

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan gangguan endokrin paling umum yang terjadi pada wanita usia reproduksi, yaitu sebanyak 4 – 8% tergantung kriteria diagnostik yang dipakai untuk mendiagnosis (Azzis *et al*, 2004). Sindroma ini ditandai dengan adanya hiperandrogenemia dan disfungsi ovarium berupa gangguan folikulogenesis dengan rentetannya berupa terbentuknya gambaran ovarium polikistik dan gangguan ovulasi. Etiologi pasti dari sindroma ini belum diketahui, dan dipercaya multifaktorial. Manifestasi klinis paling bermakna dari SOPK adalah hiperandrogenemia, yaitu sebanyak 50 % dari penderita SOPK (Franks *et al.*, 1989). Kelebihan androgen sangat mempengaruhi fungsi sel-sel granulosa dan perkembangan folikel lewat suatu mekanisme kompleks. Hiperandrogenisme dapat memicu obesitas, pertumbuhan rambut-rambut tak normal, acne, dan *androgenetic alopecia*. Gejala-gejala ini bisa memberi dampak stres psikologis pada wanita-wanita penderita SOPK. Sebagian besar wanita-wanita dengan hiperandrogenisme (dua pertiga pada wanita dengan oligo-amenore, 30% pada wanita dengan eumenore) menderita jenis disfungsi ovarium androgenik ini (Ehrmann *et al.*, 1992; Rosenfield *et al.*, 1992). Abnormalitas ini disebut sebagai hiperandrogenisme ovarium fungsional, karena gangguan steroidogenesis yang terjadi tergantung dari gonadotropin, dan tidak ada dasar kelainan anatomis. Dua gambaran biokimia berupa resistensi insulin dan inflamasi kronik, tampaknya didapatkan pada sebagian besar wanita penderita SOPK, dan dipercaya sebagai inti patofisiologi yang mendasari sindroma ini (Tremellen & Pearce, 2012). Tanpa

melihat ada tidaknya obesitas, sebanyak 50% pasien-pasien SOPK menderita resistensi insulin (Rosenfield *et al.*, 2016; Stepto *et al.*, 2013). Resistensi insulin secara langsung maupun tak langsung memacu sintesis dan sekresi androgen. Hal ini menjadikan gaya hidup dan pola makan mempunyai peran besar pada patogenesis SOPK.

Dalam beberapa dekade belakangan ini terjadi peningkatan prevalensi sindroma ini. Meski belum ada penelitian menyeluruh di Indonesia, tapi pengamatan oleh para endrokinologis, ginekologis, dermatologis dan lain-lain menunjukkan adanya peningkatan bermakna. Hal ini tampaknya sejalan dengan gaya hidup modern yang ditandai dengan kurangnya aktivitas fisik oleh karena banyaknya alat/teknologi yang mempermudah hidup (*sedentary lifestyle*), pola makan ala barat (diet tinggi lemak, tinggi gula dan rendah serat), tingginya angka persalinan lewat operasi seksio sesaria sehingga menghilangkan *initial bacterial bolus* dari jalan lahir ibu sampai maraknya penggunaan berbagai jenis antibiotika terutama yang berspektrum luas sehingga mengganggu komposisi mikrobiota saluran cerna. Usus manusia merupakan rumah bagi 10^{14} bakteri, sepuluh kali lipat dari jumlah sel tubuh sendiri (Neish, 2009). Pada saat lahir, usus neonatus steril, tapi dengan cepat akan dikolonisasi oleh bakteri yang berasal dari jalan lahir ibu, lingkungan luar dan makanan. Mikrobiota usus orang dewasa mengandung kira-kira 1000 spesies bakteri berbeda, dengan Bacteroides (misal : Prevotella dan Bacteroides), Firmicutes (misal : Clostridia, Enterococcus, Lactobacillus), Proteobacteria dan Actinobacteria (misal : Bifidobacterium) merupakan filum bakteri yang dominan (Eckburg *et al.*, 2005; Qin *et al.*, 2010). Hubungan simbiosis antara bakteri baik yang menguntungkan dan inang manusianya ini dimungkinkan

oleh kemampuan bakteri-bakteri ini menghasilkan nutrisi dan zat-zat pengatur yang memacu fungsi epitel kolon (Wong *et al.*, 2006; Rossi *et al.*, 2005; Bang *et al.*, 2007). Terakhir, kompetisi terhadap persediaan makanan antara bakteri baik dan bakteri jahat ini membuat *Bifidobacteria* dan *Lactobacilli* menjaga jumlah bakteri jahat terkendali, menurunkan terbentuknya endotoksin lumen kolon yaitu lipopolisakarida (LPS) (Cani *et al.*, 2007; Gibson *et al.*, 2005).

Disbiosis mikrobiota usus, yang didefinisikan sebagai gangguan keseimbangan komposisi mikrobiota komensal saluran cerna relatif bila dibandingkan dengan keadaan pada individu normal (Maharshak *et al.*, 2013), dan diperparah oleh obesitas pada prosesnya dapat mengaktifkan sistem imun inang karena adanya kebocoran sawar saluran cerna ("*leaky gut*") sehingga fragmen mikrobiota berupa lipopolisakarida (LPS) dapat masuk ke sirkulasi sistemik, memicu respon inflamasi kronis yang mengganggu fungsi reseptor insulin dan menimbulkan kondisi resistensi insulin/hiperinsulinemia. Kondisi "*leaky gut*" akan menyebabkan peningkatan kadar TNF α dan IL-6 serum yang diperantarai aktivasi makrofag yang dipicu endotoksin. Baik TNF α dan IL-6 telah dihubungkan dengan terjadinya resistensi insulin. TNF α mengaktifkan JNK1 dan NF κ B yang mengakibatkan fosforilasi residu serine pada protein *insulin receptor substrate-1* (IRS-1), karenanya menghalangi interaksinya dengan subunit beta reseptor insulin, menghalangi jalur hantaran sinyal insulin dan membuat kondisi resistensi insulin (Hotamisligil, 1993; Hotamisligil 1996). Serupa, IL-6 juga telah diketahui menyebabkan resistensi insulin (Lagathu *et al.*, 2003). Hal yang paradoks adalah, sementara di sistemik terjadi resistensi insulin, hal yang sama tidak terjadi di ovarium. Pada ovarium, kondisi resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada

gilirannya memicu produksi androgen yang berlebihan di sel teka, berakibat gangguan folikulogenesis dan ovulasi, tiga kondisi yang ditemukan pada penderita SOPK.

Pada penelitian-penelitian sebelumnya dilakukan pemberian preparat hormon langsung untuk memicu terjadinya manifestasi SOPK seperti hiperandrogenemia, resistensi insulin, gambaran ovarium polikistik sampai perubahan siklus estrus. Akan tetapi, hal tersebut kurang bisa dipakai untuk memahami secara spesifik patogenesis dari SOPK. Pada penelitian ini, dilakukan pemberian diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa pada tikus selama 4 minggu, yang kemudian dilakukan pemeriksaan kultur konten usus untuk mengetahui komposisi proteobacteria/enterobacteriaceae untuk mengetahui adanya disbiosis usus, *Homeostasis Model Assesment-Insulin Resistance* (HOMA-IR) untuk mengetahui terjadinya resistensi insulin, kadar testosteron serum untuk mengetahui hiperandrogenemia dan penghitungan jumlah folikel antral, folikel de Graaf dan korpora lutea dari salah satu ovarium untuk mengetahui adanya gangguan folikulogenesis di ovarium untuk membuktikan terjadinya SOPK dan membuktikan bahwa terjadinya SOPK dipicu/dimulai dari adanya disbiosis mikrobiota dalam usus, yang kemudian memicu respon inflamasi sistemik, resistensi insulin, hiperandrogenemia dan gambaran klinis SOPK.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terjadi disbiosis usus pada tikus dengan diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dibandingkan dengan kontrol?
2. Apakah nilai HOMA IR pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa lebih tinggi dibanding kontrol?

3. Apakah kadar testosteron serum pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa lebih tinggi dibanding kontrol?
4. Apakah jumlah folikel antral lebih tinggi , jumlah folikel de Graaf dan korpora lutea lebih rendah pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dibandingkan dengan kontrol?
5. Apakah ada hubungan diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dengan terjadinya disbiosis usus, nilai HOMA-IR, kadar testosteron serum dan gangguan folikulogenesis pada tikus?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum penelitian

Untuk menganalisis peran diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa terhadap patogenesis SOPK melauai terjadinya disbiosis usus, resistensi insulin, hiperandrogenemia dan gangguan folikulogenesis pada tikus.

1.3.2 Tujuan khusus penelitian

1. Membuktikan terjadinya disbiosis usus pada tikus dengan diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dibandingkan dengan kontrol.
2. Membuktikan nilai HOMA-IR pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.
3. Membuktikan kadar testosteron serum pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol.
4. Membuktikan jumlah folikel antral lebih tinggi, jumlah folikel de Graaf dan korpora lutea lebih rendah pada tikus diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dibandingkan dengan kontrol.

5. Membuktikan hubungan diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa dengan disbiosis usus, nilai HOMA-IR, kadar testosteron serum dan gangguan folikulogenesis pada tikus.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap pengembangan ilmu

1. Menjelaskan peran diet tinggi *cholic acid* tinggi sukrosa terhadap patogenesis SOPK melalui terjadinya disbiosis usus, resistensi insulin, hiperandrogenemia dan gangguan folikulogenesis pada tikus.
2. Sebagai dasar pengembangan penelitian lanjutan terhadap pendekatan pencegahan dan terapi baru kasus SOPK secara dini yang berhubungan dengan infertilitas dan gangguan metabolik.

1.4.2 Manfaat terhadap pelayanan kesehatan

Sebagai dasar pengembangan pencegahan dan terapi pada pasien SOPK secara dini yang berhubungan dengan masalah infertilitas maupun metabolik.

1.4.3 Manfaat terhadap subyek penelitian

Dengan terbuktinya penelitian ini, maka bisa melacak akar masalah terjadinya SOPK sehingga akan memberi alternatif lain penanganan SOPK mulai dari pencegahan sampai terapi dini selain dari yang selama ini sudah diketahui dan disepakati dalam konsensus.