

HUBUNGAN ANTARA RESISTENSI INSULIN DENGAN ALOPESIA ANDROGENETIK PADA LAKI-LAKI DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA

Nanik Zulaichah, * Niken Trisnowati, * Arie Kusumawardani**

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

*FK Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta¹

**FK Universitas Sebelas Maret/RS Dr. Moewardi Surakarta²

ABSTRAK

Alopesia androgenetik merupakan alopesia yang dipengaruhi oleh faktor genetik dan androgen. Beberapa penelitian menunjukkan alopesia androgenetik berhubungan resistensi insulin namun hasilnya masih kontroversial. Salah satu metode untuk mengukur resistensi insulin adalah Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara resistensi insulin yang diketahui dari nilai HOMA-IR dengan alopesia androgenetik pada laki-laki di Surakarta

Penelitian dilakukan di Sub Bagian Kosmetik Medik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Subjek penelitian terdiri atas kelompok alopesia androgenetik dan tidak alopesia androgenetik. Pemeriksaan insulin puasa, glukosa puasa, dan HOMA-IR dilakukan di laboratorium Prodia Surakarta. Uji T tidak berpasangan digunakan untuk menilai perbedaan antara 2 kelompok apabila sebaran data normal dan pada sebaran data tidak normal digunakan uji Mann-Whitney. Hasil analisis dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

Subjek penelitian sebanyak 54 orang dengan usia 20-35 tahun, yang terdiri atas 27 kasus dan 27 kontrol. Hasil penelitian menunjukkan HOMA-IR yang lebih tinggi pada kasus, namun tidak berbeda bermakna dengan analisis statistik ($p = 0,328$).

Tidak terdapat hubungan antara resistensi insulin dengan alopesia androgenetik pada laki-laki di RSUD dr Moewardi Surakarta.

Kata kunci: Alopesia androgenetik, resistensi insulin, HOMA-I

RELATIONSHIP BETWEEN INSULIN RESISTENCY WITH ANDROGENETIC ALOPESIA IN MAN IN DR. MOEWARDI HOSPITAL SURAKARTA

ABSTRACT

Androgenetic alopecia (AGA) is the most common hair loss disorder in men and is largely determined by genetic factors and androgens. Several previous studies have investigated the association of AGA with insulin resistance. However, the results showed much controversy. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) is one of the method to evaluate insulin resistance.

The purpose of this study was to determine the association between insulin resistance and androgenetic alopecia.

This research is an observational analytic study using case control design. The subjects consist of androgenetic alopecia group and control group. This study performed in Moewardi Hospital, and HOMA-IR was evaluated in the Prodia Laboratory. The data will be analyzed using T test if it is normally distributed or using Mann Whitney if it is not normally distributed. The result considered statistically significant if $p < 0,05$.

Twenty seven males (aged 18–35) years with alopecia and twenty seven healthy males (aged 18–35) enrolled in this study. HOMA-IR was higher in androgenetic alopecia group but statistically not significant ($p = 0,328$). There was no association between insulin resistance in androgenetic alopecia and control group.

Keywords: Androgenetic alopecia, insulin resistance, HOMA-IR.

PENDAHULUAN

Alopesia androgenetik merupakan tipe alopesia yang paling sering pada laki-laki.¹ Patogenesis alopesia androgenetik terutama berhubungan dengan faktor genetik dan pengaruh hormon androgen perifer; hal tersebut akan mengakibatkan konversi secara bertahap rambut terminal menjadi rambut velus.² Beberapa penelitian menunjukkan alopesia androgenetik berhubungan dengan penyakit tertentu misalnya resistensi insulin, profil lipid yang abnormal, serta kegemukan, meskipun hasilnya masih kontroversial.^{3,4}

Resistensi insulin didefinisikan sebagai suatu kondisi dengan tingkat insulin yang normal atau meningkat menghasilkan respons biologis yang lemah. Pada resistensi insulin dapat terjadi hiperinsulinemia kompensata.⁵ Hiperinsulinemia juga berperan dalam produksi androgen lokal. Selain itu, substansi vasoaktif pada pasien dengan resistensi insulin dapat mengakibatkan disfungsi endotel, vasokonstriksi perifolikuler, serta proliferasi sel otot polos pada dinding pembuluh darah. Keadaan tersebut dapat mempermudah terjadinya alopesia androgenetik.⁴ Salah satu metode untuk menilai resistensi insulin adalah HOMA-IR. *Homeostasis model assessment of insulin resistance* merupakan metode yang sederhana dan bermanfaat untuk menilai sensitivitas insulin dan telah terbukti menjadi alat klinis dan epidemiologis yang kuat untuk penilaian resistensi insulin.^{6,7}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara resistensi insulin yang diketahui dari nilai HOMA-IR dengan alopesia androgenetik pada laki-laki di RSUD Dr Moewardi Surakarta.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan menggunakan rancangan kasus kontrol. Penelitian dilakukan di Sub Bagian Kosmetik Medik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Desember 2015 Januari 2016. Subjek penelitian terdiri atas kelompok kasus alopesia androgenetik di RSUD dr Moewardi dan kelompok kontrol yang diambil dari karyawan RSUD dr Moewardi dengan usia yang sesuai. Kriteria inklusi untuk kasus adalah: laki-laki berusia 18-35 tahun dan didiagnosis sebagai alopesia androgenetik secara klinis. Kriteria eksklusi untuk kelompok kasus meliputi: memiliki kebiasaan mengonsumsi alkohol, mengonsumsi suplemen androgen, serta ditemukan infeksi *Demodex* dan *Staphylococcus* Sp pada sediaan rambut dan kerokan kulit kepala. Kriteria inklusi untuk kelompok kontrol adalah: berusia 18-35 tahun, serta tanpa alopesia androgenetik. Kriteria eksklusi untuk kelompok kontrol meliputi: mengonsumsi suplemen androgen atau memiliki kebiasaan konsumsi alkohol. Setiap subjek menandatangani *informed consent*

dan kemudian dilakukan anamnesis serta pemeriksaan fisik. Pemeriksaan HOMA-IR dilakukan terhadap 5 cc darah vena setelah pasien puasa selama 10-12 jam. Uji Chi-Square atau Fisher's Exact digunakan untuk melihat hubungan riwayat keluarga dan merokok terhadap alopesia androgenetik. Hubungan antara resistensi insulin dengan alopesia androgenetik dianalisis dengan uji T tidak berpasangan jika sebaran data normal atau menggunakan uji Mann-Whitney apabila sebaran data tidak normal. Hasil analisis dinyatakan bermakna bila $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik subjek penelitian

Subjek penelitian masing-masing terdiri atas 27 pasien untuk kelompok kasus dan kelompok kontrol. Karakteristik subjek penelitian pada kelompok kasus dan kontrol dapat dilihat tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Variabel | Alopesia androgenetik N=27 | Tidak Alopesia androgenetik N=27 | p |
|---|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
| Usia (rerata±SD) | 30,15±4,79 | 29,96±4,52 | 0,808 |
| Riwayat keluarga dengan alopesia androgenetik pada ayah | 16 (59,3%) | 4 (14,8%) | 0,001 |
| Merokok | 5 (18,5%) | 3 (11,1%) | 0,704 |

Berdasarkan tabel di atas, subjek penelitian kedua kelompok memiliki distribusi usia homogen. Pada parameter riwayat alopesia androgenetik pada ayah didapatkan perbedaan yang bermakna setelah dilakukan uji Chi-square dengan $p=0,001$, sedangkan pada parameter kebiasaan merokok tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan menggunakan uji Fisher's exact ($p=0,704$).

Pengukuran signifikansi HOMA-IR

Berdasarkan uji normalitas dengan menggunakan uji Shapiro Wilk, data mengenai kadar glukosa, insulin serta nilai HOMA-IR yang diperoleh memiliki sebaran yang tidak normal. Untuk menilai ada tidaknya perbedaan yang bermakna pada rerata kadar glukosa, insulin, serta nilai HOMA-IR dilakukan uji Mann-Whitney.

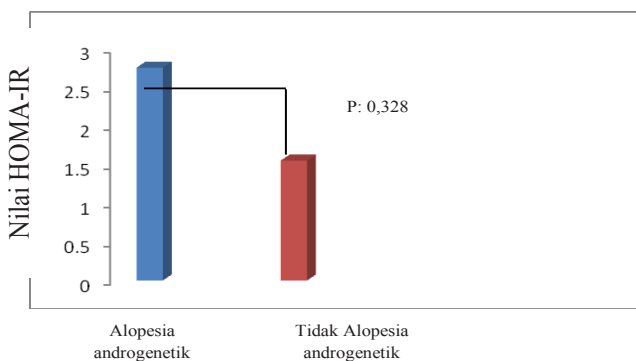
Tabel 2. Perbandingan rerata kadar glukosa, insulin, serta nilai HOMA-IR

| Variabel | Alopesia androgenetik | | Tidak alopesia androgenetik | | p |
|---------------|-----------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|
| | Rerata | SD | Rerata | SD | |
| Glukosa puasa | 91,15 | 26,23 | 86,52 | 10,98 | 0,768 |
| Insulin puasa | 11,82 | 14,06 | 6,98 | 5,47 | 0,415 |
| Kadar HOMA-IR | 2,75 | 3,40 | 1,55 | 1,37 | 0,328 |

Rerata kadar glukosa pada kelompok kasus adalah 91,15 mg/dl, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 86,52 mg/dl. Rerata kadar glukosa pada kelompok kasus lebih tinggi namun tidak berbeda secara bermakna setelah dilakukan uji Mann-Whitney dengan $p=0,768$.

Rerata kadar insulin pada kelompok kasus adalah: 11,82 μ IU/ml sedangkan pada kelompok kontrol adalah 6,98 μ IU/ml. Uji Mann-Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata kadar insulin antara 2 kelompok tersebut dengan $p=0,415$.

Rerata nilai HOMA-IR pada kelompok kasus adalah: 2,75, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 1,55. Walaupun didapatkan HOMA-IR yang lebih tinggi pada kelompok kasus, uji Mann-Whitney menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada rerata nilai HOMA-IR antara 2 kelompok tersebut dengan $p=0,328$.



Grafik 1. Perbandingan rerata nilai HOMA-IR pada kelompok kasus dan kontrol.

PEMBAHASAN

Awitan alopesia androgenetik bervariasi dan umumnya dimulai pada pertengahan usia 20-an.⁸ Dengan bertambahnya usia, derajat dan frekuensi alopesia androgenetik juga bertambah.⁹ Penelitian oleh Bakry dkk pada tahun 2014, didapatkan hasil bahwa resistensi insulin ditemukan lebih banyak pada laki-laki dengan alopesia androgenetik yang memiliki usia di bawah 35 tahun.⁴ Subjek pada kasus dan kontrol penelitian ini memiliki rentang usia 20-35 tahun, dan terbagi secara homogen pada kelompok kasus dan kontrol.

Riwayat keluarga dengan ayah alopesia androgenetik ditemukan pada 59,3% kasus. Terdapat perbedaan yang bermakna pada parameter riwayat keluarga antara kasus dan kontrol dengan $p=0,001$. Hasil tersebut menyerupai penelitian Paik pada tahun 2001 di Korea, yang menemukan bahwa riwayat kebotakan pada keluarga ditemukan pada 48,5% laki-laki dengan alopesia androgenetik.¹⁰ Sedangkan penelitian oleh Ellis tahun 1998 menyebutkan 81,5% laki-laki dengan alopesia androgenetik memiliki riwayat alopesia androgenetik pada ayah.¹¹

Faktor genetik sangat berhubungan dengan alopesia.² Alopesia androgenetik kemungkinan diturunkan

secara poligenik. Karakteristik sifat poligenik dapat diilustrasikan menggunakan gambaran empat model gen, dan kecenderungan untuk terjadinya alopesia androgenetik ditentukan oleh empat gen yang berbeda, dengan berkontribusi masing-masing 25%. Apabila keempat gen tersebut tidak diturunkan maka dapat menyingkirkan kecenderungan genetik untuk terjadinya alopesia androgenetik. Warisan dari satu gen dapat mengakibatkan terjadinya predisposisi untuk kerontokan rontok pada usia lanjut. Warisan dari dua atau tiga gen menjadi predisposisi untuk rambut rontok selama usia pertengahan, sedangkan warisan dari semua gen merupakan predisposisi untuk rambut rontok pada usia muda. Pada kenyataannya, alopesia androgenetik mungkin bergantung pada lebih atau kurang dari empat gen dan masing-masing mungkin memiliki kontribusi terhadap predisposisi alopesia androgenetik yang bervariasi.¹² Gen lain yang diduga ikut berperan dalam alopesia androgenetik antara lain: *single nucleotide polymorphisms* (SNP) pada exon 1 dari gen reseptor androgen, gen pada kromosom lokus 20p11 dan 5q26, gen ectodysplasin A2 reseptor (EDA2R), lokus PAX1/FOX A2 pada kromosom 20, gen yang mengkode enzim 5 α -reduktase yaitu SRD5A1 dan SRD5A2, gen CYP19 yang mengkode enzim aromatase, dan gen pada kromosom Y.¹²⁻¹⁴

Pada penelitian ini juga tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara merokok dengan alopesia androgenetik. Hal tersebut sesuai dengan penelitian oleh Severi dkk, tahun 2003, yang meneliti tentang faktor risiko alopesia androgenetik pada laki-laki usia 40-69 tahun, dan didapatkan hasil tidak terdapat hubungan yang bermakna antara merokok dengan alopesia androgenetik.¹⁵

Resistensi insulin dengan alopesia androgenetik pada beberapa literatur disebutkan memiliki hubungan yang bermakna.^{4,16} Pada penelitian ini resistensi insulin diukur dengan HOMA-IR. Rerata HOMA-IR lebih tinggi pada kasus namun tidak dijumpai perbedaan yang signifikan.

Hasil tersebut tidak sesuai dengan hipotesis dan beberapa penelitian sebelumnya. Penelitian oleh Gonzales tahun 2009 tentang resistensi insulin pada laki-laki yang berusia 18-35 tahun dengan alopesia androgenetik, menunjukkan HOMA-IR yang bermakna lebih tinggi pada kelompok kasus, namun pada penelitian tersebut juga didapatkan kadar glukosa dan insulin puasa yang tidak berbeda bermakna antara kelompok kasus dan kontrol.¹⁷ Penelitian oleh Nermeen dkk pada tahun 2011 didapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan antara resistensi insulin dengan alopesia androgenetik.¹⁸

Tidak ditemukannya perbedaan yang signifikan resistensi insulin yang dinilai dari HOMA-IR pada kelompok alopesia androgenetik dan tidak alopesia androgenetik, dapat menggambarkan bahwa walaupun resistensi insulin memiliki kontribusi untuk terjadinya alopesia an-

drogenetik, namun hal tersebut bukan merupakan satu-satunya faktor yang bertanggung jawab untuk timbulnya alopesia androgenetik.¹⁸ Patogenesis alopesia androgenetik yang utama adalah faktor genetik dan aksi dari androgen perifer yang akan mengakibatkan perubahan secara bertahap dari rambut terminal menjadi rambut velus.² Dihidrotestosteron (DHT) merupakan androgen pokok yang diperlukan untuk memicu timbulnya alopesia androgenetik dan dapat diperoleh dari perubahan testosteron dengan bantuan enzim 5 α reduktase. Dihidrotestosteron lebih poten daripada testosteron, dan akan berikatan dengan reseptor androgen dengan kekuatan lima kali lipat lebih besar daripada testosteron.¹³ Setelah DHT berikatan dengan reseptor androgen maka akan terjadi perubahan beberapa faktor pertumbuhan yang memengaruhi sel pada folikel rambut. Hal tersebut akan memengaruhi epitel folikel yang akan memicu apoptosis serta mempercepat rambut masuk ke fase katagen. Semakin tinggi konsentrasi androgen dan reseptor androgen, akan semakin besar pengaruhnya terhadap siklus pertumbuhan rambut.^{14,19}

Perubahan sepanjang jalur androgen mungkin dapat mengakibatkan miniaturisasi folikel rambut. Berbagai perubahan tersebut dapat berupa peningkatan ekspresi reseptor androgen, peningkatan sensitivitas jaringan untuk berikatan dengan androgen, serta peningkatan konsentrasi dari 5 α reduktase.¹³

Kelemahan pada penelitian ini adalah tidak meneliti jalur androgen yang terlibat dalam patogenesis alopesia androgenetik. Ekspresi reseptor androgen dan kadar DHT pada kulit kepala serta sensitivitas reseptor androgen yang tidak diteliti juga merupakan kelemahan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Otberg N, Saphiro J. Hair Growth Disorder. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilcrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. Boston: McGrawhill; 2012.1373-419.
- Santiago SA, Buendía-Eisman A, Gutiérrez-Salmeron MT, Serrano-Ortega S. Handbook of hair in health and disease. Madrid: Wageningen Academic Publishers; 2012.98-116.
- Santiago SA, Gutiérrez-Salmeron MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto, MS, Naranjo-Sintes R. A Comparative Study of Dyslipidemia in Men and Women with Androgenic Alopecia. *Acta Derm Venerol*. 2010;90:485-7
- Bakry OA, Shoeib MAM, El Shafie ME, Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol online J*. 2014;5:276-81.
- Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;36:19-39.
- Okita K, Iwahashi H, Kozawa J, Okauchi Y, Funahashi T, Imagawa A. dkk. Homeostasis model assessment of insulin resistance for evaluating insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes on insulin therapy. *Endocr J*. 2013;60(3):283-90
- Gutch M. Assesment of insulin Sensitivity/Resistance. *J Endocrinol Metab*. 2015;19:160-4
- Stough D, Stenn K, Haber R, Parsley WM, Vogel JE, Whiting DA, dkk. Psychological Effect, Pathophysiology, and Management of Androgenetic Alopecia in Men. *Mayo Clin Proc*.2005; 80(10):1316-22.
- Messenger A. Male Androgenetic Alopecia. Dalam: Blume-Peytavi U, Tosti A, Whiting DA, Trüeb RM, penyunting. *Hair Growth and Disorders*. Berlin: Springer; 2008.h.162-3.
- Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol*.2001;145:95-9.
- Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 alpha-reductase genes. *J Invest Dermatol*. 1998;110:849-53.
- Ellis JA, Sinclair R, Harrap SB. Androgenetic alopecia: pathogenesis and potential for therapy. *Exp Rev Mol Med*. 2002;1-11.
- Yip L, Ruffaul N, Sinclair R. Role of genetic and sex steroid hormone in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: An update of what we now know. *Australas J Dermatol*. 2011;53:81-8.
- Kaliyadan F, Nambiar A, Vijayaraghavar S. Androgenetic alopecia: An Update. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2012;79:613-25.
- Severi G, Sinclair R, Hopper JL, English DR, Mccredie MRE, Boyle P, dkk. Epidemiology and Health Services Research Androgenetic alopecia in men aged 40–69 years: prevalence and risk factors. *Br J Dermatol*.2003;149:1207–13.
- Acibucu FKM, Candan F. The association of insulin resistance and metabolic syndrome in early androgenetic alopecia. *Singapore Med J*.2010;51(12):931-6
- Gonzales ME, Cantatore-Francis J, Orlov SJ. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review

