

Hiperandrogenemia, Hiperinsulinemia, dan Pengaruhnya terhadap Kesuburan pada *Polycystic Ovary Syndrome*

Widyastuti Ayu Hardita

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan sindroma disfungsi metabolik dan terdapat kelainan endokrin heterogen pada wanita usia reproduktif. *Polycystic Ovary Syndrome* ditandai oleh terdapatnya hiperandrogenisme, hiperinsulinemia, hipersekresi Luteinizing Hormon (LH), disfungsi menstruasi, hirsutisme, infertilitas, dan komplikasi neonatal dan kehamilan serta ditemukannya ovarium polikistik pada *Ultrasonography (USG)*. Pasien PCOS memiliki kadar *Follicle Stimulating Hormon (FSH)* serum lebih rendah dari orang normal. Defisiensi FSH akan menyebabkan penumpukan folikel kecil yang lebih banyak menyebabkan berhentinya proses pematangan secara dini dan folikel gagal menjadi folikel yang matang. Resistensi insulin diduga memiliki peran penting dalam patofisiologi dengan merangsang produksi androgen ovarium. Ketidaksuportan yang terjadi pada PCOS disebabkan oleh penurunan kualitas oosit akibat produksi hormon androgen yang berlebihan dan resistensi insulin yang mempengaruhi ekspresi dari Glukosa Transporter (GLUT). [J Agromed Unila 2015; 2(3):222-225]

Kata kunci: FSH, GLUT, hiperandrogenemia, hiperinsulinemia, oosit, PCOS

Hyperandrogenemia, Hyperinsulinemia, and Its Effect on Fertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Abstract

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is dysfunction of metabolic and heterogenous endocrin syndrome in women at reproductive age. Signs of PCOS are hyperandrogenism, hyperinsulinemia, hypersecretion of Luteinizing Hormon (LH), menstrual disfunction, hirsutism, infertility, pregnancy and neonatal complications, and the finding of polycystic ovary on *Ultrasonography (USG)* examination. Women with PCOS has lower *Follicle Stimulating Hormon (FSH)* serum. *Follicle Stimulating Hormon* deficiencies will lead to accumulation of small follicle that make the maturation process stop early and the follicle is failed to be mature. Insulin resistention is suspected have important role in patophysiology in increasing the ovarial androgen production. Infertility that happen in PCOS is caused by the decreased of oocyt quality as the effect of androgen production and insulin resistention which has the effect on expression of Glucose Transporter (GLUT). [J Agromed Unila 2015; 2(3):222-225]

Keywords: FSH, GLUT, hyperandrogenemia, hyperinsulinemia, oocyte, PCOS

Korespondensi: Widyastuti Ayu Hardita | Jalan Ratu Dibalau gang Cemara no.12, Bandar Lampung | Hp 082379081244
e-mail: dyashardita@gmail.com

Pendahuluan

Polycystic Ovary Syndrome mempengaruhi 6-21% wanita usia reproduktif, tergantung pada kriteria diagnostik yang digunakan dan studi pada populasi.¹ Tanda yang terdapat pada PCOS antara lain hiperandrogenisme, hiperinsulinemia, hipersekresi LH, disfungsi menstruasi, hirsutisme, infertilitas, dan komplikasi neonatal dan kehamilan serta ditemukannya ovarium polikistik pada USG.^{2,3} PCOS merupakan penyebab utama dari infertilitas karena terjadinya proses anovulasi.³ Pasien PCOS menghasilkan jumlah oosit yang lebih banyak namun memiliki kualitas yang buruk, mengarah

kepada kesuburan yang rendah, kemampuan membelah dan implantasi yang buruk, dan laju keguguran yang tinggi.² Resistensi insulin dan hiperandrogenisme adalah kelainan hormonal yang paling banyak ditemukan pada pasien PCOS dan berkontribusi pada kelainan reproduksi (menstruasi tidak teratur, oligo atau anovulasi, infertilitas), kelainan metabolik (dislipidemia, diabetes melitus tipe 2, faktor resiko penyakit cardiovascular, dan penampakan psikologi (depresi, ansietas, kualitas hidup rendah).³

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta selama periode Maret-April tahun 2008 menyatakan

bahwa PCOS sering bermanifestasi pada usia perimenars. Obesitas diduga menjadi faktor utama terjadinya PCOS namun perlu diteliti lebih lanjut.¹ Pada penelitian ini, PCOS terjadi pada 68% pasien yang sudah menikah sedangkan yang berusia, 20 tahun sebesar 7%. Prevalensi wanita PCOS dengan obesitas sebesar 42% di wilayah Asia Tenggara, 30% di negara Spanyol, dan 38% di wilayah Yunani. Wanita PCOS di dunia dengan resistensi insulin memiliki prevalensi antara 25-70%.¹

Dalam penelitian di Denmark terdapat 28,6% wanita berusia 30 tahun yang menderita PCOS, 16,8% antara usia 30-34 tahun dan 13,3% pada wanita usia 35 tahun ke atas.¹

Isi

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) adalah kelainan endokrin pada wanita usia reproduktif. Prevalensi berkisar antara 6 sampai 26% tergantung dari kriteria diagnosis yang digunakan.¹

Folikulogenesis pada ovarium diatur oleh faktor extra-ovarium dan intra-ovarium yang seimbang². Pada fase luteal, FSH merangsang perkembangan folikel dan pengambilan folikel imatur dari ovarium. FSH merupakan faktor yang berperan utama dalam proses folikulogenesis, dimana terjadi proses yang seimbang antara penggunaan dan atresia folikel. Folikel antrum manusia dengan ukuran 2-5 mm bersifat responsif terhadap FSH, sedangkan folikel yang berukuran lebih besar yaitu antara 6-8 mm membutuhkan aktivitas aromatase dan berpotensi meningkatkan kadar estradiol (E2). Dengan peningkatan kadar E2 dan inhibin B, kadar FSH menurun pada fase luteal lanjut dan hanya folikel yang matur yang dilepaskan untuk proses ovulasi. Pada akhir fase luteal, kadar FSH meningkat yang berfungsi untuk memulai fase ovarium berikutnya. Pasien PCOS menunjukkan kondisi yang sebaliknya dengan memiliki kadar FSH serum lebih rendah. Defisiensi FSH akan menyebabkan penumpukan folikel antrum berukuran 2-8 mm. Jumlah folikel kecil yang lebih banyak menunjukkan berhentinya proses pematangan secara dini dan folikel gagal menjadi folikel yang matang.⁵ Kemampuan perkembangan oosit pada pasien PCOS normal, berpotensi mengalami pembuahan dan kehamilan seperti pada kondisi normal.²

Etiologi PCOS masih belum jelas, tetapi resistensi insulin diduga memiliki peran

penting dalam patofisiologi dengan merangsang produksi androgen ovarium.⁴ Resistensi insulin telah dilaporkan memiliki hubungan dengan peningkatan laju keguguran.² Insulin menginduksi produksi androgen lokal yang menyebabkan kualitas oosit yang lebih buruk dan terlalu matang.⁶ Resistensi insulin pada PCOS terdapat pada otot skeletal, lemak, hati, fibroblast dan ovarium.¹⁰

Glukosa merupakan bahan bakar utama dan substrat yang digunakan dalam metabolisme yang mengatur transkripsi gen, aktivitas enzim, sekresi hormon dan aktivitas *glucoregulatory* pada mamalia.¹¹ Transpor glukosa melewati membran plasma difasilitasi oleh glukosa transporter protein (GLUTs).⁴ Pada pasien PCOS, ekspresi GLUTs ditemukan bervariasi. Sebagai contoh, pada jaringan lemak dan endometrium ekspresi GLUT4 mengalami penurunan dan ekspresi GLUT1 pada otot skelet mengalami peningkatan.⁸ Reseptor insulin pada pasien PCOS juga mengalami penurunan.⁴ Ekspresi GLUTs di sekitar sel granulosa memiliki hubungan yang erat dengan kualitas oosit.⁹

Gambaran utama pasien PCOS meliputi haid yang tidak teratur, anovulasi kronis, infertilitas serta gejala akibat aktivitas androgen berupa hirsutisme, jerawat dan *temporal balding*.¹²

Pasien PCOS dibagi dalam dua kelompok berdasarkan gejala klinik, yaitu PCOS dengan sensitif insulin dan PCOS dengan resistensi insulin.⁴ Ekspresi dari GLUT6 secara khusus mempengaruhi sensitivitas insulin pasien. Ekspresi GLUT9 diduga mempengaruhi kualitas oosit pada stadium lanjut di dalam kultur *in vitro*. Ekspresi GLUTs 11 dan 12 menunjukkan hubungan negatif dengan laju fertilisasi oosit sedangkan ekspresi GLUT12 menunjukkan hubungan yang positif dengan kemampuan implantasi oosit yang telah dikultur. Berbagai penelitian telah menemukan faktor-faktor yang mengatur ekspresi GLUT, antara lain puasa, diet tinggi lemak, obesitas, latihan, dan paparan terhadap dingin. Beberapa obat dan bahan kimia juga mempengaruhi ekspresi GLUTs seperti obat anti tumor dan tamoxifen. Hormon yang terlibat dalam proses pematangan folikel dan kadar insulin sistemik dapat mempengaruhi ekspresi GLUT pada sel folikel dan secara langsung mempengaruhi kualitas oosit.³

Terdapat hubungan yang berkebalikan antara kadar androgen dan metabolisme glukosa dengan insulin pada wanita. Ekspresi GLUT4 pada pasien PCOS mengalami perubahan. Kadar epitel GLUT4 pada pasien PCOS menurun dengan atau tanpa hiperplasia endometrium. Korelasi yang signifikan antara resistensi insulin dengan PCOS juga telah dibuktikan. Dalam penelitian ini ditemukan bahwa regulasi penurunan reseptor insulin berhubungan dengan peningkatan ekspresi dari GLUT4. Penurunan kadar insulin akan menyebabkan penurunan kadar androgen. Regulasi penurunan reseptor insulin dapat dibantu dengan pemberian metformin yang bersifat *insulin receptor* sensitizer.¹³

Metformin adalah salah satu obat yang telah banyak diteliti, dan digunakan untuk menurunkan insulin puasa, LH dan kadar testosteron bebas sebagai usaha untuk memperbaiki siklus menstruasi dan kesuburan. Resistensi insulin telah dilaporkan memiliki hubungan dengan peningkatan laju keguguran, beberapa penelitian menyatakan bahwa metformin dapat secara efektif mengurangi keguguran pada pasien PCOS.¹

Ringkasan

Folikulogenesis pada ovarium diatur oleh faktor extra-ovarium dan intra-ovarium yang seimbang.² Pasien PCOS menunjukkan kondisi yang sebaliknya dengan memiliki kadar FSH serum lebih rendah. Defisiensi FSH akan menyebabkan penumpukan folikel antrum berukuran 2-8 mm. Jumlah folikel kecil yang lebih banyak menunjukkan berhentinya proses pematangan secara dini dan folikel gagal menjadi folikel yang matang.⁵ Etiologi PCOS masih belum jelas, tetapi resistensi insulin diduga memiliki peran penting dalam patofisiologi dengan merangsang produksi androgen ovarium.⁴ Ekspresi GLUTs di sekitar sel granulosa memiliki hubungan yang erat dengan kualitas oosit.⁹ Pasien PCOS dibagi dalam dua kelompok berdasarkan gejala klinik, yaitu PCOS dengan sensitif insulin dan PCOS dengan resistensi insulin.⁴ Resistensi insulin telah dilaporkan memiliki hubungan dengan peningkatan laju keguguran, beberapa penelitian menyatakan bahwa metformin dapat secara efektif mengurangi keguguran pada pasien PCOS.² Hormon yang terlibat dalam proses pematangan folikel dan kadar insulin sistemik dapat mempengaruhi ekspresi

GLUT pada sel folikel dan secara langsung mempengaruhi kualitas oosit.⁴

Simpulan

Ketidaksuburan yang terjadi pada PCOS berkaitan dengan resistensi insulin dengan merangsang produksi androgen ovarium. Hormon yang terlibat dalam proses pematangan folikel dan kadar insulin sistemik dapat mempengaruhi ekspresi GLUT pada sel folikel dan secara langsung mempengaruhi kualitas oosit.⁴

Daftar Pustaka

1. Wiweko B, Mulya R. Profil resistensi insulin pada pasien sindrom ovarium polikistik (sopk) di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. J Obstetri Ginekologi Indonesia. 2008; 32:93-8.
2. Jie Q, Huai LF. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Human Reproduction Update. 2011; 17:17-33.
3. Boyle JA, Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Teede HJ. Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian longitudinal study on women's health. Human Reproduction. 2014; 29:802-8.
4. Kim E, Lee DR, Lee KA, Lee SY, Lee WS, Moon J, et al., Correlation between expression of glucose transporters in granulosa cells and oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome. Endocrinol and Metabolism. 2014; 29:40-7.
5. Bazarganipour F, Foroozanfard F, Moraveji SA, Saberi H. Pregnancy rate following luteal phase support in Iranian women with polycystic ovarian syndrome. Royan Institute International Journal of Fertility and Sterility. 2014; 8:235-42.
6. Grazi RV, Malter HE, Seifer DB, Tal R. Follicular fluid placental growth factor is increased in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovarian stimulation. Reproductive Biology and Endocrinology. 2014; 12:82.
7. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84:3110-6.
8. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in

- skeletal muscle of women with olycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006; 55:751-9.
9. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992; 41:1257-66.
 10. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, Pollanen P, Sallinen K, Makinen M, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 80:954-65.
 11. Thorens B, Mueckler M. Glucose transporters in the 21st century. *Am J Physiol Endocrinol Metabolisme*. 2010; 298:E141-5.
 12. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The Prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-mullerian hormone. *Human Reproduction*. 2014; 29:791-801.
 13. Li X, Cui P, Jiang HY, Guo YR, Pishdari B, Hu M, et al. Reversing the reduce level of endometrial GLUT4 expression in polycystic ovary syndrome: a mechanistic study of metformin action. *American Journal*. 2015; 7:574-86.