

RESISTENSI INSULIN DAN KAITANNYA DENGAN HIPERANDROGENISME PADA PENDERITA PCOS

Ni Komang Widiastuti¹, Kadek Dwi Adi Mas Putrayana²,
I Gede Widhiantara³

¹Program Studi Biologi, Fakultas Kesehatan, Sains, dan Teknologi, Universitas Dhyana Pura,
Jl. Raya Padang Luwih Tegaljaya Dalung Kuta Utara, Bali, Indonesia
Email: widhiantara@undhirabali.ac.id

ABSTRAK

Insulin adalah hormon yang bertugas untuk mengatur karbohidrat yang masuk ke dalam tubuh untuk dijadikan energi. PCOS (*Polycystic Ovarium Syndrome*) merupakan penyakit yang menjadi penyebab utama dari infertilitas karena terjadinya proses anovulasi. Perempuan dengan PCOS selain memiliki kadar androgen yang tinggi, juga cenderung memiliki kadar insulin yang tinggi. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan kadar glukosa dan insulin dalam darah. Kelebihan insulin mengakibatkan produksi hormon androgen meningkat, hal ini dapat mengganggu proses ovulasi. Tingginya kadar insulin dalam darah berkolaborasi dengan sensitivitas ovarium terhadap insulin dapat menyebabkan hiperandrogenemia. Kajian ini disusun dengan metode literasi studi pustaka secara online. Pemahaman tentang pengaruh kadar insulin berlebih terhadap tingginya hormon androgen pada penderita PCOS setidaknya memberi kontribusi wawasan dan literatur pada bidang ilmu klinis terapan.

Kata kunci: hiperandrogenisme, PCOS, resistensi insulin.

1. Pendahuluan

PCOS (*Polycystic Ovarium Syndrome*) merupakan penyakit yang menjadi penyebab utama dari infertilitas karena terjadinya proses anovulasi (Boyle, 2014). Angka kejadian penyakit ini dihitung berdasarkan kriteria diagnosis. Berdasarkan kriteria National Institutes of Health, PCOS memengaruhi 4-8 % wanita pada usia reproduksi yaitu usia 24-28 tahun (Sirmans, 2014). Pasien PCOS menghasilkan lebih banyak oosit namun memiliki kualitas yang buruk, memiliki tingkat kesuburan yang rendah, kemampuan membelah dan implantasi yang buruk, dan laju keguguran yang tinggi (Jie Q, 2011).

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta selama periode Maret-April tahun 2008, menyatakan bahwa PCOS sering terjadi pada usia perimenars. Penyakit ini bermanifestasi pada 68% pasien yang sudah menikah sedangkan pada usia 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% (Boyle, 2014).

Adanya kelainan yang bersifat hormonal menjadi salah satu penyebab terjadinya penyakit PCOS. Resistensi insulin dan hiperandrogenisme adalah kelainan hormonal yang paling banyak ditemukan pada pasien PCOS serta berkontribusi pada kelainan reproduksi seperti menstruasi tidak teratur, oligo atau

anovulasi, infertilitas, serta beberapa kelainan metabolik seperti dislipidemia, diabetes melitus tipe 2, faktor resiko penyakit cardiovascular, dan penampakan psikologi (depresi, ansietas, kualitas hidup rendah) (Boyle, 2014).

Insulin adalah suatu hormon peptida yang sintesis dan disekresi oleh sel β kelenjar dari pankreas. Insulin menjadi hormon yang memiliki peran penting terhadap regulasi kadar glukosa dalam tubuh. Insulin terdiri dari dua rantai polipeptida α dan β yang dibentuk dari 51 asam amino. Rantai α mengandung 21 asam amino dan rantai β mengandung 30 residu asam amino (Ganong, 2015).

Resistensi insulin merupakan suatu gangguan metabolik sebagai ketidakmampuan insulin untuk melakukan fungsi penyerapan dan utilisasi glukosa. Dikatakan resisten insulin bila dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah yang normal. Pada umumnya, resistensi insulin sering dihubungkan dengan kanker, penyakit kardiovaskular, metabolik, serta otak. Hipertrigliseridemia dan kadar HDL-C yang rendah berperan penting dalam patogenesis resistensi insulin dan sindroma metabolik (Torres, 2018).

Penurunan kadar insulin akan menyebabkan penurunan kadar hormon androgen begitupun sebaliknya. Terdapat hubungan yang berkebalikan antara kadar androgen dan metabolisme glukosa dengan insulin pada wanita. Insulin menginduksi produksi androgen lokal yang menyebabkan kualitas oosit yang lebih buruk dan terlalu matang. Resistensi insulin memiliki peran penting dalam patofisiologi dengan merangsang produksi androgen ovarium (Grazi, 2014). Dalam artikel ini akan dibahas mengenai resistensi insulin dalam pengaruhnya terhadap peningkatan hormon androgen pada penderita PCOS.



Gambar 1. Gambaran USG PCOS (Robert, 2014)

2. Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah dengan metode *literature review* melalui studi pustaka secara online. Artikel dikaji dari jurnal nasional maupun internasional baik artikel penelitian maupun artikel review yang dipublikasikan selama tahun 2001 sampai 2018, dengan 70% sumber dari sepuluh tahun terakhir. Penulis melakukan pencarian artikel melalui Google Scholar dan textbook online menggunakan kata kunci "Resistensi Insulin", "Hiperandrogenisme", dan "PCOS". Artikel yang dipilih berupa jurnal penelitian dan jurnal review yang terfokus pada resistensi insulin dan PCOS. Pencarian literatur dibatasi pada publikasi jurnal bereputasi. Total 22 artikel yang dimasukkan ke dalam review ini.

3. Hasil dan Pembahasan

Resistensi Insulin

Menurut Soegondo dan Purnamasari (2009), resistensi insulin adalah kondisi terjadinya penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan suatu penurunan respons biologis jaringan terhadap insulin dalam kadar normal yang bersirkulasi dalam darah. Resistensi insulin yang terjadi pada PCOS bersifat selektif yaitu resisten pada beberapa jaringan seperti pada jaringan otot. Namun, sensitif pada jaringan lain seperti suprarenal dan ovarium (Andon et al., 2013).

Resistensi insulin ditemukan pada 25% populasi dewasa (DeFronzo, 2004), sementara itu resistensi insulin pada usia lanjut yaitu sebanyak 25% (Roosheroe, 2012). Berdasarkan data dari RS. DR. Cipto Mangunkusumo Jakarta, prevalensi resistensi insulin pada pasien sindrom ovarium polikistik yaitu sebanyak 75% (Wiweko, 2008). Tingginya kadar insulin menyebabkan ovarium memproduksi terlalu banyak hormon testosteron. Hal ini dapat mengganggu perkembangan folikel (kantong di ovarium tempat telur berkembang) dan mencegah ovulasi normal. Resistensi insulin juga dapat menyebabkan kenaikan berat badan, yang dapat mengakibatkan gejala PCOS semakin parah, karena kelebihan lemak menyebabkan tubuh memproduksi lebih banyak insulin (Savira et al., 2013).

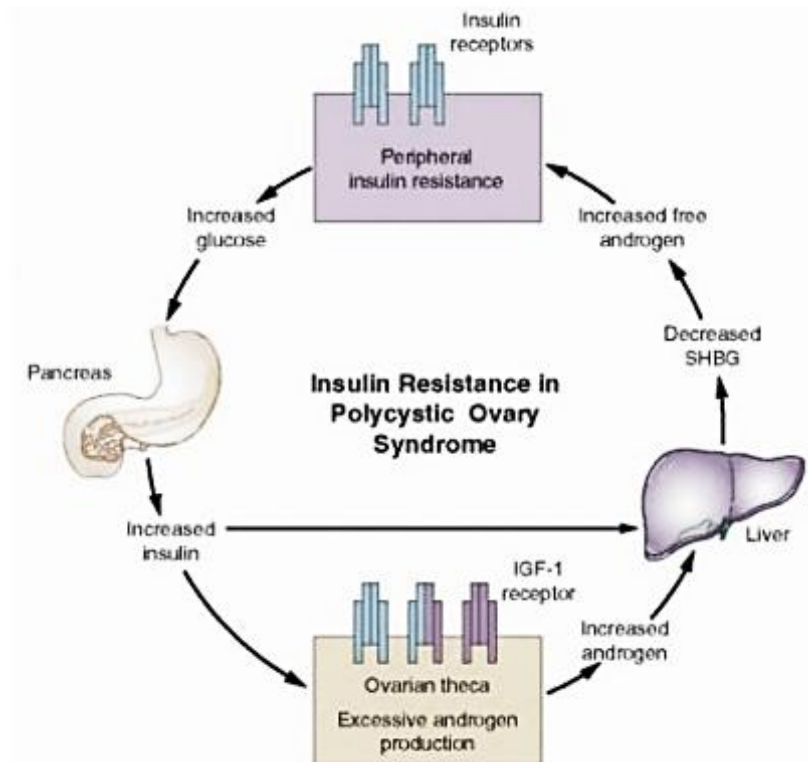
Peningkatan Hormon Androgen

Hiperandrogenisme merupakan salah satu tanda pasien penderita PCOS. Kejadian ini diakibatkan oleh produksi berlebih hormon androgen pada ovarium dan kelenjar suprarenal. Sekitar 60- 80% pasien dengan PCOS memiliki konsentrasi testosteron yang tinggi pada sirkulasi. Androgen yang meningkat pada PCOS mencakup testosteron, androstenedion, dehidroepiandosteron (DHEA), dehidroepiandosteron sulfat (DHEA-S), dan 17-hidroksiprogesteron (17-OHP). Peningkatan produksi androgen ovarium disebabkan oleh peningkatan stimulasi bioaktivasi LH oleh insulin (Andon et al., 2013).

Hiperandrogenisme adalah suatu kondisi medis yang ditandai dengan tingginya kadar hormon androgen pada wanita (Carlson, 2004). Gejala ini dapat berupa jerawat, seborrhea (kulit yang meradang), rambut rontok pada kulit kepala, bertambahnya rambut pada tubuh atau wajah, serta menstruasi yang terhambat (Curtis et al., 2014). Komplikasi mungkin termasuk kolesterol darah tinggi (Carlson, 2004).

Hiperandrogenisme mempengaruhi 5-10% wanita usia reproduksi. Hiperandrogenisme dapat memengaruhi pria dan wanita, namun pada wanita lebih terlihat karena peningkatan kadar androgen pada wanita dapat memfasilitasi virilisasi. Gejala hiperandrogenisme pada pria dapat diabaikan, karena hiperandrogenisme ditandai dengan peningkatan kadar hormon seks pria. Hiperandrogenisme pada wanita biasanya didiagnosis pada masa remaja akhir dengan evaluasi medis. Evaluasi medis cenderung terdiri dari pemeriksaan panggul, observasi gejala luar, dan tes darah untuk mengukur kadar androgen (Goodman, 2001).

Hiperandrogenisme kaitannya dengan resistensi insulin



Gambar 1. Hubungan Resistensi Insulin dan Hiperandrogen (Robert, 2014)

Kelainan endokrin yang terjadi pada PCOS ditandai dengan kelebihan hormon androgen yang diproduksi oleh ovarium. Konsentrasi insulin yang meningkat dalam tubuh menyebabkan produksi yang lebih rendah dari sex hormone binding globulin (SHBG) yang merupakan suatu glikoprotein pengatur yang menekan fungsi androgen. Tingginya kadar insulin dalam darah berkolaborasi dengan sensitivitas ovarium terhadap insulin yang menyebabkan hiperandrogenemia. Orang dengan berat badan berlebih secara biologis lebih cenderung menunjukkan PCOS karena jumlah insulin yang jauh lebih tinggi dalam tubuh mereka (Burd, et al., 2016).

Kadar insulin yang rendah dapat menyebabkan terjadinya hiperandrogenisme. Ketika kadar insulin tubuh turun terlalu rendah, hal tersebut dapat memaksa tubuh untuk memproduksi terlalu banyak sebagai upaya untuk menebus kehilangan insulin tersebut. Hasil dari produksi berlebih tersebut adalah gangguan yang disebut hiperinsulinemia. Efek hiperinsulinemia adalah peningkatan produksi androgen tubuh di ovarium. Ini semua adalah bagian dari sindrom HAIR-AN, gangguan multisistem yang melibatkan peningkatan kadar insulin yang memicu peningkatan kadar androgen (Somani, 2008).

Peningkatan kadar insulin yang terjadi akibat adanya resistensi insulin di jaringan perifer akan merangsang produksi androgen ovarium. Insulin juga akan menekan kadar sex hormone binding globulin (SHBG), sehingga dapat menyebabkan peningkatan kadar androgen bebas. Peningkatan androgen akan mempengaruhi lingkungan ovarium menjadi androgenik, gangguan sistem

aromatisasi androgen menjadi estrogen sehingga memicu terjadinya atresia folikel lebih dini (Rusnasari, 2017).

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia terjadi pada 50-75% penderita PCOS serta menunjukkan resistensi insulin perifer yang serupa dengan diabetes mellitus tipe 2. Resistensi insulin mempengaruhi terjadinya hiperinsulinemia yang dapat meningkatkan produksi hormon androgen pada ovarium dan mengakibatkan hiperandrogenisme, hal ini juga berkaitan dengan peningkatan konsentrasi Insulin Like Growth Factor (IGF-1) (Ibanez et al., 2017; Hestiantoro and Natadisastra 2013).

Insulin secara langsung akan meningkatkan produksi hormon steroid pada ovarium yang potensinya lebih rendah dibandingkan dengan efek steroidogenesis FSH dan LH. Dalam kadar yang tinggi, insulin akan berikatan dengan reseptor yang disebut insulin-like growth factor (IGF) tipe 1 yang secara struktural memiliki kemiripan dengan reseptor insulin. Keduanya bekerja dengan memberikan sinyal untuk terjadinya autofosforilasi tirosin pada reseptornya. IGF bekerja pada sel teka (menyekresi bagian terbesar estrogen) untuk meningkatkan respon terhadap LH. Rangsangan reseptor IGF oleh insulin akan meningkatkan produksi androgen pada sel teka (Dunaif, 2001).

4. Simpulan

PCOS (*Polycystic Ovarium Syndrome*) dapat menyebabkan infertilitas oleh karena terjadinya proses anovulasi. Resistensi insulin dapat meningkatnya kadar insulin pada jaringan perifer yang akan merangsang produksi androgen pada ovarium. Insulin akan menekan sex hormone binding globulin (SHBG) yang dapat menyebabkan peningkatan kadar androgen bebas. Insulin dalam kadar tinggi juga akan berikatan dengan reseptor IGF yang dapat meningkatkan produksi androgen. Tingginya kadar insulin dalam darah berkolaborasi dengan sensitivitas ovarium terhadap insulin dapat menyebabkan hiperandrogenemia.

5. Daftar Rujukan

- Andon, H., dkk. (2013). *Sindroma Ovarium Polikistik. Current Updates in Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis, Adenomyosis*. Andon, H., dkk. Sagung Seto, Jakarta. P 1-52
- Boyle JA , Joham AE, Ranasinha S, Zoungas S, Teedee HJ. (2014). Contraception use and pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome: data from the Australian longitudinal study on women's health. *Human Reproduction*. 29:802-8.
- Burd, Irina, David Zieve, dan Isla Ogilvie. (2016). "*Sindrom Ovarium Polikistik: MedlinePlus Medical Encyclopedia*." *Sindrom Ovarium Polikistik: MedlinePlus Medical Encyclopedia*. ADAM Inc., dan Web. 9 November 2016.
- Carlson, Karen J.; Eisenstat, Stephanie A. (2004). *Panduan Harvard Baru untuk Kesehatan Wanita*. Harvard University Press. p. 286 . ISBN 9780674012820.
- Curtis, Michele; Antoniewicz, Leah; Linares, Silvia T. (2014). *Ginekologi Kantor Glass*. Lippincott Williams & Wilkins. p. 39. ISBN 9781608318209.
- DeFronzo, R.A. (2004). Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North*

- Am; 88(4):787-835
- Dunaif, Wu X, Lee A, Kandarakis ED. (2004). *Defects in Insulin Reseptor Signaling in Vivo in the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*. Am J Physiol Endocrinol Metab. 281: 392 - 99.
- Ganong, W.F. (2015). Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 25. Jakarta: EGC.
- Goodman, N. (2001). "American Association of Clinical Endocrinologists pedoman medis untuk praktek klinis untuk diagnosis dan pengobatan gangguan hiperandrogenik". Praktek Endokri . 7 (2): 121. PMID 12940239.
- Grazi RV, Malter HE, Seifer DB, Tal R. (2014). Follicular fluid placental growth factor is increased in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovarian stimulation. Reproductive Biology and Endocrinology. 12:82.
- Hestiantoro, A. and Natadisastra, M. (2013). Current Updates on: Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis, Adenomyosis. Jakarta: Sagung Seto. pp. 1-52
- Ibáñez, L., Oberfield, S.E., Witchel, S., Auchus, R.J., Chang, R.J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N.S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K.M., López-Bermejo, A., Ong K., Peña, A.S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., Yildiz, B.O., Alkhayat, H., Deeb, A., Joel, D., Horikawa, R., de Zegher, F., and Lee, P.A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. Horm Res Paediatr 371-395.
- Jie Q; Huai L.F. (2011). Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Human Reproduction Update. 17:17-33.
- Robert, L.B. (2014). Female Infertility. Jerome, F.S., Robert L.B. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 7th Edition.Elsevier Sandera P 485- 520-531.
- Roosheroe, AG, Setiati, S, Istanti, R. (2012). Insulin Resistance as One of Indicators for Metabolic Syndrome and Its Associated Factors in Indonesian Elderly. Acta Med Indones - Indones J Intern Med. 44(3): 199-206
- Rusnasari, Veronica Dhian. (2017). "Hubungan Resistensi Insulin (Homa IR) Dengan Obesitas Dan Perubahan Hormon Androgen Pada Penderita Sindrom Ovarium Polikistik.Pdf.": 1-51.
- Savira, Fitria, and Yudi Suharsono. (2013). *Journal of Chemical Information and Modeling* 01(01): 1689-99.
- Sirmans SM, Pate KA. (2014). Epidemiologydiagnosis-and-management-ofpolycystic-ovary-s. Dove Press J [Internet]. 1-13.
- Soegondo S, Purnamasari D. (2009). Sindrom Metabolik. Dalam Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid III. Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editor, Edisi V. 1865-72.
- Somani N, Harrison S, Bergfeld W.F. (2008). "Evaluasi klinis hirsutisme". Ada Dermatol .21 (5): 376-91.
- Torres BP, Huamanchumo CJT, Pastor DU, Poma MG, Alcantara HL, Palacios SP. (2018). High triglycerides to HDL-cholesterol ratio is associated with insulin resistance in normal-weight healthy adults. Diabetes& Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 18(1):1-22
- Wiweko B, Mulya R. (2008). Profil resistensi insulin pada pasien sindrom ovarium polikistik (sopk) di RS Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta. J Obstetri Ginekologi Indonesia. 32:93-8.