mencegah seleksi folikel dominan. (Weiss and Clapauch, 2014)

4. Gejala Klinis

Gejala klinis PCOS diantaranya adalah sebagai berikut. 1) Anovulasi pada PCOS diduga dari riwayat oligomenorea dan/ atau amenorea. PCOS anovulasi adalah penyebab utama amenore sekunder pada pasien dan juga merupakan penyebab amenore primer. 2) Penampilan umum dan indeks massa tubuh (IMT) pasien dapat memberikan petunjuk tentang masalah sistemik dan endokrin termasuk PCOS. Sekitar 40-50% wanita dengan PCOS memiliki berat badan berlebih. Peningkatan lingkaran perut berkorelasi dengan penurunan frekuensi haid dan subfertilitas dalam kaitannya dengan resistensi insulin. 3) Tanda-tanda hiperandrogenisme (*acne*, hirsutisme, alopesia dengan pola laki-laki) juga menunjukkan PCOS. Virilisasi menunjukkan gangguan yang lebih berat dari sekresi androgen karena penyebab lain seperti tumor yang mensekresi androgen, bentuk non-klasik dari hiperplasia adrenal kongenital (CAH), atau sindrom Cushing. *Acanthosis nigricans* adalah tanda resistensi insulin yang berat dan biasanya dikaitkan dengan PCOS dan obesitas. (Kriedt, Alchami and Davies, 2019)

Gejala klinis PCOS sangat bervariasi. Wanita dengan PCOS sering mencari pengobatan untuk gangguan haid, manifestasi klinis hiperandrogenisme, dan infertilitas. Gangguan haid yang biasa diamati pada PCOS termasuk oligomenore, amenore, dan haid tidak teratur yang berkepanjangan. Namun,



wanita dengan PCOS akan mengalami haid yang normal. Sekitar 85-90% wanita dengan oligomenore mengalami PCOS sementara 30-40% wanita amenore mengalami PCOS. (Sirmans and Pate, 2013)

Lebih dari 80% wanita dengan gejala kelebihan androgen mengalami PCOS. Hirsutisme adalah presentasi klinis umum hiperandrogenisme yang terjadi pada 70% wanita dengan PCOS. Hirsutisme dievaluasi menggunakan sistem penilaian Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi. Alat ini digunakan untuk mengevaluasi pertumbuhan rambut di tujuh lokasi: bibir atas, dagu / wajah, dada, punggung, perut, lengan, dan paha. Skor 0 diberikan dengan tidak adanya pertumbuhan rambut dan skor 4 diberikan untuk pertumbuhan yang luas. Skor total 8 atau lebih merupakan indikasi hirsutisme. Lebih dari 90% wanita yang mengalami gangguan haid diidentifikasi melalui *ultrasound* memiliki ovarium polikistik. Selain itu, PCOS terjadi pada 50% wanita dengan distribusi pertumbuhan rambut yang abnormal. *Acne* juga bisa menjadi penanda hiperandrogenisme tetapi kurang lazim pada PCOS dan kurang spesifik dibandingkan hirsutisme. Sekitar 15-30% wanita dewasa dengan PCOS datang dengan *acne*. Perbedaan dalam prevalensi hirsutisme dan *acne* dapat dikaitkan dengan perbedaan ekspresi 5 α -reduktase pada kelenjar sebaceous dan folikel rambut, dan hasilnya lebih tinggi dihidrotestosteron dalam folikel rambut. Dari wanita yang mengalami *acne* yang berat, lebih dari 40% didiagnosis dengan PCOS. Beberapa ahli merekomendasikan agar wanita yang mengalami *acne* ditanya mengenai tentang riwayat haid dan dievaluasi tanda-tanda hiperandrogenisme lainnya. (Sirmans and Pate, 2013)

5. Diagnosis

Sepertiga wanita dengan PCOS mengalami peningkatan konsentrasi serum testosteron total. Jika nilainya lebih besar dari 5 nmol/ L, maka perlu untuk mengecualikan penyebab lain. Testosteron bebas dan indeks androgen bebas dianggap sebagai metode sensitif untuk menilai hiperandrogenemia. Wanita yang kelebihan berat badan dengan hiperandrogenisme klinis mungkin memiliki testosteron total normal tetapi testosteron bebas tinggi karena lebih sedikit terikat pada *sex hormone binding globulin* (SHBG), yang ditekan oleh hiperinsulinemia. Peningkatan frekuensi pulsatil LH menghasilkan peningkatan LH. FSH tidak at, karena umpan balik negatif kadar estradiol yang meningkat secara nerus. Kadar serum LH yang tinggi dikaitkan dengan gangguan siklus kurangnya kemungkinan konsepsi, dan peningkatan risiko abortus. AMH at pada PCOS. Pengukuran serum AMH menunjukkan ukuran kumpulan



folikel, termasuk folikel pre-antral dan folikel antral kecil (< 2 mm), yang lebih sulit dideteksi dengan USG. Namun, serum AMH saat ini tidak direkomendasikan sebagai alat diagnostik yang berdiri sendiri. Pemeriksaan biokimia lainnya harus diatur berdasarkan gejala klinis dan kecurigaan etiologi anovulasi lainnya. Gangguan tiroid, terutama hipertiroidisme, dapat menyebabkan ketidakteraturan haid tetapi jarang menjadi gejala yang muncul. Serum prolaktin yang sedikit meningkat ditemukan pada 10-15% wanita dengan PCOS. Wanita dengan bentuk CAH yang paling umum (defisiensi 21-hidroksilase) akan mengalami peningkatan kadar 17-hidroksiprogesteron serum. Konsentrasi progesteron lebih besar dari 30 nmol/ L di tengah fase luteal merupakan indikasi ovulasi. Namun, sulit untuk mengetahui kapan harus mengambil sampel darah jika pasien memiliki siklus haid yang tidak teratur, dan tingkat progesteron yang lebih rendah tidak mengkonfirmasi anovulasi. Sebagai bagian dari pemeriksaan infertilitas, penting untuk memeriksa faktor-faktor lain yang berkontribusi (pemeriksaan pra-perawatan dapat mencakup analisis sperma dan penilaian patensi tuba) dan melakukan tinjauan pra-kehamilan (konfirmasi imunitas rubella, skrining untuk gangguan kesehatan, toleransi glukosa/ diabetes). (Kriedt, Alchami and Davies, 2019)

Pada temuan USG, polikistik ovarium ditandai oleh setidaknya satu dari hal berikut: 20 atau lebih folikel berukuran 2-9 mm dengan diameter atau peningkatan volume ovarium (>10 ml). Pemeriksaan *ultrasound* juga merupakan alat diagnostik penting untuk memeriksa patologi lain di panggul, yang mungkin merupakan faktor penyebab infertilitas sehingga dapat memodifikasi rencana manajemen. Diagnosis dapat dibuat tanpa *ultrasound* pada wanita dengan gambaran hiperandrogenisme dan disfungsi ovulasi serta pada remaja, tetapi membantu pada pasien dengan subfertilitas. (Kriedt, Alchami and Davies, 2019)



Tabel 1. Kriteria diagnosis PCOS. (Sirmans and Pate, 2013)**Table 1** Criteria for the diagnosis of polycystic ovary syndrome

NIH/NICHD 1992 ¹⁸	ESHRE/ASRM (Rotterdam criteria) 2004 ¹⁹	Androgen Excess Society 2006 ²⁰
Exclusion of other androgen excess or related disorders	Exclusion of other androgen excess or related disorders	Exclusion of other androgen excess or related disorders
Includes all of the following:	Includes two of the following:	Includes all of the following:
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical and/or biochemical hyperandrogenism • Menstrual dysfunction 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical and/or biochemical hyperandrogenism • Oligo-ovulation or anovulation • Polycystic ovaries 	<ul style="list-style-type: none"> • Clinical and/or biochemical hyperandrogenism • Ovarian dysfunction and/or polycystic ovaries

Abbreviations: ESHRE/ASRM, European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine; NIH/NICHD, National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease.

Meskipun ada konsistensi antara berbagai kriteria yang dibuat oleh berbagai kelompok, namun terdapat perbedaan penting. Setiap kelompok menganggap PCOS sebagai diagnosis eksklusif, dan diagnosis lain, seperti hiperplasia adrenal kongenital, sindrom Cushing, tumor yang mensekresi androgen, hipandrogenisme idiopatik, hirsutisme idiopatik, hiperprolaktinemia, dan gangguan tiroid harus dikecualikan. Karena 20-30% wanita memiliki kista pada ovarium mereka, ovarium polikistik (PCO) saja tidak dianggap cukup oleh kelompok mana pun. NIH / NICHD dan *Androgen Excess Society* mensyaratkan pasien memiliki tanda atau gejala hiperandrogenisme seperti hirsutisme, atau hiperandrogenemia, yang didefinisikan memiliki testosteron bebas tinggi, penurunan SHBG (*sex hormone binding globulin*), indeks testosteron bebas yang meningkat, atau peningkatan indeks dehydroepiandrosterone sulfate. Namun,



ESHRE / ASRM (Rotterdam) memungkinkan untuk diagnosis PCOS hanya jika ada hiperandrogenemia atau hiperandrogenisme klinis. Wanita dengan ovulasi dan adanya ovarium polikistik dianggap memiliki PCOS dengan kriteria Rotterdam. Perbedaan utama lainnya antara kriteria adalah terdapat

oligomenore atau amenorea. Kriteria Rotterdam tidak memerlukan haid yang tidak teratur atau disfungsi ovulasi untuk diagnosis yang menyebutkan bahwa wanita dengan siklus haid teratur dapat dianggap memiliki PCOS, dengan kriteria PCO dan hiperandrogenemia atau hiperandrogenisme. Disfungsi ovulasi subklinis dapat terjadi pada wanita dengan perdarahan haid reguler. Namun, NIH / NICHD mengecualikan diagnosis PCOS pada wanita dengan haid teratur dan disfungsi ovulasi subklinis. (Sirmans and Pate, 2013)

Diagnosis PCOS menggunakan kriteria Rotterdam dan AES tergantung pada penggunaan metode yang dapat diandalkan untuk menggambarkan morfologi ovarium polikistik. Kriteria untuk morfologi ovarium polikistik yang diusulkan oleh kelompok konsensus Rotterdam didapatkan 12 atau lebih folikel yang berukuran antara 2 dan 9 mm dengan diameter dan / atau volume ovarium yang meningkat lebih dari 10 cm³. Presentasi ini dalam satu ovarium cukup mendefinisikan ovarium polikistik. Namun, sejak saat itu, kemajuan signifikan dalam teknologi ultrasonografi, meningkatkan resolusi dan memungkinkan untuk mendeteksi folikel yang lebih kecil. Hal ini digunakan untuk meninjau kembali kriteria yang digunakan untuk mendefinisikan morfologi ovarium polikistik. Allemand *et al* menggunakan USG transvaginal tiga dimensi untuk mengukur jumlah folikel rata-rata per ovarium (FNPO) dan jumlah folikel maksimum pada sonografi pada sepuluh pasien didiagnosis PCOS dan 29 kontrol ovulasi normoandrogenik. FNPO rata-rata $\geq 20,1$ mengidentifikasi PCO dengan spesifisitas 100% dan sensitivitas 70%, jumlah folikel maksimum dalam pemeriksaan sonografi dari sepuluh PCO yang diidentifikasi. Volume ovarium, diukur dengan USG transvaginal dua dimensi, dari prediksi PCO ≥ 13.0 cm³ dengan spesifisitas 100% dan sensitivitas 50%. Menggunakan USG transvaginal dua dimensi, Dewailly *et al* mengukur jumlah total semua folikel yang berdiameter kurang dari 10 mm di seluruh ovarium dan juga mengukur volume ovarium. Jumlah folikel 19 memiliki sensitivitas untuk memprediksi PCO 81 % dan spesifisitas 92%. Volume ovarium 7 cm³ diprediksi PCO dengan sensitivitas 87% dan spesifisitas 89%. Lujan *et al* mengukur FNPO, jumlah folikel dan



ovarium dihitung dalam satu penampang tunggal, dan volume ovarium ambar yang diarsipkan secara digital untuk analisis *offline*. Dalam batas FNPO dari 26 folikel memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas am membedakan antara subyek dengan PCOS dan kontrol. Ambang

batas sembilan folikel untuk jumlah folikel dalam satu potongan melintang memiliki sensitivitas 69% dan spesifisitas 90%. Ambang batas volume ovarium 10 cm³ menghasilkan sensitivitas 81% dan spesifisitas 84%.(Sirmans and Pate, 2013)

Kriteria Rotterdam

Meskipun ada sejumlah definisi PCOS, konsensus Rotterdam adalah yang paling diterima secara luas di seluruh Eropa, Asia dan Australia dan merupakan definisi yang digunakan sebagai pedoman. Ini mencakup definisi *National Institutes of Health*, yang umumnya menggambarkan wanita dengan bentuk PCOS yang lebih berat dan membutuhkan adanya hiperandrogenisme dan oligo/anovulasi. Kriteria Rotterdam mensyaratkan adanya dua hal berikut: oligo/anovulasi, hiperandrogenisme atau ovarium polikistik pada ultrasound. (Ebersole and Bonny, 2020)

Tabel 2. Kriteria Rotterdam (Ebersole and Bonny, 2020)

Dua dari tiga kriteria berikut diperlukan:

- oligo/anovulasi
- hiperandrogenisme
- klinis (hirsutisme atau alopesia pola pria yang lebih jarang) atau
- biokimia (FAI meningkat atau testosteron bebas)
- ovarium polikistik pada USG

Etiologi lain harus disingkirkan seperti hiperplasia adrenal kongenital, tumor yang mensekresi androgen, sindrom Cushing, disfungsi tiroid, dan hiperprolaktinemia.



sitas dan PCOS

Mayoritas wanita dengan PCOS (50%-90%) mengalami resistensi insulin. Insulin mendasari hubungan PCOS dengan gambaran dismetabolik. Insulin memediasi efek steroidogenik dan pertumbuhan sel, namun melalui

jalur pasca-reseptor yang terpisah, jalur *mitogen-activated protein* (MAP) kinase tetap utuh. Hiperinsulinemia terkompensasi, akibat resistensi insulin pada PCOS, memiliki stimulasi efek pada jalur MAP kinase (dan gangguan PI3-kinase) untuk meningkatkan steroidogenesis. Oleh karena itu, meskipun PCOS merupakan kondisi yang berhubungan dengan resistensi insulin, penting untuk dipahami bahwa PCOS hanya menyumbang satu sisi mata uang. Aspek yang sama pentingnya dari patogenesis PCOS berkaitan dengan efek steroidogenik pleiotropik (termasuk hiperandrogenemia dan disfungsi reproduksi) dari insulin berlebihan. (Barber *et al.*, 2019)

Hiperinsulinemia terkompensasi pada PCOS memiliki beberapa efek pada jaringan perifer, termasuk efek *co-gonadotrophic* dalam sel teka ovarium (ditandai dengan sinergisme dengan hormon luteinizing [LH] melalui aktivasi CYP17 [P450c17 α], suatu enzim kunci dalam biosintesis androgen dalam ovarium). Diketahui juga disfungsi ovulasi pada PCOS disebabkan oleh efek samping hiperinsulinemia pada perkembangan folikel preantral. Efek lain insulin pada PCOS yang kemungkinan berkontribusi terhadap perkembangan hiperandrogenemia pada kondisi ini termasuk peningkatan amplitudo pulsatil LH pada hipofisis. Selanjutnya, insulin juga dapat menekan produksi *sex hormone-binding globulin* (SHBG) di dalam hati, sehingga lebih meningkatkan androgen melalui peningkatan kadar *free* testosteron. (Barber *et al.*, 2019)

Pertambahan berat badan dan obesitas memperburuk resistensi insulin dan gambaran sindrom metabolik. Peningkatan berat badan dan obesitas pada wanita dengan PCOS juga meningkatkan resistensi insulin, dan baik disfungsi metabolik (dimediasi melalui kerusakan dari jalur insulin pasca-reseptor PI3-kinase) dan gambaran hiperandrogenik dari kondisi ini. Oleh karena itu, efek dari penambahan berat badan pada resistensi insulin dan hiperinsulinemia, dan implikasi dismetabolik dan steroidogenik dari gangguan PI3-kinase dan jalur insulin pasca reseptor MAP kinase, masing-masing membentuk komponen utama patogenesis PCOS dan mendasari hubungan penambahan berat badan dan obesitas dengan PCOS. Penjelasan ini juga memberikan alasan untuk

penurunan berat badan yang berhasil pada wanita obesitas dan *ht* dengan PCOS, melalui peningkatan sensitivitas insulin memberikan pada metabolisme, fungsi reproduksi (termasuk pemulihan ovulasi, d, dan fertilitas), dan gambaran hiperandrogenik. (Barber *et al.*, 2019)



Mengenai patogenesis resistensi insulin pada PCOS, penting untuk mempertimbangkan kemungkinan peran lemak visceral berlebih sebagai faktor yang berkontribusi, mengingat efek lemak visceral pada disfungsi metabolik melalui pelepasan adipokin dan asam lemak. Beberapa penelitian sebelumnya dari radiologi pada PCOS menggunakan teknik seperti lipometer dan ultrasonografi, yang dibatasi oleh ketergantungan pada operator. *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA) juga telah digunakan, meskipun teknik ini tidak memungkinkan untuk membedakan antara deposisi lemak perut visceral dan subkutan. Keterbatasan lain dari beberapa penelitian pemeriksaan radiologi pada PCOS termasuk kurangnya kelompok kontrol yang memiliki BMI sesuai sebagai perbandingan. (Barber *et al.*, 2019)

Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 2 Tahun 2020 Tentang Standar Antropometri Anak mengukur status gizi dimana nilai indeks status gizi dibandingkan dengan standar pertumbuhan WHO.

Tabel 3. Penentuan Status Gizi Menurut Kriteria Waterlow dan CDC 2000

STATUS GIZI	BB/TB (% median)	IMT CDC 2000
Obesitas	> 120	> Persentil 95
Overweight	> 110	Persentil 85-95
Normal	> 90	
Gizi Kurang	70 - 90	
Gizi Buruk	< 70	

Sumber: IDAI, 2011

2.3 Perubahan hormon saat remaja dan patofisiologi PCOS

1. Remaja



Remaja mengacu pada masa yang menandai transisi dari masa kanak-kanak ke dewasa. Secara historis, berlangsung dari usia 12 hingga 18 tahun, bertepatan dengan waktu dari permulaan pubertas (yaitu, perubahan hormonal). Masa remaja sering kali terjadi bersamaan dengan pubertas, suatu

fenomena biologis yang ditentukan oleh serangkaian peristiwa yang didorong oleh peningkatan hormon adrenal dan gonad, termasuk perkembangan karakteristik seks sekunder dan modulasi pada otot dan lemak (Jaworska dan MacQueen, 2015).

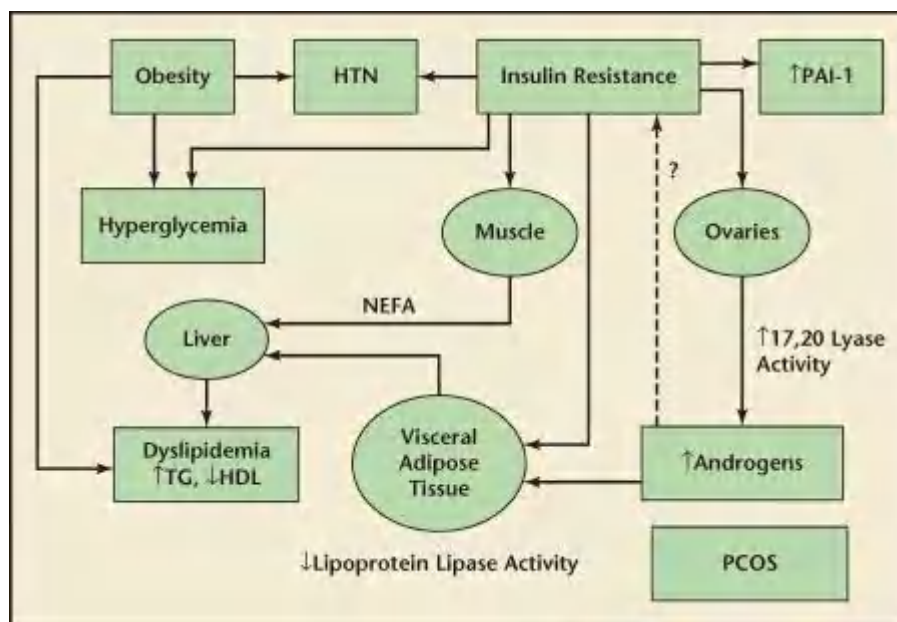
Pubertas dimulai dengan pematangan aksis hipotalamus-hipofisis ovarium dan sekresi *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), yang aktivitasnya ditekan selama masa kanak-kanak. Frekuensi pulsatil GnRH yang bervariasi memicu hipofisis untuk melepaskan *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH), yang masing-masing merangsang sel teka ovarium dan sel granulosa. Sel teka menghasilkan androstenedion, dimana sel granulosa di dekatnya mengalami aromatisasi menjadi estradiol. Perubahan estrogenik yang dihasilkan selama pubertas termasuk perkembangan payudara, pertumbuhan tulang, dan penumpukan lemak. Selama periode ini kelenjar adrenal juga melepaskan peningkatan jumlah androgen, seperti *dehydroepiandrosterone* (DHEA) dan DHEA sulfat (DHEAS), yang bertanggung jawab untuk perkembangan rambut pubis dan ketiak, serta *acne*. Peningkatan androgen ovarium selanjutnya juga memfasilitasi perkembangan pertumbuhan rambut pubis. (Roe and Dokras, 2011)

Meskipun etiologi pasti dari PCOS belum jelas, kelebihan androgen diperkirakan menjadi penyebab inti. Peningkatan kadar androgen, terutama yang diproduksi oleh ovarium (dengan kontribusi adrenal dan jaringan adiposa perifer lebih kecil) mengganggu sensitivitas hipotalamus terhadap umpan balik negatif dari ovarium, sehingga meningkatkan frekuensi pulsatil GnRH.⁷ Frekuensi pulsatil yang terus-menerus cepat ini mendukung peningkatan sekresi LH,⁸ yang kemudian merangsang sel teka ovarium untuk memproduksi lebih banyak androgen. Penurunan relatif sekresi FSH menyebabkan berkurangnya aromatisasi androgen menjadi estradiol dan gangguan perkembangan folikel, mengakibatkan periode oligomenore yang berkepanjangan yang merupakan karakteristik PCOS. (Roe and Dokras, 2011)

Seperti ciri utama PCOS, perubahan metabolik tertentu yang terkait PCOS juga fisiologis selama masa pubertas. Hiperinsulinemia umumnya ada remaja sehat; sensitivitas insulin menurun sekitar 50% dan tanpa kompensasi sekresi insulin yang kemudian kembali ke tingkat normal di masa dewasa. Namun, resistensi insulin dan hiperinsulinemia



lebih berat pada remaja dengan PCOS dibandingkan dengan populasi remaja umum. Insulin merangsang sintesis androgen sel teka ovarium dan menghambat produksi *sex hormone-binding globulin* di hati. Keseluruhan efek tersebut menghasilkan peningkatan kadar androgen bebas yang bersirkulasi, sehingga menyebabkan patofisiologi PCOS yang mendasarinya berlangsung terus-menerus. Selain itu, resistensi insulin mendorong pelepasan asam lemak nonesterifikasi dari hati dan jaringan adiposa karena penurunan aktivitas lipoprotein lipase, yang berkontribusi pada dislipidemia yang terkait dengan PCOS (Gambar 1). (Roe and Dokras, 2011).



Gambar 1. Patofisiologi risiko metabolik pada sindrom ovarium polikistik (PCOS).

HDL, *high-density lipoproteins*; HTN, hipertensi; NEFA, *nonesterified fatty acids*; PAI-1, *Plasminogen activator inhibitor-1*; TG, trigliserida. (Roe dan Dokras, 2011)

2. Gangguan Haid

Ketidakteraturan haid adalah ciri umum PCOS, terjadi pada lebih dari 75% populasi PCOS dewasa dan seringkali merupakan manifestasi klinis paling awal pada remaja. Ketidakteraturan haid yang terjadi dengan interval lebih dari 6 sampai 8 minggu, tanpa adanya disfungsi tiroid, adrenal, atau hipofisis lainnya.



Ini sulit dibedakan dari anovulasi yang berhubungan dengan pubertas aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium mengalami pematangan secara selama beberapa tahun setelah menarche. Meskipun banyak remaja

membentuk siklus teratur pada 2 tahun pasca menarche, ketidakteraturan dapat berlanjut melampaui periode waktu tersebut, seringkali tanpa alasan klinis. Dalam sebuah penelitian longitudinal terhadap 112 remaja, 65% memiliki pola >10 haid per tahun setelah 1 tahun postmenarche dan >90% mengalami >10 haid per tahun pada akhir 3 tahun pasca menarche. Usia onset haid juga menentukan usia di mana siklus ovulasi terbentuk; pada anak perempuan yang mulai haid pada usia <12, 12 sampai 13, dan > 13 tahun, 50% siklusnya masing-masing berovulasi pada usia 1, 3, dan 4,5 tahun. (Roe and Dokras, 2011)

Definisi yang digunakan untuk menggambarkan gangguan siklus haid antara lain (Rigon et al., 2012; Reed and Carr, 2000):

1. Polimenore didefinisikan sebagai interval haid yang berlangsung kurang dari 21 hari;
2. Oligomenore sebagai interval haid lebih dari 35 hari;
3. Dismenore sebagai nyeri perut yang cukup berat sehingga mengganggu aktivitas normal, atau memerlukan pengobatan.

Van Hooff dkk mengamati secara kohort, remaja dari populasi umum dan melaporkan bahwa oligomenore pada usia 15 adalah prediktor terbaik oligomenore yang terjadi 3 tahun kemudian, dengan 51% dari perempuan yang mengalami oligomenorea tetap mengalami oligomenore di masa selanjutnya. Di sisi lain, hanya 2% remaja dengan siklus haid teratur dan 12% remaja dengan siklus haid mengalami ketidakteraturan ringan (panjang siklus rata-rata antara 22 dan 41 hari), kemudian mengalami oligomenore. Meskipun siklus haid yang tidak teratur tidak dapat menjadi satu-satunya kriteria untuk PCOS, oligomenore merupakan gejala penting yang harus ditindaklanjuti pada remaja. (van Hooff et al., 2004)

3. Kelebihan Androgen

Kelebihan androgen memainkan peran penting dalam patofisiologi PCOS dan dihipotesiskan sebagai jalur terakhir untuk perkembangan tanda dan gejala ini. Mayoritas (> 80%) orang dewasa dengan PCOS mengalami androgenemia. Pada remaja, bukti klinis kelebihan androgen, seperti *acne* dan hirsutisme, dapat mendorong evaluasi untuk PCOS. Tetapi meskipun mungkin merupakan gejala utama dari hiperandrogenisme, *acne* terlalu



umum pada populasi remaja untuk digunakan sendiri sebagai kriteria untuk hiperandrogenisme klinis. Lebih dari 90% wanita berusia 18 tahun memiliki beberapa bentuk *acne*, dan 23% memiliki *acne* yang membutuhkan farmakoterapi, prevalensinya menurun di masa dewasa. *Acne* berat pada populasi remaja terbukti berkorelasi dengan kadar DHEAS dan pada tingkat yang lebih rendah dengan kadar testosteron total dan bebas. Hirsutisme mungkin merupakan penanda hiperandrogenisme yang lebih baik pada remaja, dan terjadi pada sekitar 60% wanita dewasa dengan PCOS.¹⁴ Hirsutisme seringkali kurang menonjol selama periode remaja dibandingkan dengan pada dewasa karena pertumbuhan rambut menjadi tebal dan kasar dengan meningkatnya durasi paparan androgen. Untuk mengukur hirsutisme, harus digunakan sistem penilaian Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi, meskipun tidak ada batasan diagnostik terpisah pada remaja. Terdapat sedikit informasi tentang prevalensi *alopecia* androgenik pada orang dewasa dan lebih sedikit pada populasi remaja. (Roe and Dokras, 2011)

Tingkat akurasi yang rendah dari gejala klinis hiperandrogenisme, peningkatan kadar androgen serum memberikan ukuran terbaik kelebihan androgen pada remaja. Meskipun terdapat peningkatan fisiologis kadar androgen yang normal selama pubertas, hiperandrogenemia biokimia tetap menjadi ciri khas PCOS. Peningkatan testosteron bebas adalah temuan biokimia abnormal yang paling sering ditemukan, meskipun testosteron total dan DHEAS juga dapat meningkat. Saat ini, tidak ada rentang androgen khusus untuk populasi remaja yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis PCOS. Seperti pada orang dewasa, penggunaan uji sensitif testosteron penting untuk dilakukan. *AE-PCOS Society* merekomendasikan penggunaan spektrometri massa untuk pengukuran testosteron total. (Roe and Dokras, 2011)

2.3 Resistin Dan Kadar Follistatin Pada Obesitas

Resistin sebagai salah satu adipositokin (adipokin) yang disekresi oleh diduga berperan penting sebagai penghubung antara adiposit dan insulin dengan cara inhibisi *insulin-stimulated glucose uptake* danambat diferensiasi adiposit. Resistin termasuk kelompok produk gen



protein kaya sistein yang disekresikan (*small cysteine-rich secreted protein*) oleh sel adiposit

Resistin predominan diekspresikan di *white adipose tissue* (WAT) yang dapat dideteksi di serum. Penelitian awal Steppan et al. menemukan kadar resistin pada sirkulasi meningkat pada mencit obes. Pemberian resistin rekombinan menurunkan toleransi glukosa dan meningkatkan kadar insulin plasma, dan pemberian antibodi antiresistin memperbaiki resistensi insulin. Dari observasi ini resistin menurunkan sensitivitas insulin, hal ini mendukung adanya hubungan antara jaringan adiposa dengan resistensi insulin. (Steppan, Bailey and Bhat, 2001)

Silha et al (Silha *et al.*, 2003) dan Yamauchi et al.(Yamauchi *et al.*, 2003) mendukung kadar resistin serum lebih tinggi pada subyek obes. Penelitian Lu et al.(Lu *et al.*, 2006) memperlihatkan kadar resistin plasma memperlihatkan korelasi positif dengan indeks masa tubuh, kadar glukosa, trigliserida dan indeks resistensi insulin. Kadar resistin mempunyai korelasi negatif dengan indeks resistensi insulin. Tetapi ada beberapa penelitian yang masih kontroversial tentang hubungan antara resistin dengan resistensi insulin pada obesitas.

Follistatin (FS) adalah pengatur penting sekresi FSH hipofisis melalui kemampuannya yang kuat untuk mengikat dan bionetralisasi aktivin. Ini juga mewakili prototipe protein pengikat yang mengontrol ketersediaan faktor pertumbuhan terkait TGF lainnya seperti protein morfogenetik tulang. (Keutmann, Schneyer and Sidis, 2004)

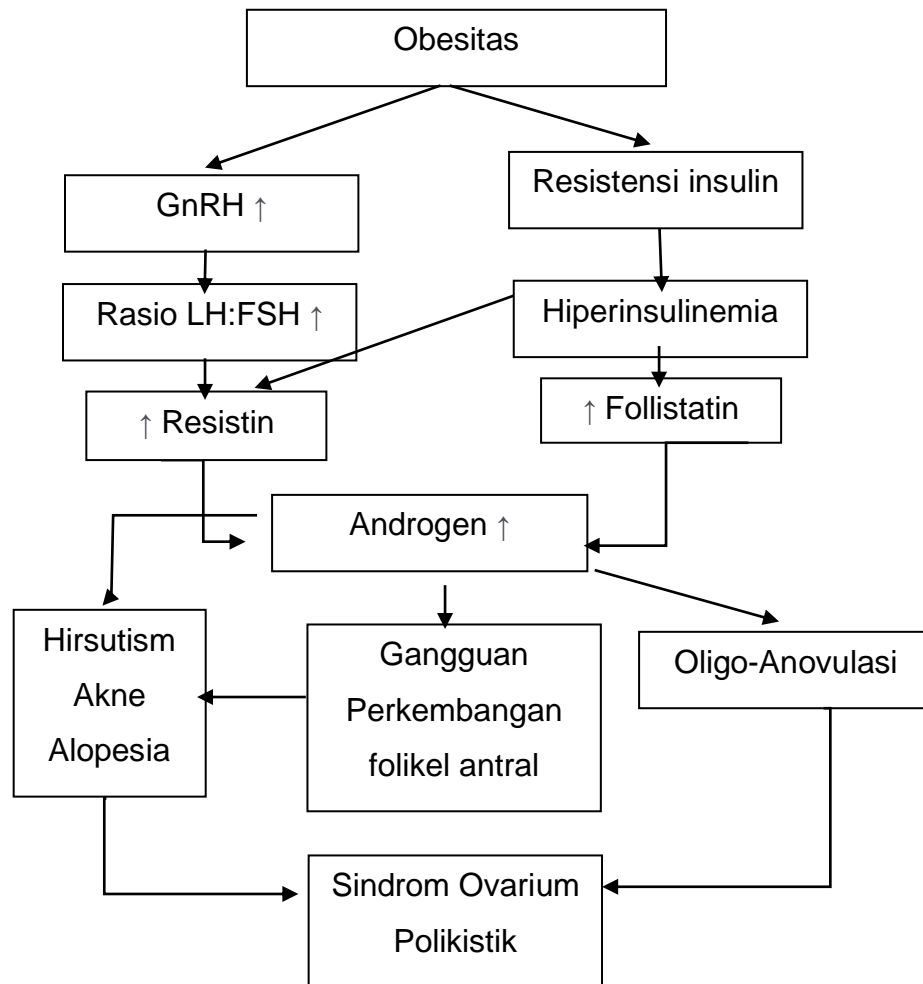
Raesi dkk melaporkan kadar resistin secara signifikan lebih tinggi pada wanita PCOS dibandingkan dengan kontrol non-PCOS (WMD = 1,96 ng/ml; 95%CI = 1,25-2,67, $P \leq 0,001$) serta pada wanita PCOS obesitas vs kontrol obesitas, dan pada wanita PCOS non-obesitas dibandingkan dengan kontrol non-obesitas, tetapi tidak pada pasien PCOS obesitas vs non-obesitas PCOS. Follistatin sirkulasi yang meningkat secara signifikan ditemukan pada pasien PCOS dibandingkan dengan kontrol (WMD = 0,44 ng/ml; 95% CI = 0,30-0,58, $P \leq 0,001$) dan pada wanita PCOS non-obesitas dibandingkan dengan kontrol obesitas dan obesitas, wanita PCOS vs kontrol obesitas, tetapi, tidak ada perbedaan signifikan dalam tingkat follistatin yang diamati pada PCOS obesitas dibandingkan dengan wanita PCOS non-obesitas. Heterogenitas yang signifikan terdapat dalam publikasi terbukti untuk beberapa analisis. Tingkat sirkulasi resistin dan



follistatin, terlepas dari status obesitas, lebih tinggi pada wanita dengan PCOS dibandingkan dengan kontrol, menunjukkan bahwa adipokin ini dapat berkontribusi pada patologi PCOS. (Raeisi *et al.*, 2021)



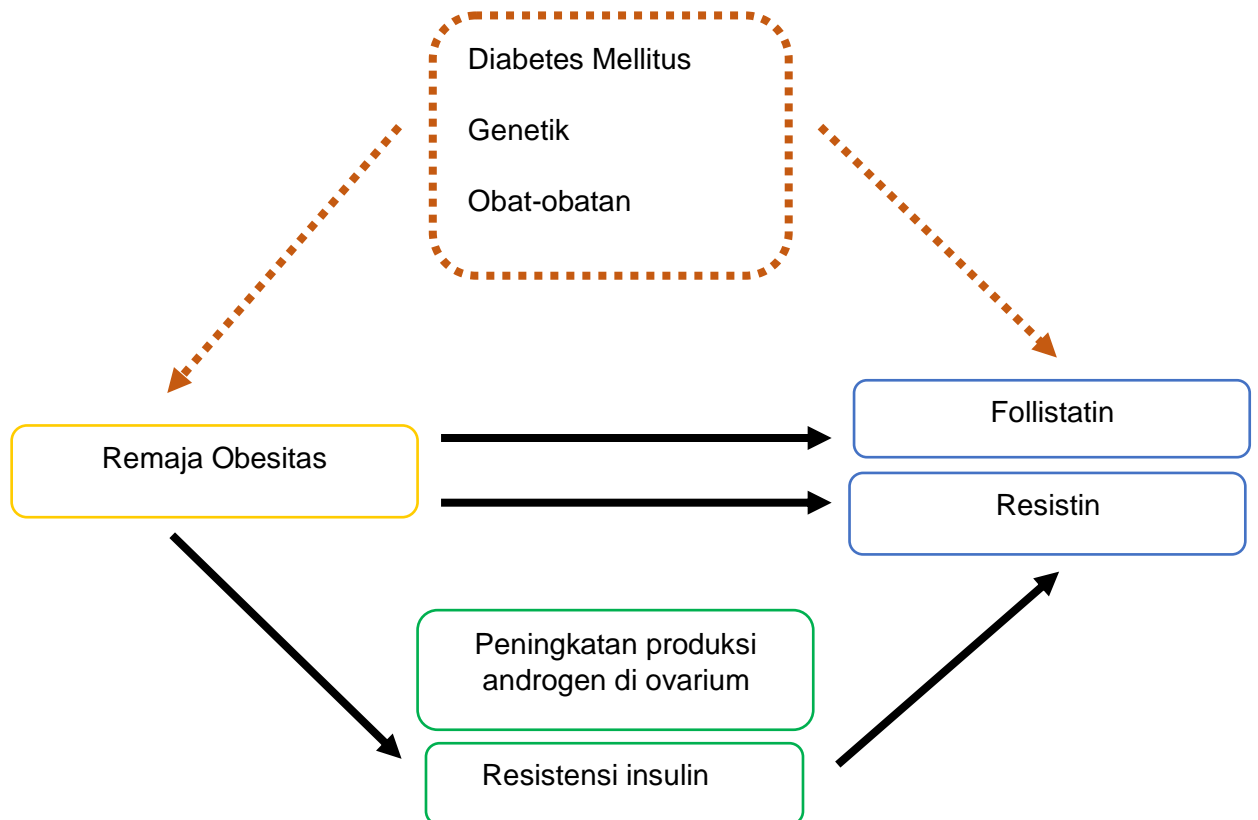
2.4 Kerangka Teori







Gambar 2. Kerangka Teori



2.5 Kerangka Konsep



	Variabel Independen
	Variabel Antara
	Variabel Dependen
	Variabel Perancu

Gambar 3. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis Penelitian

stin dan follistatin memiliki hubungan positif pada remaja obesitas gangguan haid dan hiperandrogenisme



2.7 Definisi operasional

Tabel 4. Definisi Operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Obesitas	Akumulasi kelebihan lemak	Pemeriksaan antropometrik	IMT (CDC 2000) : > Persentil 95	1. Ya 2. Tidak	Kategorik
Hiperandrogenisme	Tanda-tanda hiperandrogenisme	Anamnesis dan pemeriksaan fisik	Ditandai dengan hirsutisme dan akne	1. Ya 2. Tidak	Kategorik
Gangguan haid	Haid yang terjadi dengan interval lebih dari 6 sampai 8 minggu tanpa adanya disfungsi tiroid, adrenal, atau hipofisis lainnya	Anamnesis	Adanya gangguan haid	1. Ya 2. Tidak	Kategorik
Kadar Resistin	Resistin sebagai salah satu adipositokin (adipokin) yang disekresi oleh adiposit diduga berperan penting sebagai penghubung antara adiposit dan resistensi insulin	Pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan laboratorium	Dalam satuan	Numerik



Kadar Follistatin	Follistatin adalah protein yang disekresi yang mengikat ligan TGF-Beta dan mengatur aktivitas TGF-Beta dengan menghambat akses TGF-Beta ke reseptor sinyal.	Pemeriksaan laboratorium	Pemeriksaan laboratorium	Dalam satuan	Numerik
Remaja	Masa kehidupan antara pubertas dan kematangan psikofisik antara 12-18 tahun	Anamnesis	Kalkulasi usia	1.Ya 2. Tidak	Kategorik

