

Korelasi Jumlah Ekspresi Reseptor IGF-I (*Insulin Like Growth Factor-1*) dan Kelenjar Endometrium *Rattus norvegicus* Strain Wistar Model SOPK (Sindroma Ovarium Polikistik) yang Mendapat Testosteron

Edy Susanto¹, Budi Santoso¹, Samsulhadi¹, Widjiati²

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga

²Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga

ABSTRAK

SOPK dianggap sebagai gangguan eksese androgen atau hiperandrogenisme. Hiperandrogenisme dapat mempengaruhi ekspresi IGF-I di endometrium yang berakibat timbulnya proliferasi dan hiperplasi endometrium. Penelitian ini membuktikan hubungan antara peningkatan jumlah ekspresi reseptor IGF-I (rIGF-1) dan kelenjar endometrium *Rattus norvegicus* model SOPK. Penelitian dilakukan di Laboratorium Hewan Percobaan dan Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya; Oktober – November 2010. Penelitian ini merupakan eksperimental sejati: Randomized post test only control group design. Sampel penelitian adalah tikus coba (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk kriteria eksklusi. Model SOPK dibuat dengan cara memberikan injeksi testosteron propionat 1 mg/100 gram BB selama 28 hari, yang ditandai dengan fase unestrus dan gambaran ovarium polikistik. Sedangkan tikus kontrol diberikan injeksi prophen glycol, pelarut testosteron propionat. Kemudian diambil jaringan endometrium dan dilakukan pengecatan imunohistokimia dan hematoxylin eosin untuk pemeriksaan jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium. Masing-masing kelompok terdiri dari 16 sampel. Hasil uji statistik homogenitas berat badan didapatkan harga $p > 0.05$ yang menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada berat badan tikus. Tetapi didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$) pada perubahan berat badan tikus. Rerata jumlah ekspresi rIGF-1 pada pemberian testosteron lebih tinggi dibanding kontrol ($p < 0.0001$). Rerata jumlah kelenjar endometrium pada pemberian testosteron lebih tinggi dibanding kontrol ($p < 0.0001$). Didapatkan hubungan antara peningkatan jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium pada model SOPK dengan correlation coefficient 0.533 dan harga $p < 0.05$. Kesimpulan, pemberian testosteron pada penderita dengan SOPK dapat meningkatkan jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium. Perlu dilakukan penelitian lanjutan seperti pemeriksaan estrone (E1), estradiol (E2), reseptor estrogen α, β (RE α, β), reseptor androgen, resistensi insulin di endometrium. (MOG 2012;20:51-57)

Kata kunci: reseptor, ekspresi, IGF-1, endometrium, SOPK, testosteron

ABSTRACT

PCOS is considered a disorder of androgen excess or hyperandrogenism. Hyperandrogenism can affect the expression of IGF-1 in the endometrium that result in the emergence and proliferation of endometrial hyperplasia. This study proves the relationship between the increased number of receptor expression of IGF-1 (rIGF-1) and endometrial glands *Rattus norvegicus* PCOS model. The study was conducted in laboratory animals and Pathology Faculty of Veterinary Medicine Airlangga University; October-November 2010. True experimental research: Randomized post test only control group design. The samples were trying to rat (*Rattus norvegicus*) wistar strain that meets the criteria for inclusion and exclusion criteria are not included. Model of PCOS is made by injection of testosterone propionate to 1 mg/100 g BW for 28 days, which is characterized by the phase image unestrus and polycystic ovaries. While the control mice given injections prophen glycol, a solvent of testosterone propionate. Endometrial tissue is then taken and carried out immunohistochemical staining and hematoxylin eosin for examination number rIGF-1 expression and endometrial glands. Each group consisted of 16 samples. The results of statistical tests of homogeneity of rates obtained weight $p > 0.05$ which indicates no significant difference in body weight of rats. But found significant differences ($p < 0.05$) on change in body weight of rats. The mean number rIGF-1 expression on providing higher testosterone than controls ($p < 0.0001$). The mean number of endometrial glands in the administration of testosterone is higher than controls ($p < 0.0001$). We found a relationship between an increasing number rIGF-1 expression and endometrial glands on PCOS models with correlation coefficient of 0.533 and the price $p < 0.05$. In conclusion, the average number rIGF-1 expression on providing higher testosterone than controls. The mean number of endometrial glands in the administration of testosterone is higher than the control. Testosterone administration in patients with PCOS may increase rIGF-1 expression and endometrial glands. Further studies should check estrone (E1), estradiol (E2), estrogen receptor α, β (RE α, β), androgen receptor, and insulin resistance in the endometrium. (MOG 2012;20:51-57)

Keywords: receptor, expression, IGF-1, endometrium, PCOS, testosterone

Correspondence: Edy Susanto, Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga RSUD Dr Soetomo, Surabaya, edo_obg@yahoo.com

PENDAHULUAN

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan endokrinopati paling umum pada perempuan, menyerang 5-10% perempuan pada usia reproduksi. 50-70% mempunyai resistensi terhadap insulin, 35% hiperplasi endometrium, 5.3 kali lipat dapat terjadi kanker endometrium, 36-56% mengalami recurrent pregnancy loss (RPL).^{1,2,3,4,5}

Definisi SOPK yang direvisi mencakup kriteria klinis dan biokimia maupun juga morfologi ovarium. Perempuan dengan siklus reguler dan hiperandrogenisme diakui bisa menjadi bagian sindroma ini. SOPK didiagnosis jika ada dua dari tiga kriteria berikut ini: ovarium polikistik, oligo-/anovulasi atau bukti klinis atau biokimia dari hiperandrogenisme.⁶

Pada 2006, Androgen Excess-PCOS (AE-PCOS) Society Task Force memutuskan bahwa SOPK harus terlebih dulu dianggap sebagai gangguan eksekusi androgen atau hiperandrogenisme. Ada dugaan bahwa bisa terdapat beberapa bentuk SOPK tanpa bukti hiperandrogenisme yang jelas, meski diperlukan lebih banyak data sebelum membuktikan validitas dugaan ini. Oleh karena itu, pada 2009, AE-PCOS Society Task Force mengusulkan definisi baru untuk SOPK yang didasarkan pada data yang ada. Mereka menyatakan bahwa SOPK harus didefinisikan berdasarkan adanya hiperandrogenisme (klinis dan/atau biokimia), disfungsi ovarium (oligo-anovulasi dan/atau ovarium polikistik), dan eksklusi gangguan-gangguan terkait.⁷

Banyak orang dengan SOPK mempunyai resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Selain itu, derajat hiperinsulinemia mereka tampaknya berkorelasi langsung dengan keparahan sindroma ini. Pada para pasien ini, ada perdebatan apakah hiperandrogenisme diakibatkan oleh hiperinsulinemia, hiperinsulinemia diakibatkan oleh hiperandrogenisme, atau hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme merupakan variabel bebas yang terkait dalam hubungan non-kausal.

Sebagian besar perempuan dengan SOPK mengalami penurunan sensitivitas terhadap insulin, dan bergantung pada derajat adipositas, topografi lemak dan kadar androgen. Tetapi, pasien SOPK dengan resistensi insulin biasanya tidak mengalami kelainan struktur pada reseptor insulin, penurunan jumlah reseptor insulin (RI), atau perubahan afinitas pengikatan insulin. Dengan demikian, suatu mekanisme *post-receptor* sangat mungkin bertanggung jawab.⁸ Hiperandrogen pada model SOPK dapat mempengaruhi indeks resistensi insulin serta kadar asam lemak bebas di serum. Terlihat pada penelitian tersebut bahwa nilai indeks resistensi

insulin tertinggi pada model tersebut didapatkan pada hari ke-28.

Hiperinsulinemia merangsang aktifitas growth factor yaitu insulin dan IGF-1 (*Insulin Like Growth Factor-1*) sehingga terjadi peningkatan proliferasi sel dan penurunan apoptosis.⁹ Hiperandrogen dapat mempengaruhi ekspresi IGF-1 di endometrium yang berakibat timbulnya proliferasi dan hiperplasi endometrium. Paparan androgen yang semakin lama mengakibatkan ekspresi IGF-1 semakin meningkat di endometrium dan berakibat proliferasi dan hiperplasi endometrium. Rasio ekspresi BCL-2 dan BAX di endometrium semakin meningkat dan jumlah kelenjar endometrium juga semakin tinggi sesuai dengan lamanya paparan terhadap androgen.

Pada penelitian ini penulis mencoba melakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh hiperandrogen terhadap terjadinya peningkatan reseptor IGF-1 pada endometrium yang dapat mendahului terjadinya hiperplasi endometrium. Pemeriksaan histopatologi dengan pengecatan hematoxylin eosin diperlukan untuk memperjelas dan mendukung adanya hiperplasi endometrium. Pada penelitian ini, peneliti tidak membedakan pengaruh estrogen di endometrium dengan growth factor. Model SOPK diperoleh dengan pemberian injeksi testosteron propionat selama 14 hari pada tikus coba. Pembuatan model ini telah dibuktikan pada penelitian oleh Santoso B.¹⁰ Penelitian ini bertujuan membuktikan hubungan antara peningkatan jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium *Rattus norvegicus* model SOPK

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah Eksperimental sejati yang menggunakan randomized post test only control group design yang dilakukan dengan cara single blind pada hewan *Rattus norvegicus* strain wistar sebagai model SOPK menggantikan manusia untuk penelitian yang lebih invasif yang selama ini terhalang etis pada pelaksanaannya. Pada penelitian ini menggunakan injeksi testosteron propionat.

Populasi pada penelitian ini yang menjadi populasi adalah tikus (*Rattus norvegicus*) strain wistar dari unit hewan coba laboratorium. Pada penelitian ini yang menjadi sampel adalah tikus (*Rattus norvegicus*) strain Wistar dibuat model SOPK, dengan pemberian injeksi testosteron propionat 1 mg/100 gram BB sampai 28 hari dan tikus kontrol dengan memberikan injeksi propilen glycol. Besar sampel sebanyak 16 ekor tikus. Kriteria inklusi meliputi tikus betina yang sehat, belum pernah kawin (dara), berumur 3 bulan dan berat badan sekitar

100-150 gr. Kriteria eksklusi adalah tikus yang cacat dan pernah digunakan untuk penelitian lain. Drop out dilakukan pada tikus luka, sakit atau mati saat perlakuan. Penelitian dilakukan antara bulan Oktober–November 2010 di laboratorium hewan percobaan dan laboratorium patologi fakultas kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya

Dalam penelitian ini tikus dibagi 2 kelompok, yaitu kelompok 1 yang mendapatkan injeksi prophylen glycol selama 28 hari, dan kelompok 2 yang mendapatkan injeksi testosteron propionat selama 28 hari, subkutan. Setelah pemberian injeksi testosteron propionat pada kelompok 2 serta prophylen glycol pada kelompok 1 maka dilakukan pemeriksaan imunohistokimia ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium pada semua kelompok. Pemeriksa (pembaca PA) tidak mengetahui kode pemeriksaan sampai semua perhitungan penelitian selesai. Data penelitian ini akan dicatat dalam formulir pengumpulan data. Ekspresi RIGF-1 dilihat dengan menggunakan pemeriksaan imunohisto-kimia sedangkan jumlah kelenjar dengan pengecatan HE. Distribusi data diuji dengan kolmogorov smirnov test kemudian dilanjutkan dengan uji T, korelasi dan analisis multivariat. Untuk mempermudah penghitungan statistik diperlukan perangkat lunak SPSS. Kelayakan etik telah didapatkan dari komisi etik untuk penelitian di Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, Surabaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

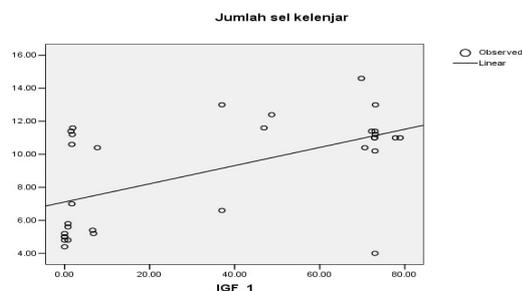
Sebelum mulai penelitian berat badan tikus pada kelompok kontrol dan perlakuan ditimbang antara 100 – 150 gram. Selanjutnya dilakukan uji Kolmogorov-Smirnov untuk mengetahui normalitas data. Pada kelompok perlakuan (testosteron) didapatkan berat badan sebelum (p = 0,427) dan berat badan setelah perlakuan (p = 0,830) maka tidak ada perbedaan yang bermakna. Dapat disimpulkan bahwa data ini berdistribusi normal. Demikian juga pada kelompok kontrol (propilen glikol) juga dilakukan uji kolmogorov smirnov dan uji beda. Dari hasil uji tersebut didapatkan data berdistribusi normal pada BB sebelum (p = 0,993) sesudah (p = 0,997).

Rerata berat badan tikus sebelum diberikan perlakuan pada kelompok kontrol lebih tinggi dibandingkan kelompok perlakuan dan hasil uji t dua sampel bebas menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (harga p>0,05). Setelah diberikan perlakuan, Rerata berat badan tikus pada kelompok kontrol dan perlakuan

sama serta hasil uji t dua sampel bebas menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (harga p>0,05). Semua berat badan tikus meningkat antara sebelum dan sesudah perlakuan. Rerata peningkatan berat badan tikus pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan hasil uji t dua sampel bebas menunjukkan ada perbedaan yang bermakna (harga p<0,05). Perubahan berat badan tikus akan dimasukkan dalam analisis berikutnya oleh karena ada perbedaan yang bermakna secara statistik.

Sebelum dilakukan pembedahan, semua tikus coba dilakukan pemeriksaan hapusan vagina untuk memastikan kondisi unestrus pada kelompok perlakuan yang menggambarkan anovulasi. Saat dilakukan pembedahan pada tikus, secara makroskopis ovarium pada kelompok kontrol normal (kecil), sedangkan pada kelompok perlakuan semuanya dalam keadaan polikistik dan hipertekosis. Uterus pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan kelompok kontrol.

Distribusi data pada ekspresi rIGF-1 (p=0,013) dan jumlah kelenjar endometrium (p=0,049) sehingga dapat dikatakan bahwa distribusi data ini tidak normal oleh karena p < 0,05. sehingga untuk melakukan korelasi antara ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar menggunakan uji nonparametrik yaitu uji Spearman’s rho dengan hasil *correlation coefficient* 0,533 dan harga p < 0,05. Hasil ini menunjukkan bahwa didapatkan hubungan antara peningkatan ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium dan bermakna secara statistik.



Gambar 1. Diagram pencar korelasi ekspresi rIGF-1 dengan jumlah kelenjar endometrium

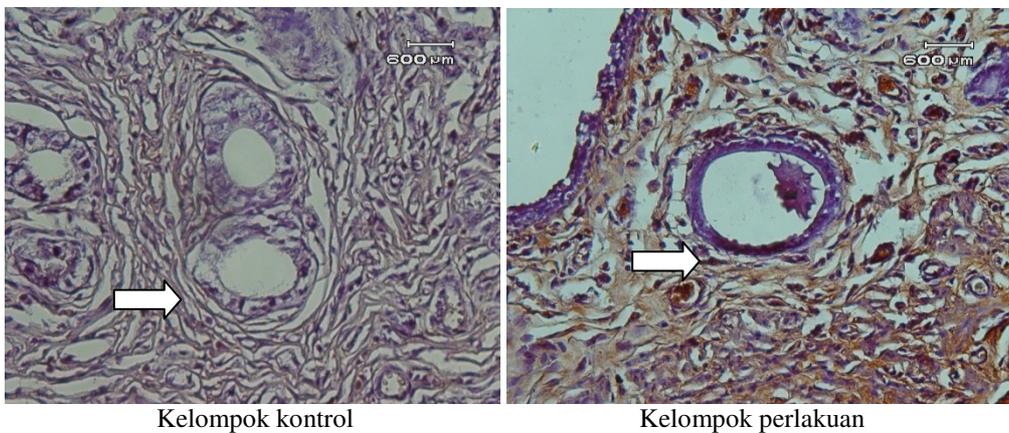
Rerata jumlah ekspresi rIGF-1 pada kelompok perlakuan jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Demikian pula rerata jumlah kelenjar endometrium kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol namun perbedaannya tidak sejauh jumlah ekspresi rIGF-1.

Tabel 1. Analisis berat badan tikus antara kontrol dan testosteron

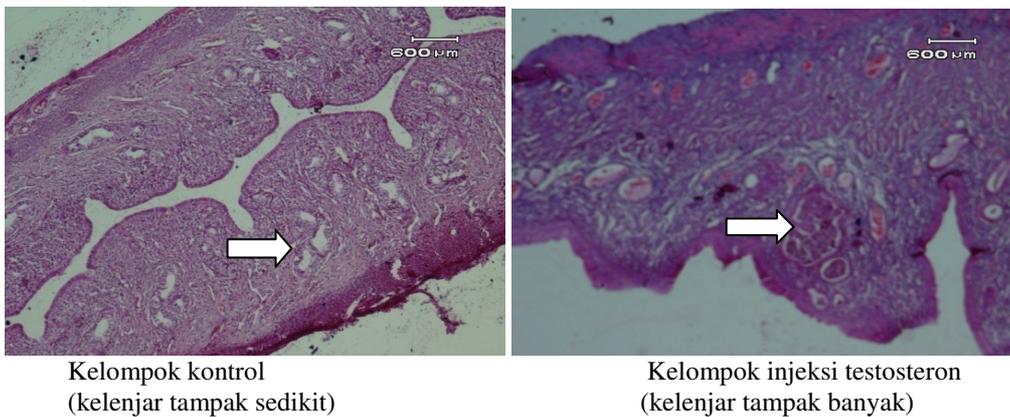
Berat badan (BB)	Kelompok		harga p
	Kontrol (propilen glikol)	Perlakuan (Testosteron)	
Sebelum	123,8±15,2	120,8±11,9	0,564
Sesudah	130,9±15,7	130,9±12,0	1,000
Perubahan BB	7,2±2,6	10,0±1,8	<0,0001

Tabel 2. Rerata jumlah ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium antar kelompok

Variable	kelompok	
	kontrol	testosteron
rIGF-1	2,0±2,3	65,6±14,3
Jumlah kelenjar endometrium	7,1±2,8	10,9±2,5



Gambar 2. Ekspresi rIGF-1 pada sel endometrium *Rattus norvegicus* kelompok kontrol dan perlakuan (pembesaran 400x)



Gambar 3. Jumlah kelenjar endometrium *Rattus norvegicus* pada kelompok kontrol dan perlakuan dengan pewarnaan HE (pembesaran 100x)

Berdasarkan analisis statistik sebelumnya yaitu ada perbedaan peningkatan berat badan tikus antara kelompok kontrol dan perlakuan dan adanya hubungan antara jumlah ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium maka analisis statistik selanjutnya

menggunakan analisis varians multivariat. Hasil analisis multivariat peningkatan berat badan, jumlah ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium antara kelompok kontrol dan perlakuan, didapatkan harga p Hotelling's trace = 0,174 pada peningkatan berat badan.

Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan berat badan tidak bermakna dalam analisis varians multivariat. Hasil uji antar subyek menunjukkan peningkatan berat badan tidak berpengaruh pada rIGF-1 (harga $p=0,911$) dan jumlah kelenjar endometrium (harga $p=0,059$). Tahap berikutnya peningkatan berat badan tidak lagi diikuti dalam analisis varians multivariat.

Hasil analisis multivariat jumlah ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium antara kelompok kontrol dan perlakuan, didapatkan harga p Hotelling's trace $< 0,0001$ pada kelompok. Hasil uji antar subyek menunjukkan ada perbedaan antar kelompok pada rIGF-1 (harga $p < 0,0001$) dan jumlah kelenjar endometrium (harga $p < 0,0001$). Peningkatan ekspresi IGF-1 dan resistensi insulin pada endometrium merupakan indikasi awal terjadinya hiperplasi endometrium. Pemeriksaan histopatologi diperlukan untuk mengetahui adanya hiperplasi endometrium. Penyebab hiperplasi ini bisa oleh karena unopposed estrogen atau peningkatan growth factor (IGF-1 dan insulin).

Hiperandrogen pada tikus model SOPK menyebabkan indeks resistensi insulin yang meningkat, biasanya disebabkan oleh defek post reseptor sehingga terjadi hiperinsulinemia. Kondisi ini menimbulkan peningkatan ekspresi IGF-1. Ekspresi IGF-1 yang meningkat menyebabkan reseptor IGF-1 juga meningkat. Hiperandrogen juga mempengaruhi peningkatan kadar hormon estrogen bebas di endometrium. Peningkatan ini pada SOPK disebabkan oleh karena Estrogen bebas yang meningkat di perifer dan endometrium yang disebabkan adanya perubahan enzim di lapisan endometrium. Ikatan hormon estrogen dan reseptor estrogen menyebabkan peningkatan proliferasi dan penurunan apoptosis di endometrium. Disamping itu ikatan reseptor estrogen α dan estrogen dapat mengaktifkan reseptor IGF-1 tanpa ligand.

Pada penelitian ini tikus coba yang digunakan sebagai kontrol dan yang mendapat perlakuan mempunyai berat 100-150 gram sedangkan parameter lain seperti umur, jenis kelamin dan perlakuan sama. Yang dimaksud perlakuan pada penelitian disini adalah cara pemberian suntikan di subkutan daerah inguinal kanan dan kiri secara bergantian. Berat badan tikus kelompok kontrol dan perlakuan tidak sama, sehingga dilakukan uji kolmogorov Smirnov dan didapatkan distribusi yang normal. Setelah itu dilakukan uji t , ternyata tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan.

Pada penelitian ini tikus model SOPK didapat dengan memberikan suntikan tetosteron selama 28 hari kemudian dilakukan pemeriksaan hapusan vagina sebelum pembedahan. Dari hasil hapusan vagina, semua

tikus model SOPK didapatkan kondisi unestrus yang menggambarkan keadaan anovulasi, sedangkan pada tikus kontrol mengalami fase proestrus dan estrus. Saat dilakukan pembedahan, ovarium pada tikus model SOPK mengalami hipertekosis dan polikistik sedangkan tikus kontrol normal. Ukuran uterus pada model SOPK lebih besar dibanding yang kontrol. Pemeriksaan hormonal dan metabolik yang mendukung lainnya hanya mengacu pada penelitian sebelumnya

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah ekspresi rIGF-1 pada kelompok kontrol lebih rendah dibanding kelompok perlakuan ($p<0.001$). Hal ini disebabkan oleh karena jumlah ekspresi rIGF-1 pada SOPK dipengaruhi oleh ligand (IGF-1 dan insulin) dan juga ikatan RE α dan estrogen.

Hiperandrogen dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Peneliti Zhang et al. (2010) menunjukkan bahwa setelah pemberian testosteron pada endometrium didapatkan penurunan ekspresi IRS-1 dan GLUT-4 di sel epitel kelenjar yang bermakna. Ini membuktikan kadar androgen yang tinggi menyebabkan resistensi insulin di endometrium. Sedangkan penelitian lain yang dilakukan oleh muttataqin (2008) menunjukkan bahwa hiperandrogen pada model SOPK dapat mempengaruhi indeks resistensi insulin serta kadar asam lemak bebas di serum. Terlihat pada penelitian tersebut bahwa nilai indek resistensi insulin tertinggi pada model tersebut didapatkan pada hari ke-28.

Hiperinsulinemia menyebabkan kadar IGF-1 BP menurun. Penurunan ini diikuti dengan peningkatan IGF-1. Ekspresi IGF-1 di endometrium juga dihubungkan dengan kadar estrogen sirkulasi selama siklus menstruasi. Ini menunjukkan bahwa sintesa IGF-1 diatur oleh estrogen dan mempengaruhi pertumbuhan endometrium yang diperantarai estrogen.¹¹ Dengan adanya peningkatan IGF-1 dan insulin yang merupakan ligand, akan memberikan efek pada peningkatan reseptor IGF-1.¹² Penelitian yang dilakukan oleh kahlert et al. (2000) menunjukkan bahwa setelah pengikatan ligand dan fosforilasi oleh kaskade MAPKK pada reseptor estrogen α (RE α) dapat mengikat rIGF-1. Pengikatan ini dapat menyebabkan autofosforilasi rIGF-1 dan mengaktifkannya, sehingga ekspresi rIGF-1 meningkat.

Endometrium merupakan target bagi insulin, yang bekerja melalui reseptornya sendiri dan mungkin melalui reseptor IGF tipe I yang strukturnya mirip. Sistem IGF berperan penting dalam proliferasi, perkembangan, dan implantasi endometrium. IGF-I diekspresikan utamanya pada epitel $>$ stroma selama tahapan proliferasi, dan merupakan salah satu growth factor utama yang merupakan 'estromedins' pada

tahapan ini dari siklus. Hiperandrogen dapat mempengaruhi ekspresi IGF-1 di endometrium yang berakibat timbulnya proliferasi dan hiperplasi endometrium. Paparan androgen yang semakin lama mengakibatkan ekspresi IGF-1 semakin meningkat di endometrium dan berakibat proliferasi dan hiperplasia endometrium.

Peningkatan IGF-1 menyebabkan reseptor IGF-1 semakin meningkat. Ikatan ini mempengaruhi ekspresi BCL2/BAX. Penelitian oleh Hikmah (2008) menunjukkan bahwa rasio ekspresi BCL-2 dan BAX di endometrium semakin meningkat dan jumlah kelenjar endometrium juga semakin tinggi sesuai dengan lamanya paparan terhadap androgen pada *Rattus novergicus* strain wistar. Endometrium manusia merupakan jaringan steroid-hormone-dependent yang komponen selular dan pertumbuhan serta remodeling jaringannya merespons perubahan beberapa hormon sirkulasi pada siklus ovulasi normal.

Pada SOPK didapatkan peningkatan kadar E2 moderat yang disebabkan oleh peningkatan konversi perifer androstenedione menjadi estrone pada jaringan adipose, dan E2 bebas dan testosterone meningkat dalam sirkulasi pada hiperinsulinemia, sebagian disebabkan oleh down-regulation sex-hormone-binding globulin (SHBG) oleh insulin. Disamping itu beberapa enzim di endometrium mengalami perubahan yang mengakibatkan peningkatan kadar estrogen. Penelitian yang dilakukan oleh Leon et al.¹³ menunjukkan bahwa endometrium pada SOPK mempunyai estrogen bebas yang lebih tinggi, dikarenakan enzim steroid sulfatase (STS) yang meningkat dan penurunan aktifitas estrogen sulfotransferase (EST). Disamping itu juga didapatkan peningkatan enzim 17 β -Hydroxysteroid dehydrogenase tipe 1 (17 β -HSD1) dan penurunan enzim 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase tipe 2 (17 β -HSD2). Estrogen bebas terutama estradiol (E2) yang tinggi mempengaruhi siklus sel, yang mengontrol proliferasi sel dan juga proses reproduksi. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa rerata jumlah kelenjar endometrium pada model SOPK lebih tinggi dibanding control ($p < 0.0001$). Hal ini menunjukkan bahwa jumlah kelenjar endometrium dipengaruhi oleh jumlah ekspresi rIGF-1, sedangkan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi terjadinya hiperplasi endometrium tidak diteliti.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa didapatkan korelasi antara jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium *Rattus novergicus* model SOPK. Hasil uji korelasi ternyata ada hubungan yang bermakna ($p = 0.002$) antara jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium yang mempunyai korelasi dengan koefisien korelasi 0.533. Korelasi antar 2 variabel

tersebut dapat dikategorikan menjadi sangat kuat ($=0.75$), kuat (0.6-0.75), sedang (0.5-0.6), lemah (0.25-0.5) dan sangat lemah ($=0.25$).

Korelasi sedang terhadap hubungan antara ekspresi rIGF-1 dan jumlah kelenjar endometrium menunjukkan bahwa masih ada faktor yang mempengaruhi jumlah kelenjar endometrium. Salah satu faktor yang mempengaruhi adalah hormon estrogen. Pada SOPK respon jaringan endometrium terhadap estrogen relatif meningkat. Sedangkan hormon estrogen sendiri di lokal endometrium juga meningkat oleh karena adanya perubahan enzim yang berhubungan dengan estrogen.¹³ Estrogen bebas bila berikatan dengan reseptor akan menyebabkan peningkatan terjadinya proliferasi dan penurunan apoptosis pada endometrium sehingga menyebabkan hiperplasi endometrium. Pada penelitian ini, bila dilihat dari distribusi subyek penelitian ternyata ada subyek yang jumlah kelenjar sedikit dengan ekspresi rIGF-1 banyak (P1.1) dan sebaliknya ada subyek dengan jumlah kelenjar banyak dan ekspresi IGF-1 sedikit (P0.7, P0.8, P0.9). ini membuktikan bahwa masih ada variabel lain yang mempengaruhi endometrium yaitu hormon insulin dan estrogen.³

KESIMPULAN

Pemberian testosteron pada penderita dengan SOPK dapat meningkatkan jumlah ekspresi rIGF-1 dan kelenjar endometrium. Perlu dilakukan penelitian lanjutan seperti pemeriksaan estrone (E1), estradiol (E2), reseptor estrogen α , β (RE α , β), reseptor androgen, resistensi insulin di endometrium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Homburg R. Polycystic Ovary Syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2007; 22:261-274
2. Chang Y, Bartolucci A, Azziz R. Phenotypic Spectrum of Polycystic Ovary syndrome. Clinical and Biochemical Characterization of the Three Major Clinical Subgroups. Fertility and Sterility. 2005; 83
3. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and Predisposition to Endocrine CA. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 20:235-244
4. Hardiman P, Pillay S, Atlomo W. Polycystic Ovary Syndrome and Endometrial Carcinoma. The lancet. 2003; 361: 1810-1811
5. Porter F.T., Scott R.J. 2005. Evidence-based Care of Recurrent Miscarriage. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; 19:85-101

6. The Rotterdam ESHRE/ ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Longterm Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19:41-47
7. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary syndrome. *J Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2009.
8. Bremer AA, Miller WL. The Serine Phosphorilation Hypothesis of Polycystic Ovary syndrome: a Unifying Mechanism for Hyperandrogenemia and Insulin resistance. *Fertility and Sterility.* 2008; 89:1039-48
9. Renehan A, Frystyk J, Flyvberg A. Obesity and Cancer Risk: The Role of the Insulin-IGF axis. 2006.
10. Santoso B. Mekanisme Penebalan Dinding Folikel pada Model Sindroma Ovarium Polikistik. disertasi. 2009.
11. Speroff L, Fritz M. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Seventh Edition. 2005.
12. Alexandru O, Zaharia C, Tudoric V. IGF-1/ IGF-1R Mitogenic Pathways and Implications in GB Therapy. *Romanian Journal of Neurology.* 2008; VII:5-9
13. Leon L, Bacallo K, Gabler F. Activities of Steroid Metabolic Enzymes in Secretory Endometria from Untreated Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Steroid.* 2008; 73:88-95.