

Hubungan antara Resistensi Insulin dan Kadar Hepsidin (Regulator Zat Besi) Terhadap Fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK)

Brilian Putra, Nusratuddin Abdullah, Fatmawaty Madya, St. Nur Asni
Andi Mardiah Tahir, Lenny Lisal

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin,
Indonesia

*Korespondensi: Brilian Putra, Email : briliansputra@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara Resistensi Insulin dan kadar hepsidin serum terhadap fenotipe Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK). Resistensi insulin dan hiperinsulinisme yang terjadi pada SOPK dapat meningkatkan eritropoiesis, yang dapat menyebabkan penurunan regulasi ekspresi hepsidin

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dan dilakukan di beberapa rumah sakit pendidikan di Makassar, Indonesia. Kami memasukkan pasien yang didiagnosis dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) berusia 18-40 tahun. Resistensi Insulin diperiksa menggunakan metode HOMA-IR dan kadar hepsidin diperiksa menggunakan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) pada semua subjek yang memenuhi syarat. Hasil yang diperoleh selanjutnya dianalisis secara statistik.

Hasil: Sebanyak 52 pasien SOPK dilibatkan dalam penelitian ini, 40 pasien dengan resistensi insulin dan 12 pasien tanpa resistensi insulin. Setelah memeriksa kadar hepsidin serum, kami tidak menemukan perbedaan resistensi insulin diantara keempat fenotipe SOPK ($p>0,05$), namun terdapat perbedaan kadar hepsidin SOPK fenotipe A dengan fenotipe C ($p<0,05$). Kami juga menemukan korelasi negatif sedang antara kadar hepsidin serum dengan *homeostatic model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) ($r=-0,419$; $p<0,05$).

Kesimpulan : Terdapat hubungan yaitu semakin tinggi resistensi insulin, semakin rendah kadar hepsidin serum. Dan tidak terdapat perbedaan resistensi insulin pada SOPK diantara keempat fenotipe namun terdapat perbedaan kadar hepsidin serum yang lebih tinggi pada SOPK fenotipe A dibanding SOPK fenotipe C

Kata Kunci : sindrom ovarium polikistik, hepsidin, resistensi insulin.

Correlation between Insulin Resistance and Hepsidin Levels (Iron Regulator) and Polycystic Ovarian Syndrome Phenotype

Abstract

Objective: The goal of this study was to know the relationship between Insulin Resistance and serum hepcidin levels on Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) phenotype. Insulin Resistance and hyperinsulinism in PCOS promote erythropoiesis which can result in downregulation of hepcidin expression

Methods: This study uses a cross sectional and was conducted at several educational hospitals in Makassar, Indonesia. We included patients diagnosed with polycystic ovarian syndrome (PCOS) aged 18-40 years. Insulin resistance was checked using the HOMA-IR method and hepcidin levels were checked using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method on all subjects meeting the requirement. The results obtained will then be analyzed statistically.

Results: 52 PCOS patients are included in this study, 40 patients with insulin resistance and 12 ones without insulin resistance. After examining the serum hepcidin level, we did not find a difference in insulin resistance among the four PCOS phenotypes ($p>0.05$), however there is PCOS level difference of phenotype A and phenotype C ($p<0.05$). We observed as well medium negative correlation between serum hepcidin level and the homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) ($r=-0.419$; $p<0.05$).

Conclusions: Correlation is found where the higher the insulin resistance, the lower the hepcidin serum level. Also no difference is observed in insulin resistance of PCOS among the four phenotypes, however serum hepcidin level difference is indicated higher on PCOS phenotype A compared to that of PCOS phenotype C.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, hepcidin, insulin resistance

Pendahuluan

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan sindrom kelainan endokrin dan metabolik pada perempuan yang menyebabkan adanya gangguan siklus menstruasi, hirsutisme, akne, dan obesitas; dan merupakan gangguan endokrin paling umum perempuan usia reproduktif. Menurut kriteria Rotterdam dan *Androgen Excess Polycystic Ovary Syndrome Society* (AE-PCOS Society) terdapat 4 fenotipe klinis PCOS, yaitu tipe A (Gangguan Ovulasi, hiperandrogenisme, dan gambaran PCO), tipe B (hiperandrogenisme dan Gangguan Ovulasi), tipe C (Gangguan Ovulasi dan gambaran PCO), serta tipe D (Hiperandrogenisme dan gambaran PCO).¹⁻⁵

Prevalensi resistensi insulin pada penderita SOPK berkisar antar 50-80%, resistensi Insulin yang menyebabkan hiperinsulinemia kompensata memegang peranan penting dalam patogenesis SOPK pada perannya dalam menyebabkan hiperandrogenisme yang memiliki efek pada kelenjar pituitari, ovarium, hepar dan adrenal. Insulin akan mengaktifasi jalur fosforilasi serin yang dapat meningkatkan aktivitas P450c17 pada ovarium dan adrenal yang akan menstimulasi sintesis androgen, yaitu tingginya kadar androgen akan mengganggu sistem aromatase di dalam sel granulosa sehingga memicu terjadinya atresia folikel lebih dini. Demikian pula, insulin meningkatkan sekresi androgen ginjal sebagai respon terhadap stimulasi hormon adrenokortikotropik, menurunkan kadar serum protein pengikat hormon seks / *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), dan kemudian meningkatkan konsentrasi androgen bebas. Pada hepar hiperinsulinemia akan menghambat sekresi hepar dalam menghasilkan *Insulin like Growth Factor Binding Protein-I* (IGFBP-I) dan meningkatkan *Insulin like Growth Factor-I* (IGF-I). Hepsidin merupakan hormon regulator kadar zat besi, nama hepsidin

berasal dari kata hep yang berarti tempat sintesis di hepatosit dan cidin yang berarti mempunyai aktivitas anti mikroba. Gen yang mengkode hepsidin (dikenal sebagai HAMP, lokasi pada kromosom 19q13) diekspresikan di hati, jantung, paru, otak, tulang belakang, usus, lambung, pankreas, otot rangka, testis, makrofag dan sel adiposit besi dalam tubuh. Produksi hepsidin menurun pada kasus kekurangan zat besi; umpan balik antara besi dan hepsidin dipengaruhi oleh konsentrasi fisiologis yang sesuai dari zat besi dalam plasma, hepsidin meningkat selama peradangan dan / atau infeksi. Hal ini dapat menyebabkan disregulasi zat besi dengan hipoferemia dan anemia yang berhubungan dengan penyakit inflamasi.¹⁻⁵ Pada SOPK terjadi resistensi insulin, peningkatan insulin yang abnormal (hiperinsulinemia), merupakan gangguan klinis yang paling sering ditemui pada wanita SOPK obesitas dan non-obesitas, resistensi insulin dikaitkan dengan kelebihan zat besi yang dikaitkan dengan kadar hepsidin, yang merupakan peptide yang memiliki peran menghambat transportasi besi ke dalam plasma dengan cara mengikat ferroportin pengekspor besi seluler. Beberapa literatur mengatakan bahwa sirkulasi hepsidin rendah pada pasien SOPK. Hal ini dikaitkan melalui berbagai mekanisme, seperti melalui mekanisme resistensi insulin, metabolisme zat besi dan kelebihan hormon androgen,

Resistensi insulin dan hiperinsulinisme dapat meningkatkan eritropoiesis, yang menyebabkan penurunan regulasi ekspresi hepsidin dengan tujuan akhir meningkatkan penyerapan zat besi. Penelitian pada wanita dengan hiperandrogenisme menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum hepsidin dan kadar testosteron bebas yang bersirkulasi.¹⁻⁵

Kelebihan insulin akan diikat oleh IGF-I yang bekerja pada sel teka untuk meningkatkan kadar LH. Selain resistensi insulin, hepsidin juga dikatakan memiliki

peranan terhadap patogenesis SOPK, resistensi insulin juga turut berperan dalam sintesis hepsidin yang merupakan hormon regulator kadar zat besi dalam tubuh, dan memiliki efek bakterisidal. Hepsidin disintesis dalam jumlah yang besar di dalam hepatosit oleh gen *Hepcidin Antimicrobial Peptide* (HAMP) yang memberikan kode untuk prekursor hepsidin. Aktivitas hepsidin bergantung pada kemampuannya untuk berikatan dengan ferroportin (FPN1), yang akan menyebabkan internalisasi dan degradasi dalam endolisosom sehingga membuat zat besi dapat ditranspor melalui ferroportin, dengan cara ini hepsidin mengatur homeostasis zat besi dalam tubuh. Pada SOPK terbukti bahwa cadangan serum besi dalam tubuh meningkat. Beberapa literatur mengatakan bahwa sirkulasi hepsidin rendah pada pasien SOPK. Hal ini dikaitkan melalui berbagai mekanisme, seperti melalui mekanisme resistensi insulin, metabolisme zat besi dan kelebihan hormon androgen.

Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan absorpsi zat besi yang diduga mempengaruhi ekspresi mRNA hepsidin pada hepar dan menyebabkan kegagalan dalam sintesis prohepsidin, resistensi insulin juga akan meningkatkan eritropoiesis sehingga terjadi penurunan regulasi ekspresi hepsidin, sedangkan hiperandrogen menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum hepsidin dengan kadar testosteron bebas yang bersirkulasi.⁶⁻⁹

Belum banyak penelitian yang membahas mengenai hubungan antara keterkaitan resistensi insulin dan hepsidin terhadap fenotipe SOPK, apakah berpengaruh pada satu fenotipe ataukah tidak. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mencari keterkaitan antara resistensi insulin dan serum hepsidin terkait sindrom ovarium polikistik.

Metode

Penelitian analitik dengan desain *cross-sectional*, dengan populasi adalah semua

pasien dengan diagnosis SOPK di Rumah Sakit Pendidikan Makassar, Sulawesi Selatan, dikumpulkan dengan metode *consecutive sampling*. Kriteria inklusi : perempuan berusia 18-40 tahun dan terdiagnosis SOPK menurut kriteria Rotterdam, sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah : hamil atau dalam keadaan menyusui, pasien yang memiliki riwayat penyakit endokrin, kondisi medis yang mempengaruhi resistensi insulin dan kadar hepsidin seperti anemia, sepsis, dan diabetes mellitus, gangguan fungsi ginjal dan hepar, berada dalam terapi pengobatan yang mempengaruhi sensitivitas insulin dan fungsi reproduksi selama ≤ 3 bulan pengamatan, yakni klomifen sitrat, insulin sensitizer (metformin & 7 tiazolidindion), aromatase inhibitor, glukokortikoid, *Gonadotropin-releasing hormon agonist* (GnRHa), Pil Kontrasepsi Oral, Antiandrogen (spironolakton, cyproterone acetate (CPA), flutamid). Data kuesioner dikumpulkan kemudian dilakukan pemeriksaan kadar Hepsidin dengan metode ELISA dan HOMA IR pada pasien yang telah puasa 8-10 jam di laboratorium Prodia.

Hasil

Diperoleh 52 orang subjek penelitian yang terdiagnosis sindrom ovarium polikistik, 1 subjek dilakukan pemeriksaan darah ulang karena darah pertama yang diperiksa mengalami lisis. Dari 52 subjek penelitian terdiri dari 40 subjek dengan resistensi insulin dan 12 orang tanpa resistensi insulin, kemudian seluruh subjek dilakukan pemeriksaan kadar hepsidin dengan metode ELISA

Berdasarkan tabel 1 distribusi fenotipe terbanyak pada penelitian ini yaitu pada fenotipe A sebanyak 27 subjek penelitian, yang kedua pada fenotipe C yaitu sebanyak 12 subjek, kemudian pada fenotipe D yaitu sebanyak 11 subjek dan subjek penelitian dengan fenotipe yang paling sedikit yaitu

Tabel 1 Perbedaan Karakteristik Subjek Penelitian Menurut Status Resistensi Insulin

		HOMA-IR		n(%)	p
		Tidak Resistensi Insulin (< 2) n(%)	Resisten Insulin (≥2) n(%)		
Usia	< 30 tahun	6 (26,1%)	17 (73,9%)	23 (100%)	0,899
	> 30 tahun	6 (20,7%)	23 (79,3%)	29 (100%)	
Menstruasi	Teratur	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11 (100%)	1,000
	Tidak Teratur	10 (24,4%)	31 (75,6%)	41 (100%)	
Hirsutisme	Ya	10 (25%)	30 (75%)	40 (100%)	0,709
	Tidak	2 (16,7%)	10 (83,3%)	12 (100%)	
Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG)	Ringan	12 (24,5%)	37 (75,5%)	49 (100%)	1,000
	Sedang	0	3 (100%)	3 (100%)	
	Normal	4 (40,0%)	6 (60,0%)	10 (100%)	
IMT	Overweight	3 (16,7%)	15 (83,3%)	18 (100%)	0,350
	Obese	5 (20,8%)	19 (79,2%)	24 (100%)	
Merokok	Ya	0	4 (100%)	4 (100%)	0,562
	Tidak	12 (25,0%)	36 (75,0%)	48 (100%)	
USG	SOPK	12 (24,0%)	38 (76,0%)	50 (100%)	1,000
	Non SOPK	0	2 (100,0%)	2 (100%)	
	Normal	8 (25,8%)	23 (74,2%)	31 (100%)	
Hepsidin	Tidak Normal	4 (19,0%)	17 (81,0%)	21 (100%)	0,741
	A	8 (29,6%)	19 (70,4%)	27 (100%)	
Fenotipe	B	0	2 (100,0%)	2 (100%)	0,642
	C	2 (16,7%)	10 (83,3%)	12 (100%)	
	D	2 (18,2%)	9 (81,8%)	11 (100%)	

Uji Chi Square p<0,05

pada fenotipe B sebanyak 2 subjek penelitian. Persentase resistensi berdasarkan fenotipe yang terbanyak pada tipe A yaitu 27 subjek dengan 19 subjek (70,4%) resistensi insulin, dan 8 tanpa resistensi insulin (29,6%), yang kedua pada fenotipe A, sebanyak 12 subjek dengan 10 resistensi insulin (83,3%) dan 2 tanpa resistensi insulin (16,7%), yang ketiga pada fenotipe D, sebanyak 11 subjek dengan 9 resistensi insulin (81,8%) dan 2 tanpa resistensi insulin (18,2%). Pada fenotipe B kedua subjek resistensi insulin. Uji statistik dengan chi square menunjukkan hasil yang tidak signifikan. (p=0,642).

Berdasarkan tabel 2 dari 41 subjek yang memiliki siklus menstruasi yang tidak teratur, 26 diantaranya (63,4%) memiliki kadar hepsidin yang normal dan 15 dengan kadar hepsidin yang tinggi (36,6%), sedangkan dari 11 subjek penelitian yang memiliki siklus menstruasi yang teratur, 6 di antaranya (54,5%) memiliki kadar hepsidin dalam darah yang tinggi, sedangkan 5 memiliki kadar hepsidin yang normal (45,5%). Hasil statistik menunjukkan hasil yang signifikan yaitu dengan nilai p=0,048, yang berarti bahwa terdapat hubungan antara pola menstruasi dengan kadar hepsidin darah

Pada tabel 3 yaitu gambaran skor HOMA-IR berdasarkan fenotipe SOPK, menunjukkan mean HOMA-IR tertinggi yaitu pada kelompok fenotipe C dengan nilai HOMA-IR minimum 0,80 dan maximum 48,90, yang kedua yaitu pada fenotipe D dengan nilai mean 13,94, HOMA-IR minimum 1,50 dan maximum 46,90. Pada fenotipe A yang merupakan subjek terbanyak pada penelitian ini, rerata mean HOMA-IR yaitu 6,21 dengan nilai minimum 0,50 dan maximum 22,10, sedangkan pada fenotipe B mean 2,90, nilai HOMA-IR minimum 0,50 dan maximum 22,10. Uji statistik dilakukan dengan uji Kruskal Wallis karena distribusi data yang tidak normal, dan didapatkan hasil $p=0,157$, yang berarti bahwa resistensi insulin tidak memiliki pengaruh terhadap fenotipe SOPK baik itu A,B,C,dan D.

Tabel 4 menunjukkan perbandingan kadar rerata hepsidin diantara Fenotipe SOPK, rerata hepsidin yang tertinggi pada

Fenotipe A, yaitu 40,28, yang kedua pada pada Fenotipe B yaitu 39,78, rerata ketiga yaitu pada Fenotipe D, yaitu 25,58 dan rerata terendah pada Fenotipe C, yaitu 18,95. Uji statistik menunjukkan hasil yang signifikan, $p=0,027$, yang berarti bahwa terdapat perbedaan rerata yang signifikan diantara keempat Fenotipe SOPK. Uji lanjutan tabel 4 untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan rerata dengan menggunakan uji Mann Whitney (Post Hoc). Hasil yang signifikan diperoleh pada Fenotipe A yang dibandingkan dengan Fenotipe C dengan perbedaan mean 21,33 dan nilai $p=0,009$

Pada tabel 5 dilakukan uji korelasi Spearman karena distribusi data yang tidak normal dari hasil uji Kolmogorov Smirnov menunjukkan nilai $p<0,05$. Hasil uji korelasi menunjukkan hasil yang signifikan dengan $p=0,002$, dan nilai $r=-0,419$, (korelasi sedang) yang berarti bahwa terdapat korelasi negatif

Tabel 2 Perbedaan Karakteristik Subjek Penelitian Menurut Status Hepsidin

Variabel	Normal n(%)	Hepsidin		Jumlah	p
		Normal n(%)	Tidak Normal n(%)		
Usia	< 30 tahun	12 (52,2%)	11 (47,8%)	23 (100%)	0,491
	> 30 tahun	19 (65,5%)	10 (34,5%)	29 (100%)	
Menstruasi	Teratur	5 (45,5%)	6 (54,5%)	11 (100%)	0,048
	Tidak Teratur	26 (63,4%)	15 (36,6%)	41 (100%)	
Hirsutisme	Ya	22 (55%)	18 (45%)	40 (100%)	0,318
	Tidak	9 (75%)	3 (25%)	12 (100%)	
Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi (mFG)	Ringan	19 (51,4%)	18 (48,6%)	37 (100%)	0,238
	Sedang	3 (100%)	0	3 (100%)	
IMT	Normal	6 (60%)	4 (40%)	10 (100%)	0,983
	Overweight	11 (61,1%)	7 (38,9%)	18 (100%)	
	Obese	14 (58,3%)	10 (41,7%)	24 (100%)	
USG	SOPK	29 (58%)	21 (42%)	50 (100%)	0,509
	Non SOPK	2 (100%)	0	2 (100%)	
Merokok	Ya	4 (100%)	0	4 (100%)	0,138
	Tidak	27 (56,2%)	21 (43,8%)	48 (100%)	

Uji Chi Square $p<0,05$

Tabel 3 Perbandingan Skor HOMA-IR Berdasarkan Jenis Fenotipe SOPK

Fenotipe	HOMA-IR			p
	Mean (.s.d)	Minimum	Maximum	
A	6,21 (6,28)	0,50	22,10	0.157**
B	2,90 (0,85)	2,30	3,50	
C	19,89 (19,62)	0,80	48,90	
D	13,94(16,05)	1,50	46,90	

** Uji Kruskal Wallis p<0,05

Tabel 4 Perbandingan Kadar Hepsidin Berdasarkan Jenis Fenotipe SOP

Fenotipe	Hepsidin			p
	Mean (.s.d)	Minimum	Maximum	
A	40,28 (23,88)	11,78	70,00	0.027*
B	39,78 (2,18)	38,24	41,33	
C	18,95 (14,34)	2,93	49,54	
D	25,58 (21,51)	0,12	65,89	

*Uji Kruskal Wallis p< 0,05

antara kadar HOMA-IR dan Hepsidin, semakin tinggi kadar resistensi insulin, semakin rendah kadar hepsidin dalam darah.

Tabel 5 Analisis Korelasi antara kadar Hepsidin dengan resistensi insulin (HOMA-IR)

Variabel	Nilai r	Nilai p
Hepsidin	-0,419	0,002*
HOMA-IR		

*Uji Korelasi Spearman p<0,05

Pembahasan

Resistensi insulin ditemukan pada 50%-80% perempuan dengan SOPK, terjadi peningkatan insulin yang abnormal (hiperinsulinemia). Tidak terdapat perbedaan karakteristik usia, menstruasi, hirsutism, skor mFG, IMT, riwayat merokok, hasil USG, kadar hepsidin dan fenotipe SOPK pada subjek penelitian resistensi insulin dan tanpa resistensi insulin, namun didapatkan perbedaan yang signifikan pada karakteristik

menstruasi subjek penelitian kadar hepsidin normal dan kadar hepsidin tidak normal, hal ini disebabkan pada wanita dengan gangguan menstruasi kronik (oligomenorea atau amenorea) terjadi penimbunan zat besi, penimbunan tersebut mempengaruhi kadar hepsidin serum yang berfungsi meregulasi zat besi di dalam tubuh.^{1,10,11}

Pada Perbandingan skor HOMA-IR berdasarkan jenis Fenotipe SOPK, tidak didapatkan perbedaan bermakna skor HOMA-IR pada keempat fenotipe SOPK. Mean HOMA-IR tertinggi didapatkan pada fenotipe C (19,89), diikuti oleh fenotipe D (13,94), fenotipe A (6,21) dan fenotipe B (2,90). Perempuan SOPK dengan kelainan metabolik dalam hal ini resistensi insulin yang menonjol adalah mereka dengan hiperandrogenisme dan anovulasi kronis, tidak tergantung pada ada atau tidaknya ovarium polikistik (Fenotipe A dan fenotipe B). Fenotipe Rotterdam lainnya, yaitu ovarium polikistik dan hiperandrogenisme tanpa gangguan pola menstruasi (fenotipe D) dan fenotipe ovarium polikistik tanpa hiperandrogenisme namun dengan gangguan pola menstruasi (fenotipe C), memiliki disfungsi metabolik yang lebih ringan atau

bahkan normal secara metabolik.¹²

Namun pada penelitian ini didapatkan mean HOMA-IR tertinggi pada fenotipe C, hal ini mungkin disebabkan penentuan hiperandrogenisme pada penelitian ini bukan menggunakan pemeriksaan laboratorium namun dengan penilaian klinis menggunakan skor mFG dalam menentukan standar hirsutisme. 13–16

Pada Perbandingan kadar Hepsidin berdasarkan jenis Fenotipe SOPK, didapatkan mean hepsidin tertinggi pada fenotipe A (40,28) diikuti oleh fenotipe B (38,78), fenotipe D (25,58) dan fenotipe C (18,95) didapatkan perbedaan kadar hepsidin yang bermakna diantara fenotipe A dan fenotipe C. Pembentukan hepsidin di hepar dipengaruhi oleh kadar insulin, Resistensi insulin dan hiperinsulinisme dapat meningkatkan eritropoiesis, yang menyebabkan penurunan regulasi ekspresi hepsidin dengan tujuan akhir meningkatkan penyerapan zat besi. Penelitian pada wanita dengan hiperandrogenisme menunjukkan adanya korelasi negatif antara serum hepsidin yang bersirkulasi.⁷ Pada penelitian ini didapatkan resistensi insulin yang tinggi (HOMA-IR tinggi) pada fenotipe C (19,89) yang menyebabkan kadar hepsidin rendah pada fenotipe C, dan didapatkan resistensi insulin yang rendah (HOMA-IR rendah) pada fenotipe A (6,21) yang menyebabkan kadar hepsidin yang tinggi pada fenotipe A.^{7,12,17,18}

Pada Analisis Korelasi antara kadar Hepsidin dengan resistensi insulin (HOMA-IR) ditemukan korelasi negatif yang signifikan ($p=0,002$ dan $r=-0,419$) antara hepsidin dengan HOMA-IR, yang berarti bahwa semakin tinggi kadar hepsidin dalam darah maka semakin rendah kadar HOMA-IR, demikian juga sebaliknya semakin tinggi resistensi insulin pasien SOPK yang diperiksa dengan HOMA-IR, maka semakin rendah kadar hepsidin darah, nilai $r=-0,419$ menunjukkan korelasi sedang diantara keduanya. Temuan inilah yang paling menarik

dari penelitian ini. Resistensi insulin dikaitkan juga kelebihan zat besi yang dikaitkan dengan kadar hepsidin, yang merupakan peptide yang memiliki peran menghambat transportasi besi ke dalam plasma dengan cara mengikat ferroportin pengekspor besi seluler. Beberapa literatur mengatakan bahwa sirkulasi hepsidin rendah pada pasien SOPK. Hal ini dikaitkan melalui berbagai mekanisme, seperti melalui mekanisme resistensi insulin, metabolisme zat besi dan kelebihan hormon androgen. Peran utama hepsidin adalah untuk melawan absorpsi zat besi usus, penyerapan zat besi, dan mobilisasi zat besi dari penyimpanan tubuh, dan oleh karena itu, sintesis hepar secara fisiologis meningkat dengan peningkatan konsentrasi zat besi dan menurun atau bahkan tidak terdeteksi pada pasien dengan anemia defisiensi. Resistensi insulin dikaitkan dengan peningkatan absorpsi zat besi yang diduga mempengaruhi ekspresi mRNA hepsidin pada hepar dan menyebabkan kegagalan dalam sintesis prohepsidin.^{7,19,20}

Hasil penelitian yang kami peroleh konsisten dengan penelitian yang diperoleh oleh Rashidi pada tahun 2018 (*The Association of Serum Hepsidin Levels and Insulin Resistance in PCOS Patients: A Case-Control Study*) dan Sam AH pada tahun 2013 yang meneliti kadar hepsidin pada pasien Diabetes Mellitus dan SOPK yang juga memperoleh adanya korelasi negatif antara kadar hepsidin dan resistensi insulin. Penelitian yang dilakukan oleh Wang pada tahun 2013 pada tikus mengungkapkan bahwa hepsidin menurun diakibatkan oleh hilangnya pensinyalan insulin dan diatur secara langsung oleh insulin.^{21–23} IL-6, Serum Insulin and ferritin using ELISA method, serum iron levels using a spectrophotometric method, and Insulin resistance by using HOMA were measured in the two groups of PCOS (case group

Hasil penelitian kami didapatkan korelasi negatif antara kadar hepsidin serum

dengan resistensi insulin, hal ini memberikan manfaat klinis berupa adanya peran pemeriksaan serta tatalaksana kadar besi dalam tubuh sebagai salah satu penunjang diagnosis dan terapi SOPK meskipun hal ini perlu diteliti lebih lanjut

Simpulan Berdasarkan hasil penelitian ini pada pasien SOPK terdapat hubungan antara kadar hepsidin serum dengan resistensi insulin, yaitu semakin tinggi resistensi insulin, semakin rendah kadar hepsidin serum. Dan tidak terdapat perbedaan resistensi insulin pada SOPK diantar keempat fenotipe tetapi terdapat perbedaan kadar hepsidin serum yang lebih tinggi pada SOPK fenotipe A dibanding SOPK fenotipe C. Kami menyarankan adanya untuk penelitian lebih lanjut mengenai hubungan besi dalam tubuh dengan kejadian SOPK, misalnya dengan mengikutsertakan cadangan besi dalam tubuh sebagai salah satu variabel tambahan dalam penelitian

Conflict of Interest

Tidak ada potensi konflik kepentingan yang dilaporkan penulis

Daftar Pustaka

1. Kabel MA. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. 1Department Pharmacol Fac Med Tanta Univ Tanta Egypt. 2016;
2. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. Solomon CG, editor. N Engl J Med. 2016 Jul 7;375(1):54–64.
3. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, et al. Hyperandrogenemia Predicts Metabolic Phenotype in Polycystic Ovary Syndrome: The Utility of Serum Androstenedione. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar 1;99(3):1027–36.
4. Rosa Maciel GA. Polycystic Ovary Syndrome: Correlation between Phenotypes and Metabolic Syndrome. J Steroids Horm Sci [Internet]. 2013 [cited 2020 May 10];05(02). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/polycystic-ovary-syndrome-correlation-between-phenotypes-and-metabolic-syndrome-2157-7536.1000132.php?aid=26395>
5. Shariat M, Haghollahi F, Bagheri M. The Association of Serum Hepsidin Levels and Insulin Resistance in PCOS Patients: A Case-Control Study. 2018;210–6.
6. Alebić MŠ, Bulum T, Stojanović N, Duvnjak L. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. Endocrine. 2014 Feb 13;47(2):625–30.
7. Luque-Ramírez M, Álvarez-Blasco F, Alpañés M, Escobar-Morreale HF. Role of Decreased Circulating Hepsidin Concentrations in the Iron Excess of Women with the Polycystic Ovary Syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar 1;96(3):846–52.
8. Yeon Lee J, Baw CK, Gupta S, Aziz N, Agarwal A. Role of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome. Curr Womens Health Rev. 2010 May 1;6(2):96–107.
9. Lucidi R. What is the modified Ferriman-Gallwey (mFG) scoring system and how is it used in the evaluation of suspected polycystic ovarian syndrome (PCOS)? Medscape [Internet]. 2019; Available from: <https://www.medscape.com/answers/256806-26811/what-is-the-modified-ferriman-gallwey-mfg-scoring-system-and-how-is-it-used-in-the-evaluation-of-suspected-polycystic-ovarian-syndrome-pcos>
10. Kali A, Charles MVP, Seetharam RSK.

- Hepcidin - A novel biomarker with changing trends. *Pharmacogn Rev.* 2015 Jun;9(17):35–40.
11. D'Angelo G. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013;48(1):10.
 12. Marshall JC, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):18–22.
 13. Anwar A. Hubungan kadar leptin serum dengan kejadian resistensi insulin pada penderita sindrom ovarium polikistik. 2020;
 14. Bode D, Seehusen DA, Baird D. Hirsutism in women. *Am Fam Physician.* 2012 Feb 15;85(4):373–80.
 15. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, Lizneva DV, Suturina LV. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol [Internet].* 2019 May [cited 2022 Jul 14];71(3). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R09Y2019N03A0211>
 16. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jul;106(1):6–15.
 17. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019 Dec;Volume 12:249–60.
 18. Sachdeva G, Gainder S, Suri V, Sachdeva N, Chopra S. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;
 19. Escobar-Morreale HF. Iron metabolism and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 Oct;23(10):509–15.
 20. Kim JW, Kang KM, Yoon TK, Shim SH, Lee WS. Study of circulating hepcidin in association with iron excess, metabolic syndrome, and BMP-6 expression in granulosa cells in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014 Aug;102(2):548-554.e2.
 21. Hossein Rashidi B, Shams S, Shariat M, Bagheri M, Mohebi M, Haghollahi F. The Association of Serum Hepcidin Levels and Insulin Resistance in PCOS Patients: A Case-Control Study. *J Fam Reprod Health.* 2018 Dec;12(4):210–6.
 22. Sam AH, Busbridge M, Amin A, Webber L, White D, Franks S, et al. Hepcidin levels in diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med.* 2013 Dec;30(12):1495–9.
 23. Wang H, Li H, Jiang X, Shi W, Shen Z, Li M. Hepcidin Is Directly Regulated by Insulin and Plays an Important Role in Iron Overload in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes.* 2014 May 1;63(5):1506–18.