

**PENGARUH TERAPI OKSIGEN HIPERBARIK TERHADAP
KADAR TESTOSTERON PADA TIKUS MODEL SINDROMA OVARIUM
POLIKISTIK DENGAN RESISTENSI INSULIN**

Fajar Sudiono, Lunardhi Susanto, Wachjudi Kurnia

Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah

Email: fajar.sudiono@gmail.com

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that has the broadest and best in women often springs reproductif age. Factors underlying the recovery of PCOS are excessive androgens, insulin resistance, and disturbance of gonadotropin dynamics. Excessive androgen causes LH and FSH to develop. In the theory hyperbaric oxygen therapy allows to increase sensitivity tissue to insulin. The . The purpose of this research was to know effect using hyperbaric oxygen therapy 2.4 ATA 3x30 minutes for 5 sessions on testosterone levels on rats model of Polycystic Ovary Syndrome with insulin resistance.

Metode: The research is experimental with *post test only control group design*. The total sample used as 12 rats that is divided into 2 groups. Independent variable is therapeutic oxygen hiperbarik, dependent variable testosterone level from blood sample of rats and control variables are room temperature and standard feed and control variables of androgen injection, types and specifications of experimental animals, cage size and animal care. Data analysis of this study was processed using *Mann Whitney U* test.

Result: The results of using *Mann Whitney U* Test with $p\text{-value} = 0,150 > \alpha$ (0.05), showed no difference between testosterone levels in the experimental group given androgen injection with the group of animals given androgen injection and hyperbaric oxygen therapy.

Conclusion: Therapy oxygen hiperbarik has not been effecting testosterone levels in white rats (*Rattus Norvegicus*) model syndrome ovarium polycystic with resistensi insulin.

Key word: *Therapy oxygen hiperbarik, Testosterone level, Polycystic ovarium syndrome, Resistance insulin*

**EFFECT OF HYPERBARIK OXYGEN THERAPY ON TESTOSTERON
CONCENTRATION IN POLYCYSTIC OVARIUM SYNDROME MODEL
WITH INSULIN RESISTANCE**

ABSTRAK

Latar Belakang: Sindroma ovarium polikistik (SOPK) adalah suatu kelainan endokrin yang mempunyai spektrum gambaran yang luas dan paling sering timbul pada wanita usia reproduktif. Faktor yang mendasari terjadinya SOPK adalah androgen yang berlebih, resistensi insulin, dan gangguan dinamika gonadotropin. Androgen yang berlebih menyebabkan ketidak seimbangan LH dan FSH. Terapi oksigen hiperbarik menurut teori dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30 menit selama 5 sesi terhadap kadar testosterone pada tikus model Sindroma Ovarium Polikistik dengan resistensi insulin.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental sejati dengan *post test only control group design*. Besar sampel yang digunakan sebanyak 12 ekor yang terbagi menjadi 2 kelompok. Variabel bebas pada penelitian adalah terapi oksigen hiperbarik, variabel terikatnya yaitu kadar testosterone pada sampel darah tikus putih dan variabel kontrolnya suhu ruang dan pakan standart serta variabel kendalanya injeksi androgen, jenis dan spesifikasi hewan coba, ukuran kandang dan perawatan hewan. Analisis data penelitian ini diolah menggunakan uji Uji *Mann Whitney U*.

Hasil: Hasil uji *Mann-Whitney U* menunjukkan nilai signifikansi *p-value* = 0,150 yaitu $> \alpha$ (0.05), antara Kadar testosterone kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dengan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dan terapi oksigen hiperbarik.

Kesimpulan: Pemberian terapi oksigen hiperbarik tidak berpengaruh terhadap Kadar testosterone pada kelompok tikus putih (*Rattus Norvegicus*) model Sindrom ovarium polikistik dengan resistensi insulin.

Kata kunci: Terapi oksigen hiperbarik, Kadar testoteron, Sindroma ovarium polikistik, Resistensi insulin

Pendahuluan

Penyakit kelainan endokrin yang banyak terjadi pada perempuan usia produktif adalah Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK). Gejala yang sering dialami oleh seorang wanita usia produktif yang terkena sindroma ovarium polikistik adalah sering mengeluh dan mengalami gejala siklus haid tidak teratur, haid yang tidak ada dan kadang hanya sedikit, kegemukan dengan jaringan lemak yang

meningkat, timbul jerawat pada bagian wajah atau badan, tumbuhnya rambut yang berlebihan pada wajah atau badan, dan apabila wanita tersebut sudah dan ingin memiliki anak namun sulit hamil (Baziad, 2012).

Kelainan yang mendasari terjadinya SOPK sampai saat ini belum diketahui dengan pasti, namun telah disepakati bahwa faktor-faktor yang berperan adalah androgen yang berlebih, resistensi insulin, dan gangguan dinamika gonadotropin (Muttaqin *et al.*, 2009).

Terkait dengan faktor penyebab SOPK, terdapat beberapa patofisiologi yang telah diketahui yaitu hormon androgen yang berlebih mengalami aromatisasi di jaringan perifer menjadi hormon estrogen, menyebabkan ketidak seimbangan sekresi *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH) pada tingkat pituitari yang menyebabkan hipersekresi LH endogen. LH ini sangat kuat menstimulasi produksi hormon androgen didalam ovarium. Konsep ini diperkuat dengan adanya resistensi insulin pada pasien SOPK.

Resistensi insulin yang akan menyebabkan hiperinsulinemia. Konsentrasi insulin dan LH didalam sirkulasi secara umum akan meningkat. Sel teka yang membungkus folikel dan memproduksi androgen yang nantinya akan dikonversi menjadi estrogen di dalam ovarium menjadi sangat aktif dan responsive terhadap stimulasi LH. Sel teka akan lebih besar dan akan menghasilkan androgen lebih banyak (Hadibroto, 2005).

Kesehatan hiperbarik, khususnya terapi hiperbarik, di Negara-negara maju telah berkembang dengan pesat. Terapi ini telah dipakai untuk menanggulangi bermacam penyakit, baik penyakit akibat penyelaman maupun bukan penyelaman.

Di Indonesia, kesehatan hiperbarik telah dimulai dikembangkan oleh kesehatan TNI AL pada tahun 1960 dan terus berkembang sampai saat ini (Rijadi,2009).

Secara teori terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Terapi hiperbarik oksigen sendiri adalah pengobatan pada seseorang yang bernafas dengan oksigen 100% diatas tekanan 1 Atmosfer. Terapi ini bertujuan untuk meningkatkan jumlah molekul oksigen yang masuk ke dalam tubuh melalui pernafasan maupun pori-pori tubuh. Dengan meningkatnya oksigen yang dihirup, maka jumlah oksigen yang terlarut dalam darah semakin meningkat. Oksigen diangkut oleh darah ke seluruh sel-sel dan jaringan tubuh. Oksigen sendiri memiliki peranan penting pada fungsi-fungsi sel dan jaringan tubuh, sehingga merangsang angiogenesis, proliferasi fibroblas dan osteoblas serta pembentukan kolagen dalam jaringan iradiasi, dan meningkatkan tingkat oksigen seluler (Tie dkk., 2013).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30 menit selama 5 sesi terhadap terjadinya penurunan kadar testosteron pada tikus model Sindroma Ovarium Polikistik dengan resistensi insulin.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah *post test only control group design*, yang berarti pengukuran terikat hanya dilakukan sesudah subyek penelitian diberi perlakuan. Terdiri dari dua kelompok (satu kelompok kontrol dan satu kelompok perlakuan) yang dipilih secara random untuk dianalisis. Tiap kelompok terdiri dari

6 hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus strain wistar*) betina dewasa dengan besar sampel sebanyak 12 ekor.

Perlakuan hewan coba

Percobaan mulai dilakukan setelah dilakukan adaptasi selama 4 hari dan percobaan berlangsung selama 34 hari. Pengelompokkan subyek:

- a. Kelompok positif : Tikus diberikan pakan standar, air PDAM dan injeksi androgen per hari selama 28 hari dan pada hari ke 29-33 diberi TOHB 100%, dengan tekanan 1 ATA (sesuai tekanan udara luar) dan diberikan udara selama 5 hari berturut-turut (sesi).
- b. Kelompok perlakuan : Tikus diberikan pakan standar, air PDAM, dan injeksi androgen selama 28 hari, kemudian pada hari ke 29-33 di TOHB 100%, dengan tekanan 2,4 ATA 3x30 menit 5 berturut-turut (sesi).

Kemudian dilakukan terminasi pada hari ke-34 dan diambil serum darah dari organ jantung untuk kemudian dilakukan pengecekan kadar testosteron.

Hasil Penelitian

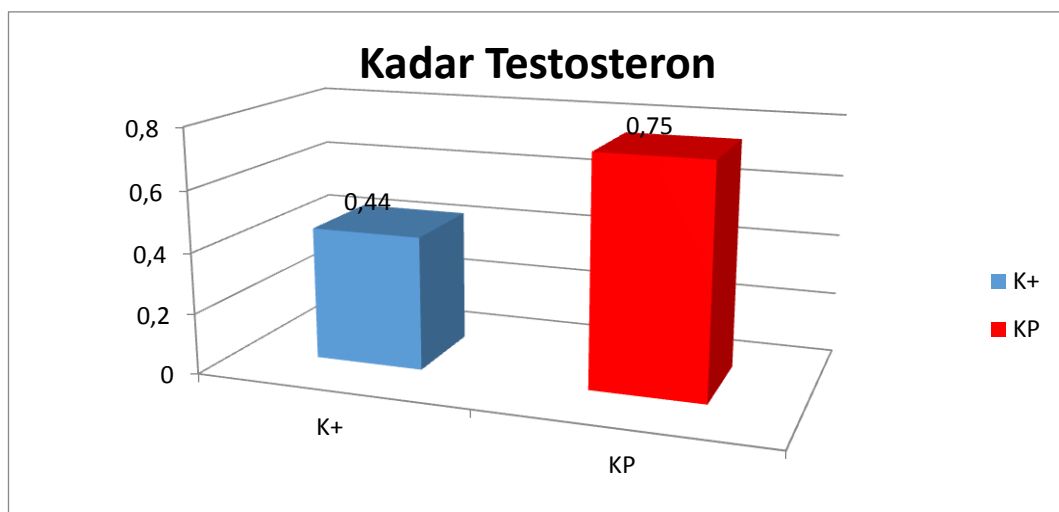
Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya. Penelitian menggunakan 12 ekor tikus putih galur wistar betina, umur 5-6 bulan, berat berkisar 250-300 gram yang dibagi menjadi 2 kelompok perlakuan masing-masing 6 ekor, yaitu:

1. Kontrol positif diberi pakan standar dan air minum serta injeksi androgen per hari selama 28 hari.

2. Kelompok perlakuan diberi pakan standar dan air minum serta injeksi androgen per hari selama 28 hari kemudian di TOHB selama lima sesi.

Rata-rata nilai kadar testosteron pada tikus model sindroma ovarium polikistik kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen yaitu sebesar 0,44 ng/ml, dan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen serta diberi terapi oksigen hiperbarik yaitu sebesar 0,75 ng/ml.

Dari data tersebut dapat dilihat bahwa terjadi kenaikan rerata kadar testosteron pada kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen serta diberi terapi oksigen hiperbarik dibandingkan dengan hewan coba yang diberi injeksi androgen saja.



Keterangan:

K+ : Kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen

KP : Kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen serta diberi terapi oksigen hiperbarik

Gambar 1 Rerata Kadar testosteron Kelompok Hewan Coba yang Diberi Injeksi Androgen dan Kelompok Hewan Coba yang Diberi Injeksi Androgen dan Terapi Oksigen Hiperbarik

Hasil uji normalitas dengan nilai signifikansi masing-masing kelompok yang meliputi kadar testosteron kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen

($p=0,022$) dan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen serta diberi terapi oksigen hiperbarik ($p=0,605$) menunjukkan distribusi data yang tidak normal. Karena data tidak normal maka pengujian parametrik tidak bisa dilakukan, sehingga pengujian statistik dalam penelitian dengan pengujian statistik non parametrik *Mann-Whitney U*.

Hasil uji *Mann-Whitney U* menunjukkan nilai signifikansi $p\text{-value} = 0,150$ yaitu $> \alpha$ (0.05) maka tidak ada perbedaan antara kadar testosteron kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dengan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dan terapi oksigen hiperbarik.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan rata-rata antara kadar testosteron pada tikus model sindroma ovarium polikistik dengan resistensi insulin kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dengan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen dan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30 menit 5 sesi.

Berdasarkan hasil analisis, rata-rata nilai kadar testosteron pada kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen sebesar 0,44 ng/ml, dan kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen serta diberi terapi oksigen hiperbarik sebesar 0,75 ng/ml. Nilai rata-rata ini lebih tinggi dari pada kelompok kontrol yaitu kelompok hewan coba yang diberi injeksi androgen. Secara statistik nilai signifikansi sebesar $P=0,150$, maka penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna.

Pemberian TOHB dengan dosis yang lebih tinggi 2.4 ATA selama 90 menit dibandingkan dengan 2,4 ATA 3X30 menit 5 sesi diharapkan dapat memperbaiki kondisi hiperinsulinemia, anovulasi sehingga terjadi perbaikan pada morfologi endometrium, namun tampaknya hal tersebut tidak terjadi. Penelitian Veterini and Santoso, (2015) menemukan bahwa Pemberian TOHB 2.4 ATA selama 90 menit, dua kali dalam sehari selama 5 sesi pada tikus model SOPK dengan resistensi insulin dengan perlakuan yang sama pada penelitian ini menurunkan ekspresi GLUT-4 pada otot skelet secara bermakna. Penurunan ekspresi GLUT-4 tersebut dapat diartikan bahwa TOHB memperburuk resistensi insulin yang terjadi pada tikus model SOPK. Perbaikan kondisi hiperandrogen dapat pula ditunjukkan dengan ada perbaikan folikulogenesis, namun pada penelitian tersebut pemberian TOHB juga tidak memperbaiki folikulogenesis.

Penting juga untuk dipahami bahwa manfaat TOHB diperoleh melalui hiperoksia jaringan. Adanya hiperoksia jaringan pada satu sisi akan memberikan dampak yang positif namun pada sisi yang lain, kondisi hiperoksia jaringan juga akan mengakibatkan terjadi stres oksidatif. Pada dasarnya penderita SOPK tersebut telah mengalami stres oksidatif. Terjadinya stres oksidatif pada pemberian TOHB dengan dosis yang lebih panjang diketahui meningkatkan jumlah folikel atresia (Thom, S. R. 2009)

Berdasar penelitian Susanto *et al.*, (2018) Susanto dkk, berpendapat bahwa bahwa TOHB adalah pisau bermata dua, di satu sisi dapat memberikan manfaat positif, namun di sisi lainnya dapat merugikan sehingga penentuan dosis (besar tekanan, lama pemberian) sangat menentukan manfaat yang akan diperoleh. Dosis

yang sesuai pada satu kondisi belum tentu dapat diaplikasikan pada kondisi yang lainnya. Diperlukan penelitian-penelitian lebih lanjut untuk dapat mengetahui manfaat dan dampak dari TOHB.

Pada penelitian Rojas et al., (2014) tingkat oxydative stress (OS) diamati secara signifikan berkorelasi dengan obesitas, resistens insulin, hiperandrogenimea, dan peradangan kronis. OS dapat menginduksi pelepasan faktor-faktor inflamasi dan respon inflamasi melalui aktivasi *nuclear factor- κ B* (NF- κ B), activated protein-1 (AP-1) dan hypoxiainducible factor-1 (HIF-1) (Touyz, 2005) yang selanjutnya bersama inflamasi dapat menginduksi resistensi insulin melalui post insulin receptor signaling pathway, insulin receptor substrate 1-phosphatidyl inositol 3 kinase-protein kinase B (IRSI-PI3KPKB/Akt) pathway. Resistensi insulin mengarah pada kompensasi hiperinsulinemia dan meningkatkan produksi androgen di ovarium. Insulin dan Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-I) inilah yang bertanggung jawab mengganggu ovulasi (Rojas et al., 2014).

Berdasarkan alasan tersebut maka dapat ditarik kesimpulan bahwa TOHB tidak memberikan pengaruh terhadap kadar testosteron pada tikus model SOPK, tetapi akan lebih memperburuk kondisi fisiologis tikus model SOPK.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian pengaruh terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3X30 menit 5 sesi terhadap kadar testosteron pada tikus model sindroma ovarium polikistik dengan resistensi insulin, maka dapat disimpulkan :

Pemberian terapi oksigen hiperbarik tidak berpengaruh terhadap Kadar testosterone pada kelompok tikus putih (*Rattus Norvegicus*) model Sindrom ovarium polikistik dengan resistensi insulin.

Daftar Pustaka

- Baziad, A. (2012) “Sindrom Ovarium Polikistik dan Penggunaan Analog GnRH,” 39(8), hal. 573–575.
- Eden, John. Polycystic ovary syndrome : a woman’s guide to identifying and managing PCOS. Australia: National Library of Australia; 2005
- Guyton, A.C. and Hall, J.E., 2006. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier Saunders.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G and Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Pathogenesis and Diagnosis. *Nature Reviews, Endocrinology*. 2011.7. p : 219-231.
- Ganong, WF. 2005. *Review of Medical Physiology*. USA: McGraw-Hill Companies.
- Hadibroto, B. R. (2005) ‘Sindroma Ovarium Polikistik’, *Majalah Kedokteran Nusantara*, 38(4).
- Huang S, Czech M. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metabolism*. 2007;247-52.
- McGee E, Hsueh A. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. *Endocrine Reviews*. 2000;21 (2):200-14
- Mediastinum. In: Sugden, M., ed. *Clinical Anatomy*. 11th ed. UK: Blackwell Publishing, 31.
- Mescher, A.L. 2011. *Histologi Dasar Junqueira*, Teks dan Atlas, Edisi 12. EGC. Jakarta.
- Rusnasari, Veronica D. hubungan resistensi insulin (HOMA-IR) dengan obesitas dan perubahan hormon androgen pada penderita sindrom ovarium polikistik (tesis). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Dipenogoro; 2005
- Susanto, L. *et al.* (2018) ‘Pemberian Terapi Oksigen Hiperbarik Tidak Memberikan Pengaruh Positif pada Ketebalan Endometrium pada Tikus Model Sindrom Ovari Polikistik dengan Resistensi Insulin Hyperbaric Oxygen Therapy Does Not Improve the Endometrial Thickness in PCOS Rat with Insu’, 50(1), pp. 1–5.
- The Follicular Phase of the Estrous Cycle. Dikutip dari http://www.wisc.edu/ansci_repro/lec/lec_10/lec10out.html pada tanggal 27 April 2006
- Thom, S. R. (2009) ‘Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy’, *Journal of Applied Physiology*, 106(3), pp. 988–995. doi: 10.1152/jappphysiol.91004.2008.
- Veterini, V. and Santoso, B. (2015) ‘Oxygen Hyperbaric Exposure Induces GLUT4 Expression Reduction and No Folliculogenesis Alterations in Rat

- PCOS with Insulin Resistance Model', *Majalah Obstetri & Ginekologi*, 23(3), pp. 112–117.
- Wahyuni, M., Decroli, E. and Lasmini, P. S. (2011) 'Artikel Penelitian Hubungan Resistensi Insulin dengan Gambaran Klinis Sindrom Ovarium Polikistik', *Jurnal kesehatan andalas*, 4(3), pp. 908–916.
- Wilkinson D, Hellbron K, Chapman I. Short report: Patophysiology hyperbaric oxygen therapy improves peripheral insulin sensitivity in humans.