



# EPIGENETIK PADA SINDROM OVARIUM POLIKISTIK: GANGGUAN PROSES FOLIKULOGENESIS YANG MELIBATKAN GEN RESEPTOR ANDROGEN, RESEPTOR FOLLICLE- STIMULATING HORMONE DAN RESEPTOR LUTEINIZING HORMONE

Steven Arianto <sup>1)</sup>; Afifa Radhina <sup>2)</sup>; Amalia Shari <sup>3)</sup>; Insani Fitrahulil Jannah <sup>4)</sup>; Mike Permata Sari <sup>5)</sup>

- 1) steven.arianto92@gmail.com\*, Institut Kesehatan Hermina
- 2) affiradhina@gmail.com, Institut Kesehatan Hermina
- 3) amaliashari@gmail.com, Institut Kesehatan Hermina
- 4) insani.jannah12@gmail.com, Institut Kesehatan Hermina
- 5) mikepermatasari1411@gmail.com, Institut Kesehatan Hermina

\* untuk penulis korespondensi

## Abstract

*Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the hormonal disorders in women. This disorder causes dysregulation of neuroendocrine processes and disrupts the process of follicle generation (folliculogenesis). The etiology of folliculogenesis disorders in PCOS is attributed to androgen receptors, follicle-stimulating hormone (FSH) receptors, and luteinizing hormone (LH) receptors. Several scientific approaches are employed to understand the causes of folliculogenesis disorders in PCOS, one of which is epigenetics. Epigenetic factors such as DNA methylation and histone modifications are suspected to be one of the causes of Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone signal dysregulation in folliculogenesis. Luteinizing Hormone and Follicle Stimulating Hormone signals, regulated by LH receptor (LHR) and FSH receptor (FSHR), respectively, exhibit different messenger RNA (mRNA) expressions compared to normal conditions. LHR is overexpressed in the theca cells and granulosa cells, while FSHR experiences gene expression repression in granulosa cells. Hyperandrogenism mediated by androgen receptors is also regulated differently in PCOS.*

**Keywords:** Androgen, Folliculogenesis, FSH, LH, PCOS

## Abstrak

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan salah satu gangguan hormonal yang dialami oleh wanita. Gangguan ini menyebabkan disregulasi proses neuroendokrin dan mengganggu proses pembentukan folikel (folikulogenesis). Etiologi gangguan folikulogenesis pada Sindrom Ovarium Polikistik disebabkan oleh reseptor androgen, reseptor *follicle stimulating hormone* (FSH), dan reseptor *luteinizing hormone* (LH). Beberapa pendekatan ilmiah digunakan untuk memahami penyebab gangguan folikulogenesis pada Sindrom Ovarium Polikistik, salah satunya epigenetik. Faktor epigenetik seperti metilasi DNA dan modifikasi histon diduga menjadi salah satu penyebab gangguan pengaturan sinyal *luteinizing hormone* dan *follicle stimulating hormone* pada folikulogenesis. Sinyal *luteinizing hormone* dan *follicle-stimulating hormone* diatur oleh reseptor *luteinizing hormone* dan reseptor *follicle stimulating hormone* yang memiliki ekspresi *messenger RNA* (mRNA) yang berbeda dibandingkan dengan kondisi normal. Reseptor *luteinizing hormone* diekspresikan secara berlebihan pada sel teka dan sel granulosa, sedangkan reseptor *follicle stimulating hormone* mengalami represi ekspresi gen pada sel granulosa. Hiperandrogenisme yang dimediasi reseptor androgen juga diatur secara berbeda pada Sindrom Ovarium Polikistik.

**Kata kunci:** Androgen, Folikulogenesis, FSH, LH, SOPK

## PENDAHULUAN

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) adalah salah satu masalah reproduksi wanita yang disebabkan oleh ketidakseimbangan hormon. Gangguan endokrinologis tersebut menyebabkan manifestasi klinis SOPK, antara lain gangguan menstruasi (oligomenore atau amenore), pertumbuhan rambut di bagian tubuh yang biasanya tumbuh pada pria (hirsutisme), dan infertilitas (Sirmans & Pate, 2013) Prevalensi kasus SOPK di dunia sekitar 15-20%. dengan persentase wanita dengan gejala oligomenore sekitar 85% dan amenore 15%. Selain itu, 82% penderita SOPK juga diketahui memiliki produksi androgen yang tinggi (Sirmans & Pate, 2013; Xu et al., 2010).

Pada penderita SOPK umumnya terjadi anovulasi kronik yang disebabkan oleh disregulasi proses folikulogenesis. Folikulogenesis atau proses pematangan folikel dipengaruhi



oleh beberapa hormon diantaranya *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). Pasien SOPK diketahui memiliki kadar LH yang lebih tinggi dan kadar FSH yang lebih rendah bila dibandingkan dengan normal. Pada pasien SOPK juga sering ditemukan keadaan hiperinsulinemia, yang berperan penting dalam hiperandrogenisme. Produksi insulin yang berlebihan akan menstimulasi produksi androgen di ovarium dan menurunkan konsentrasi *sex hormone-binding globulin* (SHBG) di serum. Konsentrasi SHBG yang menurun berpengaruh terhadap peningkatan kadar androgen bebas dalam darah (Leo, 2016). Disregulasi hormone FSH dan LH tersebut menyebabkan terhambatnya perkembangan folikel sehingga pada ovarium banyak ditemui folikel pre-antral yang mengalami fase istirahat. Hal tersebut juga menjelaskan kadar *anti-mullerian hormone* (AMH) yang ditemukan tinggi pada pasien SOPK.

Patofisiologi dari SOPK bersifat multifaktorial dan poligenik. Sebagai suatu kelainan yang kompleks, patofisiologi SOPK melibatkan faktor lingkungan yang mampu mempengaruhi genetik. Epigenetik merupakan suatu istilah yang mengacu pada factor lingkungan yang mempengaruhi tingkat ekspresi gen tanpa adanya perubahan dalam urutan DNA. Proses epigenetik meliputi proses metilasi DNA, modifikasi protein histon dan *microRNA* (miRNA). Disregulasi sinyal FSH dan LH yang terjadi pada SOPK dicurigai akibat pengaruh epigenetik pada gen yang mengkode protein reseptor FSH (FSHR) dan reseptor LH (LHR). Selain itu, kondisi hiperandrogenisme yang ditemukan juga diduga akibat pengaruh epigenetik yang mengatur ekspresi gen reseptor androgen (X. Li & Shao, 2014).

Profil metilasi DNA pasien SOPK meliputi 7929 daerah CpG yang berbeda dan 54 perbedaan ekspresi gen antara SOPK dibandingkan dengan normal akibat hipemetilasi dan hipermetilasi. Selain itu, perbedaan level metilasi daerah CpG pada *peroxisome proliferation-activated receptor gamma 1* (PPARG1) dan promoter *nuclear corepressor 1* (NCOR1) pada sel granulosa antara kelompok SOPK dengan hiperandrogenisme dan SOPK tanpa hiperandrogenisme menunjukkan bahwa perubahan epigenetik yang diinduksi oleh hiperandrogenisme terlibat dalam disfungsi ovarium. Namun, beberapa hasil penelitian dari analisis keseluruhan genom menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Beberapa penelitian tidak menemukan adanya perbedaan tingkat metilasi DNA pada sel darah tepi antara 20 pasien SOPK dan 20 wanita normal. Sementara itu, penelitian lainnya menunjukkan adanya perbedaan metilasi DNA pada darah tepi walaupun dengan jumlah sampel yang sedikit.

Dengan memahami pengaruh epigenetik yang berpengaruh pada proses folikulogenesis pasien SOPK diharapkan mampu menjelaskan mekanisme disfungsi regulasi pada sindrom ini. Reseptor androgen, reseptor FSH dan reseptor LH diketahui berperan dalam proses folikulogenesis sehingga penting bagi peneliti untuk mengetahui lebih rinci mengenai mekanisme epigenetik pada ketiga gen tersebut guna mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang patogenesis dan tatalaksana pada pasien SOPK. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian dengan metode studi literatur untuk mengetahui mekanisme epigenetik pada gen reseptor androgen, LH, dan FSH dalam gangguan SOPK.

## METODE

Kajian literatur ini meninjau secara sistematis dan mengeksplorasi aspek epigenetik pada penyakit SOPK yang berperan dalam gangguan proses folikulogenesis, khususnya pada disregulasi hormon androgen, FSH dan LH. Seluruh kajian ilmiah yang digunakan pada artikel ini diidentifikasi melalui pencarian pada database MEDLINE, Embase, PsycINFO, Scopus, Pubmed dan Google Scholar yang mengkaji pengaruh epigenetik dalam proses folikulogenesis yang terjadi pada kasus sindrom ovarium polistik (SOPK). Kajian ilmiah yang telah didapatkan dari berbagai sumber selanjutnya dilakukan analisis dan dituangkan sebagai tulisan literatur naratif ilmiah.



## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Gangguan Folikulogenesis Pada SOPK

Amenore kronis (terhentinya menstruasi selama > 3 bulan), oligomenore (siklus menstruasi > 35 hari), dan perdarahan menstruasi berkepanjangan yang tidak menentu merupakan karakteristik yang ditemukan pada semua wanita dengan SOPK. Siklus dengan interval yang lebih panjang dari 35 hari cenderung mengalami anovulasi, dan dilaporkan dalam 50-90% dari wanita dengan SOPK. Selain itu, sekitar 40% dari wanita penderita SOPK dengan siklus menstruasi yang normal tetap memungkinkan mengalami anovulasi jika ada tanda-tanda hiperandrogenisme yang dilihat dari kadar progesteron yang rendah pada serum saat fase luteal siklus menstruasi. Gangguan menstruasi dan anovulasi berhubungan dengan peningkatan kejadian infertilitas, obesitas, hiperinsulinemia atau resistensi insulin, dan konsentrasi serum LH meningkat.

Pada pasien SOPK mengalami peningkatan pulsasi GnRH yang mengakibatkan terjadinya disregulasi folikulogenesis. Pasien SOPK memiliki konsentrasi LH serum yang meningkat dan kadar FSH yang rendah dibanding dengan wanita normal. Kadar LH yang tinggi disebabkan oleh meningkatnya pulsasi dan amplitude rangsangan GnRH. Penurunan kadar FSH merupakan efek umpan balik negatif yang diberikan dari produksi estron yang berlebih dan meningkatnya kadar inhibin B. Produksi estron yang meningkat disebabkan sintesis androstenedion yang juga berlebih, sedangkan kadar inhibin B yang tinggi dihasilkan dari folikel pre-antral. Defisiensi kadar FSH juga menyebabkan stimulasi perekrutan folikel dominan terhambat, dan sekresi LH yang tinggi merangsang terjadinya luteinisasi sel granulosa lebih dini, dan berkontribusi dalam banyaknya folikel pre-antral yang mengalami fase istirahat, menjelaskan kadar AMH yang tinggi pada SOPK (Yildizhan et al., 2016).

### Hiperandrogenisme Pada SOPK

Produksi androgen yang berlebih dalam ovarium merupakan salah satu karakteristik khusus yang dialami oleh pasien SOPK. Perbedaan aktivitas sel teka pada SOPK dan wanita normal diduga menjadi salah satu alasan adanya variasi fenotip pada SOPK. Kenaikan level LH dalam darah akibat tingginya level androgen dalam darah sehingga mengganggu poros hipotalamus-hipofisis-gonad.

Peningkatan produksi androgen pada ovarium merupakan karakteristik mendasar dari SOPK. Hal ini berdasarkan kepada aktivitas sel teka yang berlebihan dimana lebih melibatkan faktor-faktor intraovarian dibandingkan dengan faktor-faktor ekstraovarian. Peningkatan *luteinizing hormone* (LH) dan peningkatan kadar insulin muncul untuk memperkuat kelainan intrinsik dari aktivitas steroidogenesis sel theca. Penurunan kadar *follicle-stimulating hormone* (FSH) secara relatif (berhubungan dengan kadar LH) dan faktor-faktor intraovarian juga terlibat dalam peningkatan kadar androgen pada ovarium. Peningkatan produksi androgen telah dibuktikan secara genomik dan penelitian molekuler menjadi kelainan steroidogenesis pada sel teka penderita SOPK (Balen, 2004).

Hiperandrogenisme ditandai dengan adanya hirsutisme, jerawat yang parah, *seborrhea* dan *alopecia*. Wanita dengan polikistik ovarium memiliki insiden gangguan kulit yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal. Hal tersebut menunjukkan adanya stimulasi pilosebaceus oleh androgen. Secara biokimia, hiperandrogenism dinilai dari pengukuran kadar androgen bebas di serum, termasuk androstenedion (A4), testosteron (T), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) dan *free androgen index* (FAI). Androgen bebas pada serum ditemukan dalam keadaan tidak terikat pada *sex-hormone binding globulin* (SHBG). Peningkatan LH di serum merupakan fitur klasik namun tidak konsisten ditemukan pada pasien SOPK. Hal ini disebabkan oleh percepatan pulse LH dan peningkatan amplitudo dari pulse tersebut. Data terbaru menunjukkan bahwa hasil tersebut disebabkan oleh kurangnya umpan balik negatif dari progesteron. Kurangnya umpan balik dapat disebabkan oleh aktivitas



androgen yang berlebih pada sumbu hipotalamus-hipofisis pada periode peripubertal. Androgen yang berlebih dapat mengurangi sensitivitas pulse GnRH menyebabkan penghambatan steroid seks pada individu yang rentan, mengakibatkan peningkatan frekuensi denyut GnRH dan kelainan berikutnya pada sekresi gonadotropin, produksi androgen di ovarium, dan fungsi ovulasi. Hiperinsulinemia juga dapat dianggap sebagai faktor non-ovarium hiperandrogenisme dengan memperkuat pengaruh LH pada produksi steroid oleh sel interstitial theca. Secara *in vitro*, insulin langsung menstimulasi sekresi androgen di ovarium melalui sitokrom P450 C17- $\alpha$ . Disfungsi dari aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium atau adrenal, juga dapat menyebabkan hiperandrogenemia pada wanita dengan SOPK, namun hal tersebut menunjukkan bahwa penekanan terhadap aktivitas LH tidak mengubah respon 17 $\alpha$ -hidroksiprogesteron berlebihan untuk LH atau *human chorionic gonadotropin* (hCG) (Bradbury et al., 2017).

### Faktor Genetik Dalam Proses Folikulogenesis

Pencarian dalam gen yang berperan dalam SOPK terutama melibatkan beberapa hubungan atau keterkaitan dari beberapa kandidat gen. Kandidat gen tersebut mencerminkan patofisiologi dari SOPK dan mencakup gen-gen yang terlibat dalam: 1) aktivitas dan sintesis hormon steroid, 2) aktivitas dan regulasi gonadotropin, 3) metabolisme energi dan insulin, dan 4) fungsi imun. Penggunaan teknik baru seperti analisis dengan *microarray* dan NGS untuk menentukan pola global ekspresi gen mulai digunakan untuk mengidentifikasi kandidat gen yang baru untuk SOPK tanpa adanya bias pada jalur sinyal dari gen target.

Reseptor *Luteinizing Hormone* (LHR) termasuk dalam reseptor hormon glikoprotein dari subfamily *G protein coupled receptor* (GPCR), dengan banyak pengulangan asam amino leusine. Gen pengkode reseptor LH terdiri dari 11 ekson dan 10 intron. Transkripsi dari LHR mRNA dimulai pada daerah -176 bp TATA box. Aktifasi LHR melalui faktor transkripsi di daerah Sp1 dan Sp3 oleh EAR3/COUP-TFI. cDNA dari gen ini mengkode 699 asam amino. Reseptor terdiri dari dua unit fungsional yaitu: ekstraseluler hormone binding domain dan 7 module sitolasmik, yang berperan dalam transduksi sinyal melalui protein G, serta menghubungkan LH dan HCG dengan afinitas yang tinggi. LHR berperan dalam signaling gonadotropin dan menstimulasi respon intraseluler yang berperan dalam maturasi dan fungsi gonad, steroidogenesis dan gametogenesis. Pada ovarium, LH memulai perkembangan folikel primordial, dan meninisiasi terjadinya ovulasi serta pembentukan korpus luteum pada fase luteal.

Reseptor *Follicle Stimulating Hormone* (FSHR) terletak di kromosom nomer 2 lengan pendek lokus nomor 16. FSHR mengkode 695 asam amino yang berfungsi dalam perkembangan gonad dan dalam fase folikular untuk pematangan folikel primordial. Gen FSHR terdiri dari 10 ekson dan 9 intron, dengan ekson 10 yang paling besar (1.234 pb) dan terdapat bagian C-terminal ekstraseluler, transmembran dan interseluler. Aktivasi FSHR dari FSH meningkatkan cAMP intraseluler melalui Gs-adenil-siklase. Peningkatan cAMP mengaktifasi PKA, yang akan mengaktifkan berbagai faktor transkripsi seperti CREBP. FSH juga meningkatkan depolarisasi Ca<sup>2+</sup> dengan cara depolarisasi kanal Ca<sup>2+</sup>. Aktivasi FSHR dapat terjadi karena modulasi jalur PI3 Kinase, p38 MAPK, Erk dan PLA.

### Faktor Genetik yang Berpengaruh Dalam Hiperandrogenisme

Reseptor androgen (AR) merupakan anggota reseptor hormon steroid dari keluarga reseptor nuklear yang terletak pada kromosom Xq12, terdiri dari 8 ekson dan memiliki dua varian. Varian 1 terdiri dari 10661 bp dan 990 asam amino, sedangkan varian 2 terdiri dari 8112 bp dan 388 asam amino. AR tersusun menjadi tiga domain yaitu *N-terminal domain* (NTD), *DNA binding domain* (DBD) dan *ligand binding domain* (LBD). Ligan steroid androgen terutama testosteron dan dehidrotosteron (DHT) akan berikatan pada kantong *binding* ligan di LBD yang disebut *androgen binding site* (ABS), untuk menginisiasi aktivitas kaskade yang



akan menghasilkan aktivasi transkripsi gen sehingga terjadi viabilitas dan perkembangan sel (Kevenaar et al., 2009; March et al., 2010).

Reseptor androgen mengandung daerah poliglutamin pada daerah transaktivasi N-terminal yang dapat memodulasi kemampuan reseptor untuk meningkatkan aktivitas transkripsi walaupun secara *in viro*. Daerah ini dikode oleh pengulangan CAG pada ekson 1 gen AR. Kebanyakan penelitian yang menentukan peran dari AR pada SOPK lebih fokus ke polimorfisme pengulangan CAG tersebut. Polimorfisme pengulangan CAG pada gen AR dapat mempengaruhi transaktivasi. Semakin pendek ukuran pengulangan CAG, maka akan semakin kuat aktivitas androgenik gen AR. Studi yang dilakukan oleh Hickey menunjukkan bahwa pola metilasi diferensial dari daerah pengulangan CAG mempengaruhi proses penyakit menuju SOPK. Penelitian lain menunjukkan bahwa polimorfisme pengulangan CAG gen AR bukan merupakan faktor resiko utama pada SOPK (Hickey, 2006). Selain polimorfisme pada daerah pengulangan CAG, beberapa penelitian juga menentukan ekspresi dari mRNA gen AR pada penderita SOPK. Penelitian terdahulu lainnya juga telah mendemostrasikan bahwa ekspresi mRNA gen AR lebih tinggi pada wanita dengan PCOS dibandingkan dengan wanita normal (Wang et al., 2014).

### **Pengaruh Epigenetik Dalam Folikulogenesis**

Perbedaan fenotip-genotip yang muncul dalam suatu organisasi makhluk hidup multiseluler disebabkan oleh suatu mekanisme yang menetapkan sekelompok gen menjadi aktif pada sel-sel tertentu sementara sekelompok gen lainnya inaktif. Salah satu mekanisme yang mengatur regulasi genetik yaitu epigenetik. Epigenetik merupakan suatu perubahan pada ekspresi gen tanpa menyebabkan perubahan sekuen DNA gen tersebut, tetapi dapat diturunkan pada secara mitosis. Mekanisme epigenetik mencakup metilasi DNA, modifikasi histon dan perubahan lain pada struktur kromosom bersama dengan regulasi transkripsi dan pasca transkripsi oleh RNAs *noncoding*.

Metilasi DNA merupakan salah satu proses epigenetik yang paling dipahami, mudah diukur dan dapat dianalisis dalam menginvestigasi gangguan molekuler yang dimediasi oleh interaksi genetik dan lingkungan. Metilasi DNA melibatkan enzim DNA metil-transferase (DNMT) yang bertanggung jawab menambahkan gugus metil. Istilah epigenetik digunakan untuk menunjukkan metilasi yang dapat mengubah isi informasi DNA tanpa mengubah urutan dari nukleotida primer, oleh karena itu metilasi DNA tidak menyebabkan perubahan pada struktur atau fungsi suatu gen, tetapi menentukan apakah gen tersebut diekspresikan atau tidak (S. Li et al., 2016).

Proses metilasi DNA dimulai dengan pengaruh enzim DNMT3a dan DNMT 3b yang mengenali daerah pulau CpG di promoter, kemudian melakukan metilasi *de novo* (Clark et al., 2006). Pada saat replikasi DNA daerah metilasi dipertahankan oleh mekanisme enzim DNMT1 yang spesifik. Dapat terjadi dua mekanisme metilasi DNA yaitu hipometilasi dan hipermetilasi. Beberapa hipotesis terkait SOPK sudah banyak dikemukakan, seperti hipersekresi androgen dapat diakibatkan oleh interaksi antara genetik dan lingkungan. Pemrograman ulang epigenetik yang tepat telah diidentifikasi berkontribusi untuk suatu penyakit yang umum dengan *fetal origin* seperti diabetes tipe 2 dan kanker prostat, menunjukkan juga dapat berkontribusi terhadap SOPK, mengingat bahwa SOPK adalah penyakit yang umum dengan kelainan reproduksi dan metabolik (Xu et al., 2010). Perubahan epigenetik juga telah diamati sebagai inaktivasi nonrandom kromosom X pada wanita dengan SOPK, membuktikan bahwa epigenetik dapat memodulasi efek gen reseptor androgen yang terletak di kromosom X.

Mekanisme epigenetik pada reseptor androgen pasien SOPK adalah hipermetilasi pada daerah promoter gen AR dibandingkan dengan normal. Terjadi kenaikan metilasi sebesar 13.01% diikuti dengan kenaikan kadar hormon androgen dalam darah. Kondisi hipermetilasi pada daerah promoter mengakibatkan faktor transkripsi tidak dapat menempel dan transkripsi



tidak berjalan sehingga ekspresi mRNA akan menurun. Hipermetilasi pada promotor gen AR mengakibatkan rendahnya mRNA yang berdampak pada sedikitnya hormon testosteron yang dapat berikatan dengan reseptor sehingga kadar hormon bebas dalam darah meningkat menyebabkan hiperandrogenisme (Qu et al., 2012; Yu et al., 2015). Androgen yang berlebih dapat mengurangi sensitivitas GnRH *pulse* menyebabkan penghambatan steroid seks pada individu yang rentan, mengakibatkan peningkatan frekuensi denyut GnRH dan kelainan berikutnya pada sekresi gonadotropin, produksi androgen di ovarium, dan fungsi ovulasi (Qu et al., 2012; Xu et al., 2010).

Interaksi LH/choriogonadotropin receptor (LHCGR) (lokus 2p16.3) dan ligand nya, LH, memiliki peran penting dalam disregulasi proses folikulogenesis SOPK. Hipometilasi pada LHCGR terdeteksi pada 6 daerah CpG (-174, -148, -141, -139, -116, dan -111) dengan dua daerah yang konstan mengalami hipometilasi di CpG -174 dan -111 (Nestler & Jakubowicz, 1997). Hasil yang sama ditunjukkan pada sel granulosa SOPK yang mengalami hipometilasi pada situs CpG -174, -148, -61, -43, -8, +10, +17 dan +20 dibandingkan normal. CpG -61 diketahui bertanggung jawab terhadap faktor transkripsi Sp1 dan Sp3 di LHCGR. Transkripsi LHCGR di sel teka dan sel granulosa yang tinggi berhubungan dengan hipersensitifitas LH, sehingga menyebabkan tingginya kadar LH dan pulsasi serta amplitudo LH (Shen et al., 2013).

Folikel pada pasien SOPK lebih responsif terhadap interaksi antara LHCGR dan LH saat folikulogenesis menyebabkan luteinisasi folikel pre-antral yang tidak dominan (Kevenaar et al., 2009). LH yang tinggi juga menyebabkan banyaknya jumlah folikel pre-antral yang tertahan pada fase istirahat (X. Li & Shao, 2014). Reseptor FSH (FSHR) berperan penting dalam proses folikulogenesis. Pada pasien SOPK, FSHR mengalami hipermetilasi yang mengakibatkan hipergonadotropik hipogonadism sehingga berpengaruh terhadap stimulasi ovarium berlebih pada bidang teknologi reproduksi berbantu (Caglar et al., 2013).

## PENUTUP

### Simpulan

Sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan salah satu kelainan endokrin pada wanita usia reproduksi yang ditandai dengan oligo-anovulasi atau anovulasi kronik, hiperandrogenisme, dan morfologi ovarium polikistik. Anovulasi pada SOPK dipengaruhi oleh sintesis hormon yang berperan dalam proses folikulogenesis, yaitu LH, FSH dan androgen. Peristiwa epigenetik menjadi salah satu penyebab variasi fenotip yang ditemukan pada SOPK, selain karena genetik dan metabolomik adalah epigenetik. Faktor epigenetik yang berperan dalam folikulogenesis meliputi metilasi DNA pada AR, FSHR, dan LHR. Terjadinya hipo/hipermetilasi pada daerah CpG promotor gen tersebut menyebabkan rendah atau tingginya ekspresi mRNA yang berpengaruh terhadap hormon dalam darah. Anovulasi pada SOPK terjadi karena AR yang mengalami hipermetilasi yang menyebabkan terganggunya produksi hormon steroid oleh gagalnya proses aromatisasi androstenedion. Hipermetilasi pada FSHR dan hipometilasi LHR menyebabkan stimulasi perekrutan folikel dominan terhambat, dan sekresi LH yang tinggi merangsang terjadinya luteinisasi sel granulosa lebih dini, dan berkontribusi dalam banyaknya folikel antral yang mengalami atresia. Akibatnya sulit didapatkan folikel dominan dan ovulasi sulit atau bahkan tidak terjadi. Mekanisme epigenetik pada SOPK diharapkan mampu menjawab variasi fenotip yang ada pada populasi dan membantu memberikan tatalaksana yang lebih baik terhadap pasien.

### Saran

Dilakukan penelitian secara pra-klinis pada pemeriksaan epigenetik pada SOPK dengan menggunakan subjek dari penderita SOPK.



## DAFTAR PUSTAKA

- Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. In *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (Vol. 18, Issue 5 SPEC. ISS., pp. 685–706). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.004>
- Bradbury, R. A., Lee, P., & Smith, H. C. (2017). Elevated anti-Mullerian hormone in lean women may not indicate polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 57(5), 552–557. <https://doi.org/10.1111/ajo.12647>
- Caglar, G. S., Kahyaoglu, I., Pabuccu, R., Demirtas, S., & Seker, R. (2013). Anti-Mullerian hormone and insulin resistance in classic phenotype lean PCOS. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(4), 905–910. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2833-9>
- Clark, S. J., Statham, A., Stirzaker, C., Molloy, P. L., & Frommer, M. (2006). DNA methylation: Bisulphite modification and analysis. *Nature Protocols*, 1(5), 2353–2364. <https://doi.org/10.1038/nprot.2006.324>
- Hickey, T. E. (n.d.). *Androgen Receptor Mediated Activity In The Ovary: Implications For Polycystic Ovary Syndrome*.
- Kevenaar, M. E., Themmen, A. P. N., van Kerkwijk, A. J., Valkenburg, O., Uitterlinden, A. G., de Jong, F. H., Laven, J. S. E., & Visser, J. A. (2009). Variants in the ACVR1 gene are associated with AMH levels in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 24(1), 241–249. <https://doi.org/10.1093/humrep/den353>
- Li, S., Zhu, D., Duan, H., & Tan, Q. (2016). The epigenomics of polycystic ovarian syndrome: from pathogenesis to clinical manifestations. In *Gynecological Endocrinology* (Vol. 32, Issue 12, pp. 942–946). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1203409>
- Li, X., & Shao, R. (2014). Perspective PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. In *Am J Cancer Res* (Vol. 4, Issue 1). [www.ajcr.us/ISSN:2156-6976/ajcr0000238](http://www.ajcr.us/ISSN:2156-6976/ajcr0000238)
- March, W. A., Moore, V. M., Willson, K. J., Phillips, D. I. W., Norman, R. J., & Davies, M. J. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 25(2), 544–551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>
- Nestler, J. E., & Jakubowicz, D. J. (1997). Lean Women with Polycystic Ovary Syndrome Respond to Insulin Reduction with Decreases in Ovarian P450c17 Activity and Serum Androgens\*. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Printed* (Vol. 82, Issue 12). <https://academic.oup.com/jcem/article/82/12/4075/2865999>
- Qu, F., Wang, F. F., Yin, R., Ding, G. L., El-prince, M., Gao, Q., Shi, B. W., Pan, H. H., Huang, Y. T., Jin, M., Leung, P. K., Sheng, J. Z., & Huang, H. F. (2012). A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: Hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *Journal of Molecular Medicine*, 90(8), 911–923. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4>
- Shen, H. ran, Qiu, L. hua, Zhang, Z. qing, Qin, Y. yuan, Cao, C., & Di, W. (2013). Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS ONE*, 8(5). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064801>
- Sirmans, S. M., & Pate, K. A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*, 6(1), 1–13. <https://doi.org/10.2147/clep.s37559>



- Wang, X.-X., Wei, J.-Z., Jiao, J., Jiang, S.-Y., Yu, D.-H., & Li, D. (2014). Oncotarget 6603 [www.impactjournals.com/oncotarget](http://www.impactjournals.com/oncotarget) Genome-wide DNA methylation and gene expression patterns provide insight into polycystic ovary syndrome development. In *Oncotarget* (Vol. 5, Issue 16). [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- Xu, N., Azziz, R., & Goodarzi, M. O. (2010). Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertility and Sterility*, 94(2). <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.020>
- Yildizhan, B., Anik Ilhan, G., & Pekin, T. (2016). The impact of insulin resistance on clinical, hormonal and metabolic parameters in lean women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(7), 893–896. <https://doi.org/10.3109/01443615.2016.1168376>
- Yu, Y. Y., Sun, C. X., Liu, Y. K., Li, Y., Wang, L., & Zhang, W. (2015). Genome-wide screen of ovary-specific DNA methylation in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 104(1), 145-153.e6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.005>