

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan penyakit kompleks yang melibatkan sistem endokrin, sistem metabolisme, serta sistem reproduksi yang berkontribusi dalam infertilitas anovulasi.^{1,2,3} Kriteria diagnosis SOPK berdasarkan *International evidence-based guideline for the assessment and management PCOS* tahun 2018 antara lain ditemukan dua dari tiga gejala berikut: temuan klinis hiperandrogen, disfungsi ovulasi, atau gambaran ovarium polikistik pada USG.³ SOPK terbagi dalam 4 fenotip, yaitu fenotip A,B,C, dan D. Fenotip A ditemukan ketiga gejala SOPK (disfungsi ovulasi, hiperandrogen, dan gambaran polikistik ovarium pada pemeriksaan USG), sedangkan fenotip B, C, dan D ditemukan dua dari tiga gejala SOPK tersebut.^{4,5,6}

SOPK merupakan gangguan reproduksi paling umum diseluruh dunia, hal tersebut berdampak pada 5-20% wanita usia reproduktif.⁴ SOPK menyebabkan gangguan sistem endokrin pada 8-13% wanita usia reproduktif, dan 70% wanita tidak terdiagnosis SOPK karena dirasakan tidak bergejala dan tidak mengganggu aktivitas.^{3,7} Menurut WHO, lebih dari 116 juta wanita di seluruh dunia mengalami SOPK.⁶ Saat ini, 1 dari 10 wanita di seluruh dunia mengalami SOPK.⁸ Berdasarkan ras, wanita Hispanik lebih sering mengalami SOPK dan memiliki fenotip paling berat dibandingkan wanita non Hispanik.^{8,9,10} Berdasarkan hasil penelitian Engmann dkk tahun 2018 di Amerika Serikat dan penelitian Ismayilova dkk tahun 2023 di Kanada menunjukkan bahwa prevalensi SOPK lebih tinggi pada wanita kulit putih dibandingkan kulit hitam.^{7,10} Berbanding terbalik dengan hasil meta-analisis SOPK oleh Ding dkk tahun 2017, bahwa SOPK lebih sering terjadi pada wanita ras Timur Tengah dan ras Negroid dibandingkan wanita ras Mongoloid dan ras Kaukasia.⁹ Prevalensi SOPK sangat bervariasi di berbagai negara. Wilayah Tiongkok, Iran, dan Amerika Serikat melaporkan prevalensi masing-masing sebesar 2.2%, 3%, dan 4.7%. Prevalensi SOPK di negara berkembang seperti

Beijing, Palestina, Brazil, Sri Lanka, Yunani, dan Spanyol tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan, berkisar 5%-10%. Terdapat prevalensi lebih tinggi di negara maju seperti Australia, Turki, dan Denmark (15%-20%).⁸ Berdasarkan penelitian Ganie dkk di India tahun 2019, prevalensi SOPK lebih tinggi pada wanita yang tinggal diperkotaan (71%) dibandingkan wanita yang tinggal dipedesaan (29%).¹¹

Prevalensi SOPK di Indonesia juga bervariasi. Penelitian Mareta dkk tahun 2018 mengenai karakteristik SOPK di Palembang terdapat 249 wanita mengalami SOPK dari 316 subjek yang diteliti.¹² Hasil yang sama pada penelitian Putra dkk tahun 2019 di RSUD dr. Soetomo Surabaya, terdapat 44 wanita mengalami SOPK dari 79 subjek yang diteliti.¹³ Prevalensi SOPK di Sumatera Barat masih belum diketahui secara pasti, karena data mengenai SOPK hanya terdapat di beberapa rumah sakit dan penelitian mengenai SOPK masih terbatas. Penelitian oleh Wahyuni di sebuah klinik swasta Padang menunjukkan bahwa terdapat 105 wanita mengalami SOPK pada tahun 2009-2011.¹⁴

SOPK juga terjadi pada 6-12% wanita usia remaja. Menurut WHO, usia remaja adalah periode rentang usia 10 – 19 tahun yang mencakup perubahan signifikan pada pertumbuhan, perkembangan, dan pubertas. Meskipun adanya morfologi ovarium polikistik dimasukkan sebagai kriteria diagnostik SOPK pada dewasa, namun hal tersebut tidak direkomendasikan untuk diagnosis SOPK pada remaja. USG pelvis tidak boleh digunakan untuk mendiagnosis SOPK pada remaja kurang dari 8 tahun paska *menarche*. Hal tersebut karena adanya transisi hormonal dan reproduksi pada remaja. Volume ovarium remaja lebih besar dibandingkan dewasa, serta tingginya insiden ovarium multifokal pada remaja. Dengan demikian, kriteria diagnosis SOPK pada remaja adalah disfungsi ovulasi dan hiperandrogen.^{15,16} Remaja dengan SOPK beresiko mengalami gangguan kualitas hidup termasuk gangguan kesuburan, gangguan psikologis, gangguan perilaku sosial, dan gangguan makan.¹⁶

Pada SOPK terjadi gangguan pensinyalan jalur hipotalamus-hipofisis-ovarium (mekanisme umpan balik), terjadi peningkatan produksi *luteinizing hormone* (LH) dan penurunan produksi *follicle stimulating hormone* (FSH).

Peningkatan produksi LH disertai hiperplasia dan hipertrofi sel theka di ovarium mengakibatkan peningkatan produksi hormon androgen, yang selanjutnya akan diubah menjadi testosteron. Pada sel theka testosteron diubah menjadi *dihidrotestosterone* (DHT) oleh *5 α -reduktase*, sedangkan pada sel granulosa, testosteron di aromatisasi menjadi estrogen oleh *CYP19A1*. Peningkatan produksi LH mengakibatkan peningkatan jumlah testosteron bebas, kemudian beredar di sirkulasi darah dan berikatan pada reseptor nya di kulit dan rambut sehingga menyebabkan gejala hirsutisme. Penurunan produksi FSH mengakibatkan kegagalan pematangan folikel, atresia folikel, hingga terjadi anovulasi.^{5,17,18} Akumulasi androgen di cairan folikel menyebabkan radikal bebas bagi oosit sehingga menurunkan kualitas oosit.¹ Hiperinsulinemia pada SOPK menurunkan produksi *sex human binding globulin* (SHBG) pada hepar yang menyebabkan peningkatan jumlah *free testosteron*. Hiperinsulinemia dalam jangka waktu lama beresiko menyebabkan diabetes mellitus di kemudian hari.^{5,17,18}

Meskipun penelitian mengenai SOPK sudah lama dilakukan, etiologinya masih belum diketahui. Stress oksidatif diketahui memainkan peranan penting dalam patogenesis SOPK.^{19,20} Stress oksidatif adalah ketidakseimbangan antara oksidan (radikal bebas) dengan antioksidan yang mengakibatkan pembentukan *reactive oxygen spesies* (ROS) dalam jumlah berlebihan.^{19,20} Stress oksidatif menggambarkan produksi radikal bebas yang berlebihan, sedangkan tubuh tidak mampu menangkal efek bahaya dari radikal bebas tersebut karena jumlah antioksidan tidak mencukupi. Akibatnya terjadi kerusakan DNA, apoptosis, nekrosis, hingga kematian sel.¹⁹ Resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemia kronis yang mempengaruhi produksi androgen berlebihan di ovarium, gangguan pertumbuhan folikel, dan perubahan respon gonadotropin. Resistensi insulin mendorong terjadinya stress oksidatif karena hiperglikemia dan kadar asam lemak bebas yang lebih tinggi menyebabkan produksi ROS. Kadar ROS yang berlebihan di sirkulasi darah dapat menyebabkan disfungsi endotel dan komplikasi kardiovaskular. Stress oksidatif mengganggu pengambilan glukosa di otot dan jaringan adiposa, serta mengurangi sekresi insulin dari sel β pankreas. Androgen yang berlebihan didalam cairan folikel ovarium menimbulkan terbentuk nya ROS yang menurunkan kualitas oosit, sehingga terjadi gangguan ovulasi.²⁰

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa kadar ROS lebih banyak pada SOPK dibandingkan wanita sehat. Biomarker ROS antara lain *malondialdehyde* (MDA), *asymmetric dimethylarginine* (AMDA), *superoxide dismutase* (SOD), *glutathione* (GSH), dan *paraoxonase-1* (PON1). Biomarker ROS pada SOPK yang biasa ditemukan adalah *malondialdehyde* (MDA). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada SOPK terjadi peningkatan produksi *malondialdehyde* yang lebih signifikan jika dibandingkan dengan produk ROS lainnya. Sifat *malondialdehyde* yang lebih stabil secara kimiawi, serta mudah ditemukan pada plasma, serum, jaringan tubuh, dan urin, sehingga senyawa ini lebih sering digunakan sebagai penanda stress oksidatif dibandingkan senyawa lain. MDA adalah produk dekomposisi *polyunsaturated fatty acid* (PUFA) peroksidasi, yang digunakan sebagai penanda biologis stress oksidatif. Sumber yang kaya akan PUFA dengan mudah menyerang membran sel di bawah pengaruh radikal pengoksidasi. Proses ini dikenal sebagai peroksidasi lipid, dan MDA merupakan produk akhir dari proses tersebut. Resistensi insulin, hiperandrogen, dislipidemia, dan obesitas yang terkait SOPK meningkatkan kadar MDA dan juga menurunkan kadar antioksidan enzimatis.²⁰ Berdasarkan penelitian Bannigida dkk di India tahun 2020 dan penelitian Enechukwu dkk di Nigeria tahun 2019 menunjukkan bahwa kadar MDA lebih tinggi pada SOPK dibandingkan wanita sehat.²¹ MDA merupakan indikator keadaan stress oksidatif kronis. Kadar MDA serum mencerminkan tingkat peroksidasi lipid dan kerusakan jaringan yang terjadi pada SOPK.^{20,21}

Produksi ROS dapat dikendalikan oleh antioksidan enzimatis dan non enzimatis. Antioksidan akan mengirimkan elektronnya lalu berikatan dengan radikal bebas sehingga dapat ternetralisir. Contoh antioksidan enzimatis antara lain *catalase* (CAT), GPx *glutathione S-reductase* (GSR), *glucose-6-phosphate dehydrogenase* (G6PD), dan *socitrate dehydrogenase* (ICDH).^{19,20} Antioksidan non enzimatis banyak ditemui pada makanan yang biasa dikonsumsi sehari-hari. Antioksidan non enzimatis terbagi lagi menjadi 2, yaitu larut dalam lemak (tokoferol dan karotenoid) dan larut dalam air (vitamin B kompleks dan asam askorbat). Antioksidan non enzimatis lebih praktis, ekonomis, dan tanpa efek samping jika dibandingkan antioksidan enzimatis.¹⁹ Inositol termasuk antioksidan non enzimatis dan golongan vitamin B kompleks (vitamin B8) yang disintesis

dalam tubuh manusia. Inositol memiliki sembilan stereoisomer, dimana *Myo-inositol* dan *D-chiro-inositol* merupakan stereoisomer yang paling penting, karena angka keberhasilannya tinggi dalam mengurangi gejala SOPK.²²

Pengobatan SOPK dengan obat-obatan yang peka terhadap insulin, seperti metformin, troglitazone, dan pioglitazone telah terbukti meningkatkan fungsi ovulasi dan mengurangi sirkulasi androgen. Dari beberapa terapi tersebut, metformin paling umum digunakan pada pengobatan SOPK, namun metformin memiliki efek samping pada gastrointestinal seperti mual, muntah, diare, dan peningkatan berat badan, sehingga mengganggu aktivitas pasien, mengurangi kepatuhan pasien dan kesesuaian penggunaan metformin tersebut.^{22,23} Banyak penelitian inositol terhadap SOPK dalam beberapa tahun terakhir. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inositol merupakan alternatif ampuh selain metformin dalam mengobati SOPK, karena memiliki efek samping lebih ringan dibandingkan metformin.²² Berdasarkan penelitian Unfer dkk tahun 2016 dan Greff dkk tahun 2023, inositol dan metformin dapat dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk memperbaiki siklus menstruasi pada sebagian besar pasien SOPK.^{22,23} Inositol dianggap mampu meningkatkan sensitivitas insulin, karena memodulasi anggota jalur sinyal insulin.²² Selama dua dekade terakhir, beberapa penelitian telah melaporkan efektivitas inositol, terutama dua stereoisomer *Myo-inositol* (*Myo-ins*) dan *D-chiro-inositol* (*D-chiro-Ins*) dalam memperbaiki kondisi patologis terkait dengan SOPK.²³ *Myo-ins* dan *D-chiro-Ins* telah terbukti memainkan peran berbeda dalam fisiologi dan pengobatan SOPK. *D-chiro-Ins* berperan dalam sintesis androgen yang dimediasi insulin di ovarium. Hiperinsulinemia mempengaruhi rasio FSH dan LH. Hiperinsulinemia meningkatkan sensitivitas sel theka terhadap LH dan meningkatkan produksi androgen di ovarium, yang di mediasi oleh sitokrom *P450c17α*.²⁴ Insulin yang tinggi menghambat ovulasi karena berperan dalam peningkatan akumulasi androgen di cairan folikel. *Myo-ins* memediasi pengambilan glukosa dan sinyal FSH. *Myo-inositol* berperan dalam menstimulasi pensinyalan FSH dan memperbaiki kualitas oosit di ovarium. *Myo-inositol* (MI) dan *D-chiro-inositol* (DCI) terlibat dalam sejumlah jalur biokimia dalam oosit yang berperan dalam pematangan oosit, pembuahan, implantasi, dan perkembangan pasca implantasi.

Kedua inositol tersebut berperan dalam sinyal insulin dan sintesis hormonal di ovarium.²²⁻²⁵

Nestler dkk adalah peneliti pertama yang melaporkan keberhasilan inositol pada pasien SOPK, dimana inositol menyebabkan peningkatan kerja insulin, peningkatan fungsi ovulasi, dan penurunan produksi hormon androgen.²⁵ Penelitian Unfer dkk tahun 2016 menunjukkan bahwa inositol berhasil memperbaiki kualitas oosit, meningkatkan jumlah ovulasi, meningkatkan HDL, dan menurunkan LDL pada pasien SOPK.²³ Penelitian Kalra dkk tahun 2016 mengenai terapi inositol pada SOPK menunjukkan bahwa pemberian inositol 2 gram 2 kali sehari selama 12 minggu mampu memperbaiki rasio FSH dan LH, serta meningkatkan sensitivitas insulin.²⁴ Penelitian Najma dan Navneet di India tahun 2021 dengan dosis inositol yang sama (oral 2 gram 2 kali sehari) selama 3 bulan sampai 6 bulan, menunjukkan hasil antara lain, 80% kasus gangguan menstruasi membaik, 45% kasus jerawat membaik. Inositol menyebabkan peningkatan keteraturan siklus menstruasi, menurunkan resistensi insulin, mengurangi gejala hirsutisme, jerawat, mengembalikan ovulasi dan meningkatkan kualitas oosit.²⁶

Berdasarkan keterangan tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian antioksidan inositol terhadap kadar serum *malondialdehyde* dengan cara membandingkan kadar *biomarker* ROS (*malondialdehyde*) sebelum dan sesudah pemberian inositol pada mahasiswi FK Unand dengan sindrom ovarium polikistik.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian antioksidan inositol terhadap kadar serum *malondialdehyde* pada mahasiswi FK Unand dengan sindrom ovarium polikistik?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian antioksidan inositol terhadap kadar serum *malondialdehyde* pada mahasiswi FK Unand dengan sindrom ovarium polikistik.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik responden mahasiswi dengan klinis sindrom ovarium polikistik di FK Unand.
2. Mengetahui perbandingan kadar serum *malondialdehyde* pada mahasiswi FK Unand dengan sindrom ovarium polikistik sebelum dan sesudah pemberian inositol.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Akademik

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pengaruh pemberian antioksidan inositol terhadap kadar serum *malondialdehyde* pada sindrom ovarium polikistik.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan data pembandingan dengan data hasil penelitian lain yang mempunyai topik yang sama.

1.4.2 Bidang Klinisi

Hasil penelitian ini dapat dijadikan pertimbangan oleh dokter dalam menangani pasien SOPK dengan pemberian inositol.

