

## **BAB 1**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan endokrinopati multifaktorial yang umum pada wanita, mempengaruhi 10% - 15% wanita usia reproduksi (Eleni, *et al.*, 2018). Sindrom ini juga berkaitan dengan kelainan hormonal yang memengaruhi kesehatan wanita usia reproduksi dan menyebabkan infertil (Azziz, 2016). Wanita dengan SOPK sering mengalami gangguan metabolisme, kardiovaskular, diabetes tipe II, dislipidemia, obesitas visceral dan faktor risiko disfungsi endotel. Oleh karena itu, SOPK tidak hanya masalah kesuburan tetapi juga masalah kesehatan utama yang dapat mempersingkat harapan hidup wanita (Guo *et al.*, 2016).

Etiologi yang mendasari SOPK masih belum diketahui akan tetapi ada kemungkinan memiliki korelasi yang kuat dengan resistensi insulin (Firmansyah *et.al.*, 2018). Resistensi insulin dan hiperinsulinemia terjadi pada 50-75% penderita SOPK dan menunjukkan resistensi insulin perifer yang serupa dengan diabetes tipe 2. Resistensi insulin mengarah pada terjadinya hiperinsulinemia yang dapat meningkatkan produksi androgen di ovarium dan mengakibatkan hiperandrogenisme, hal ini juga dikaitkan dengan peningkatan hormon pertumbuhan/growth hormon (GH) dan konsentrasi *insulin-like growth factor* (IGF-1) (Hestiantoro *et al.*, 2013; Ibanez *et al.*, 2017).

Pensinyalan insulin dan IGF-1 melibatkan banyak titik regulasi yang dikontrol baik secara positif maupun negatif untuk memastikan durasi dan intensitas sinyal yang tepat. Gangguan pada jalur pensinyalan ini dapat menyebabkan resistensi insulin (Boucher *et al.*, 2014). Studi yang dilakukan oleh *national health and nutrition examination survey* (NHANES) III, melaporkan adanya peningkatan resiko resistensi insulin, sindrom metabolik, dan diabetes tipe 2 pada subjek dengan konsentrasi serum IGF-I yang tinggi (Friedrich *et al.*, 2012). Insulin bekerja untuk memproduksi androgen dalam ovarium melalui reseptor IGF-1 (Firmansyah *et.al.*, 2018). Keterlibatan sistem IGF sebagai pengatur folikulogenesis intraovarian juga dipelajari secara intensif dalam berbagai spesies mamalia, diketahui bahwa ovarium adalah tempat ekspresi dan penerimaan gen IGF-I (Aguirre *et al.*, 2016).

*Transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) juga dikaitkan dengan kondisi SOPK dan resistensi insulin, hal ini karena TGF- $\beta$  merupakan regulator yang kuat untuk proliferasi dan diferensiasi banyak jenis sel dengan mengarahkan ekspresi ratusan gen target termasuk insulin. Penelitian yang dilakukan oleh Budi *et al.*, (2015), diketahui bahwa insulin meningkatkan pensinyalan TGF- $\beta$  dengan memobilisasi reseptor TGF- $\beta$  intraseluler. Anggota superfamili TGF- $\beta$  juga diekspresikan dalam ovarium dan telah terlibat dalam patogenesis perkembangan folikel abnormal dan hiperandrogenisme pada SOPK termasuk aktivin, inhibin, *anti-mullerian hormone* (AMH), dan *bone morphogenic protein* (BMP). Sebuah studi *microarray* dari sel-sel granulosa wanita dengan SOPK ditemukan peningkatan ekspresi diferensial gen yang terlibat dalam pensinyalan TGF- $\beta$  (Raja-Khan *et al.*, 2014). TGF- $\beta$  dapat

bertindak secara langsung atau tidak langsung melalui pensinyalan sel oosit yang disebabkan oleh SOPK yang memiliki kapasitas untuk menghambat pematangan sitoplasma dari oosit dan mengubah ekspresi gen oosit penting untuk aktivasi gen embrionik (Dumesic *et al.*, 2008).

Korpus luteum (CL) merupakan indikator telah terjadinya ovulasi pada oosit. Korpus luteum berkembang mengeluarkan progesteron dan estrogen, yang membuat endometrium lebih mudah menerima implantasi (Steward and Raja, 2019). Wanita dengan SOPK menunjukkan adanya peningkatan jumlah folikel primer. Peningkatan AMH menghambat transisi folikel primordial ke primer dan menghambat stimulasi pertumbuhan folikel antral, luteinisasi dini dan penurunan tingkat atresia. Terhambatnya folikulogenesis menyebabkan henti meiosis oosit yang mempengaruhi pertumbuhannya (Puttabyatappa and Padmanabhan, 2018).

Modifikasi gaya hidup direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada SOPK sebelum terapi medikamentosa yang mencakup intervensi diet dengan mengatur asupan nutrisi dan aktivitas fisik (Lin *et al.*, 2019). Pengaturan nutrisi mencakup makanan dengan indeks glikemik dan beban glikemik yang lebih rendah dengan memodifikasi jumlah karbohidrat, lemak dan protein. Pedoman pasti diet pada wanita SOPK belum dikembangkan hingga saat ini, berdasarkan rekomendasi dari *reproductive medicine American* (RMA) diet yang disarankan untuk membatasi asupan dengan komposisi karbohidrat 40%, protein 30%, dan lemak 30% sejalan dengan zona diet telah terbukti berhasil meningkatkan profil glukosa, insulin dan lipid pada populasi diabetes melitus tipe 2 (Lucja, 2014). Ketika asupan

karbohidrat dibatasi diharapkan mampu mengurangi kadar insulin, meningkatkan metabolisme melancarkan oksidasi lemak, memperbaiki profil lipid dan menstabilkan aksi insulin. Penambahan asupan protein dapat meningkatkan rasa kenyang secara signifikan mengurangi berat badan, BMI, lingkar pinggang, dan total lemak tubuh dan menunjukkan peningkatan sensitivitas insulin (Gower and Goss, 2015).

Diet rendah karbohidrat tinggi protein (RKTP) pada SOPK dengan resistensi insulin perlu dibuktikan efektivitasnya terhadap perbaikan sistem metabolisme dan sistem endokrin, oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih spesifik sebagai rekomendasi penatalaksanaan SOPK yang tepat dari segi modifikasi diet asupan nutrisi.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas, maka peneliti mengambil rumusan masalah sebagai berikut:

1. Apakah terjadi penurunan kadar IGF-1 pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein?
2. Apakah terjadi peningkatan ekspresi TGF- $\beta$  pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein?
3. Apakah terjadi peningkatan jumlah korpus luteum pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein?
4. Apakah ada hubungan antara kadar IGF-1, ekspresi TGF- $\beta$  dan korpus luteum pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### 1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui Kadar IGF-1, ekspresi TGF- $\beta$  dan korpus luteum pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein.

#### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis penurunan kadar IGF-1 pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein.
2. Menganalisis peningkatan ekspresi TGF- $\beta$  pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein.
3. Menganalisis jumlah korpus luteum pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein.
4. Menganalisis hubungan kadar IGF-1, ekspresi TGF- $\beta$  dan jumlah korpus luteum pada tikus model SOPK-RI pascadiet rendah karbohidrat tinggi protein.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### 1.4.1 Manfaat teoritis

Menjadi informasi ilmiah dan pengembangan ilmu pengetahuan dan penelitian tentang SOPK.

#### 1.4.2 Manfaat praktis

Sebagai acuan penelitian lanjutan untuk pemberian tatalaksana tentang modifikasi diet yang tepat pada SOPK.