

# Psikoneuroimunologi Depresi pada *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*

Asti Yuliadha\*, Rohmaningtyas Hidayah Setyaningrum

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Psikiatri Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Korespondensi: yuliadhaasti@gmail.com

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Polycystic ovary syndrome (PCOS)* adalah gangguan endokrin yang heterogen, kompleks dengan etiologi yang tidak diketahui, memengaruhi 4–18% wanita usia reproduksi serta berhubungan dengan disfungsi reproduksi, metabolisme, dan psikologis. Seiring dengan gangguan fisik, banyak gangguan mental juga terkait dengan PCOS, di mana sekitar 40% wanita dengan PCOS mengalami depresi. *Literature review* ini bertujuan untuk mencari bagaimana PCOS dapat mengakibatkan depresi yang ditinjau dari psikoneuroimunologi.

**Metode:** *Literature review* yang dilakukan melalui *search engine Google Scholar* dan *Clinical Key* dengan kata kunci “*Polycystic ovary syndrome*”, “*depression*”, “*psychoneuroimmunology*”, “*distress*”, dan “*inflammation*” sejak tahun 2015-2020.

**Hasil:** Peran penting aksis *hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG)* pada patofisiologi gangguan *mood* telah menyimpulkan bahwa komorbiditas yang tinggi antara depresi dan PCOS dapat dijelaskan akibat hiperandrogenisme dan resistensi insulin yang diperantarai oleh *low grade chronic inflammation*. Aktivasi *hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)* oleh stres memberikan efek inhibisi pada sistem reproduksi wanita. CRH dapat menghambat sekresi GnRH dari hipotalamus. Aksi anti-reproduksi CRH pada ovarium wanita dengan stres psikososial tinggi mengarah pada kegagalan ovarium awal. Selain itu, patofisiologi depresi dan stres mental pada PCOS terkait dengan berbagai perubahan yang mencakup aktivitas tinggi marker pro-inflamasi dan sistem imun tubuh selama stres, juga telah dikaitkan dengan peningkatan kadar kortisol, peningkatan aktivitas simpatis, dan penurunan kadar serotonin dalam sistem saraf pusat.

**Kesimpulan:** Terdapat keterkaitan erat antara PCOS dengan depresi ditinjau dari psikoneuroimunologi disebabkan peran aksis HPG. Oleh karena itu penatalaksanaan depresi secara komprehensif merupakan salah satu strategi perbaikan *outcome* pada wanita dengan PCOS dengan melibatkan *Consultation-Liaison Psychiatry (CLP)*.

**Kata Kunci:** *polycystic ovary syndrome*; depresi; psikoneuroimunologi; HPG axis.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Polycystic ovary syndrome (PCOS)* is heterogeneous, complex endocrine disorder with unknown etiology, affecting 4%–18% of reproductive age women and associated with reproductive, metabolic, and psychological dysfunction. Along with physical disorders, many mental disorders are also associated with PCOS, about 40% of women with PCOS have depression. This literature review aims to explore how PCOS can lead to depression in term of psychoneuroimmunology aspects.

**Method:** Literature review was conducted through the search engine from Google Scholar and Clinical Key with keywords “*Polycystic ovary syndrome*”, “*depression*”, “*psychoneuroimmunology*”, “*distress*”, and “*inflammation*” from 2015-2020.

**Result:** The important role of the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis in the pathophysiology of mood disorder has concluded that high comorbidity between depression and PCOS are caused by hyperandrogenism and insulin resistance mediated by low grade chronic inflammation. The activation of hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) by stress

*exerts an inhibitory effect on the female reproductive system. CRH can inhibit GnRH secretion from the hypothalamus. The anti-reproductive action of CRH in the ovaries of women with high psychosocial stress led to early ovarian failure. In addition, the pathophysiology of depression and mental stress in PCOS is associated with various changes including high activity of pro-inflammation markers and the body's immune system during stress, it has also been linked to increased cortisol levels, increased sympathetic activity, and decreased serotonin levels in the central nervous system.*

*Result: There's strong relationship between PCOS and depression in terms of psychoneuroimmunology aspects, by HPG axis role. Comprehensive management of depression is improving outcome strategy in women with PCOS by involving Consultation-Liaison Psychiatry (CLP).*

**Keywords:** *polycystic ovary syndrome (PCOS); depression; psychoneuroimmunology; HPG axis*

## PENDAHULUAN

Salah satu gangguan endokrin yang paling umum terjadi di antara wanita pada usia reproduksi adalah *Polycystic ovary syndrome* (PCOS).<sup>1</sup> PCOS adalah gangguan endokrin yang heterogen, kompleks, dengan etiologi yang tidak diketahui, memengaruhi 4–18% wanita usia reproduksi. PCOS adalah masalah klinis dan kesehatan masyarakat yang penting karena sangat umum terjadi, di mana memengaruhi hingga satu dari lima wanita usia reproduksi. PCOS memiliki implikasi klinis yang signifikan dan beragam termasuk reproduksi (infertilitas, hiperandrogenisme, hirsutisme), metabolisme (resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, diabetes mellitus tipe 2, profil risiko kardiovaskular yang buruk) dan gangguan psikologis (peningkatan kecemasan, depresi, dan kualitas hidup yang memburuk). Heterogenitas dari gangguan PCOS ini menyebabkan perlunya penelitian klinis yang cukup luas dengan melibatkan banyak disiplin ilmu, termasuk kesehatan mental.<sup>2</sup>

Studi telah menunjukkan bahwa sejumlah gangguan berhubungan dengan PCOS, termasuk depresi, kecemasan, gangguan citra tubuh dan ketidakpuasan tubuh, gangguan makan, disfungsi seksual, serta penurunan kualitas hidup.<sup>1,3</sup> Wanita dengan PCOS memiliki tanda-tanda klinis dan/atau biokimia hiperandrogenisme. Beberapa studi

telah menunjukkan korelasi antara depresi dan hirsutisme. Wanita dengan PCOS memiliki harga diri yang lebih rendah, citra diri yang lebih negatif, dan memiliki tingkat depresi dan tekanan psikologis yang lebih tinggi karena karakteristik penampilan fisik hiperandrogenisme, termasuk obesitas, hirsutisme, jerawat kistik, seborrhea dan kerontokan rambut, kemungkinan dengan memengaruhi identitas feminin.<sup>3</sup>

PCOS mungkin tidak hanya disebabkan oleh faktor psikososial, gejala utamanya seperti infertilitas, disfungsi menstruasi, hirsutisme, dan obesitas dapat disebabkan oleh peningkatan stres psikososial dan gangguan *mood*. Studi menunjukkan bahwa pasien dengan PCOS secara signifikan lebih memiliki gejala neurotik (mengalami kesulitan mengatasi stres), cemas, dan depresi daripada kontrol.<sup>2</sup> Dalam hal ini, masalah psikologis yang terkait dengan PCOS yang paling banyak mendapat perhatian adalah depresi.<sup>3</sup>

Depresi memiliki prevalensi tertinggi, dari 28% hingga 64%, di antara pasien dengan PCOS.<sup>4</sup> Gejala-gejala depresi pada PCOS termasuk perasaan sakit, *mood* yang depresif, melankolis, dan kesedihan. Namun, penyebab gangguan ini tidak jelas. Dampak kadar androgen yang tinggi pada gangguan *mood* dapat menjadi salah satu alasan tingginya prevalensi depresi.<sup>1</sup>

Gangguan emosional seperti depresi dan stres kronis dikaitkan dengan perubahan

fisiologis tertentu seperti peningkatan aktivitas sistem imunitas dan marker pro-inflamasi, yang meningkatkan risiko seseorang untuk mengalami kelainan kronis seperti penyakit kardiovaskular, diabetes, dan kanker. Beberapa bukti menunjukkan hubungan yang kuat antara depresi dan sitokin pro-inflamasi lainnya seperti *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- $\alpha$ ) dan Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).<sup>5</sup>

Ketidakseimbangan sistem imun dan psikopatologi terbukti berkorelasi dengan penurunan fungsi reproduksi. Sitokin yang diproduksi Sistem Saraf Pusat (SSP) memengaruhi fungsi gonad dengan mengubah produksi hormon dan responsif dalam aksis *Hypothalamus-Pituitary-Adrenal* (HPA) atau melalui koneksi otak-gonad yang melewati hipofisis. Terdapat beberapa bukti bahwa hambatan pada aktivitas *Hypothalamus-Pituitary-Gonadal* (HPG) oleh stres dan faktor lainnya mungkin dikaitkan dengan aktivitas HPA. Aksis HPG berperan penting pada patofisiologi gangguan *mood*. Komorbiditas antara *Major Depressive Disorder* (MDD) yang tinggi dan kelainan endokrin seperti PCOS, dapat dijelaskan sebagai akibat hiperandrogenisme.<sup>6,7</sup>

Peningkatan faktor inflamasi seperti sitokin proinflamasi yaitu interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$  yang berkontribusi pada perkembangan dan keparahan depresi.<sup>8</sup> Sitokin SSP juga dapat menyebabkan perubahan aktivasi dan fungsi leukosit perifer, dan dapat memicu kaskade sitokin di perifer yang dapat memodulasi fungsi spesifik yang berkaitan dengan reproduksi.<sup>7</sup>

Studi yang dilakukan pada wanita dengan PCOS dan pada model tikus eksperimental menunjukkan bahwa dorongan regulasi simpatik ke ovarium mungkin tidak seimbang (hiperaktif). Sistem saraf simpatis (*sympathetic-adrenal-system/SAS*) dan aksis HPA (kortisol) adalah komponen integratif dan pengatur utama respon imun yang berbeda.<sup>5</sup>

Studi sebelumnya sudah menunjukkan adanya kompleksitas hubungan antara PCOS

terhadap distres psikologis terutama depresi. Hal ini juga dapat ditinjau dari segi psikoneuroimunologi yang sangat terkait terhadap perkembangan keparahan gejala depresi pada wanita dengan PCOS. Oleh karena belum adanya studi yang melihat lebih dalam tentang psikoneuroimunologi depresi pada wanita dengan PCOS, diperlukan suatu penelusuran lebih lanjut yang menjadi kebaruan (*novelty*) dari *literature review* ini. Kebaruan lainnya yaitu studi ini juga menghasilkan suatu konsep yang mengusulkan adanya skrining depresi pada wanita dengan PCOS, yang nantinya diharapkan dapat menjadi landasan manajemen komprehensif terhadap gejala depresi pada PCOS, yang tidak hanya melibatkan bagian Obstetri dan Ginekologi, namun juga bagian Psikiatri (*Consultation-Liaison Psychiatry/CLP*).

## METODE

Pencarian literatur dilakukan melalui yang dilakukan melalui *search engine Google Scholar* dan *Clinical Key* dengan kata kunci “*Polycystic ovary syndrome*”, “*depression*”, “*psychoneuroimmunology*”, “*distress*”, dan “*inflammation*” sejak tahun 2015-2020. Kemudian dipilih beberapa literatur yang sesuai dengan topik yang dibahas.

## HASIL

Berdasarkan kesesuaian dengan topik yang dibahas yaitu mengenai psikoneuroimunologi depresi pada PCOS, ditemukan beberapa sumber artikel yang dapat digunakan sebagai dasar penulisan *literature review* ini.<sup>1,3,4,5,10,12,13,18,19,20,25,29,32,34</sup>

## PEMBAHASAN

### *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

PCOS pertama kali dijelaskan pada tahun 1935, oleh Stein dan Leventhal sebagai kelompok gejala yang terdiri dari hirsutisme, amenore, pembesaran ovarium, dan obesitas; istilah ‘*sindrom ovarium polistik*’ kemudian

diperkenalkan meskipun nama sindrom Stein-Leventhal masih diterima. Tingkat testosteron yang meningkat, atau ‘hiperandrogenisme’, mungkin merupakan ‘kriteria diagnostik PCOS yang paling konsisten dan jelas’, terjadi pada 60–80% wanita dengan PCOS.<sup>4</sup>

Etiologi pasti PCOS masih belum jelas, tetapi diyakini hasil dari interaksi kompleks antara faktor genetik, perilaku dan lingkungan.<sup>4</sup> Diagnosis PCOS didasarkan pada kriteria Rotterdam 2003 yang mencakup adanya dua dari tiga kriteria berikut ini:<sup>9</sup>

- a. Oligo / anovulasi
- b. Hiperandrogenisme klinis dan atau biokimiawi
- c. Ovarium polikistik yang didapatkan dari USG ginekologis.

Gambaran klinis meliputi manifestasi reproduksi seperti berkurangnya frekuensi ovulasi, siklus menstruasi yang tidak teratur (sembilan atau lebih sedikit periode per tahun), berkurangnya kesuburan, ovarium polikistik pada USG, dan konsentrasi tinggi hormon pria seperti testosteron (melalui tes darah) yang dapat menyebabkan pertumbuhan rambut wajah atau tubuh berlebih (hirsutisme) dan jerawat. PCOS memengaruhi kualitas hidup dan dapat memperburuk kecemasan dan depresi yang ada, baik karena gambaran PCOS atau karena diagnosis penyakit kronis.<sup>4</sup>

PCOS memiliki implikasi klinis yang signifikan dan beragam termasuk reproduksi (infertilitas, hiperandrogenisme, hirsutisme), metabolisme (resistensi insulin, gangguan toleransi glukosa, diabetes mellitus tipe 2, profil risiko kardiovaskular yang berisiko), dan gangguan psikologis (peningkatan kecemasan, depresi, dan kualitas hidup yang memburuk).<sup>2</sup>

Hingga saat ini, penyebab PCOS masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai sumber menjelaskan bahwa PCOS terjadi akibat interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Dengan berkembangnya teknologi, fokus penelitian untuk mencari penyebab PCOS terus berubah, dari faktor

ovarium, aksis hipotalamus–pituitari, hingga gangguan aktivitas insulin. Ketiga faktor ini saling berinteraksi dalam regulasi fungsi ovarium.<sup>10</sup>

Dalam patogenesis PCOS, hiperandrogenisme dan resistensi insulin adalah pilar endokrin yang dapat menjelaskan berbagai gejala gangguan metabolisme. Pertumbuhan folikel terganggu oleh hiperandrogenisme, menghasilkan sejumlah besar folikel kecil dan peningkatan stroma karena peningkatan atresia folikel. Infertilitas akibat kelainan ini telah ditunjukkan pada wanita-wanita ini. Hung *et al.* mengeksplorasi hubungan antara PCOS dan perkembangan selanjutnya dari gangguan jiwa termasuk skizofrenia, gangguan bipolar, gangguan depresi, gangguan kecemasan, dan gangguan tidur, yang melaporkan bahwa “insiden depresi, kecemasan, dan gangguan tidur lebih tinggi di antara subjek PCOS daripada subjek dalam kelompok kontrol”.<sup>11</sup> Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tikus PCOS yang diinduksi dehydroepiandrosterone (DHEA), memperlihatkan perilaku seperti depresi menurut hasil dari penilaian perilaku.<sup>12</sup> Monoamina dan/atau metabolitnya di dalam otak menurun pada tikus yang diinduksi DHEA dibandingkan dengan kontrol. Penurunan regulasi monoamina otak dan metabolitnya yang menyiratkan kontribusi hiperandrogenisme pada gejala psikologis wanita dengan PCOS.<sup>13</sup>

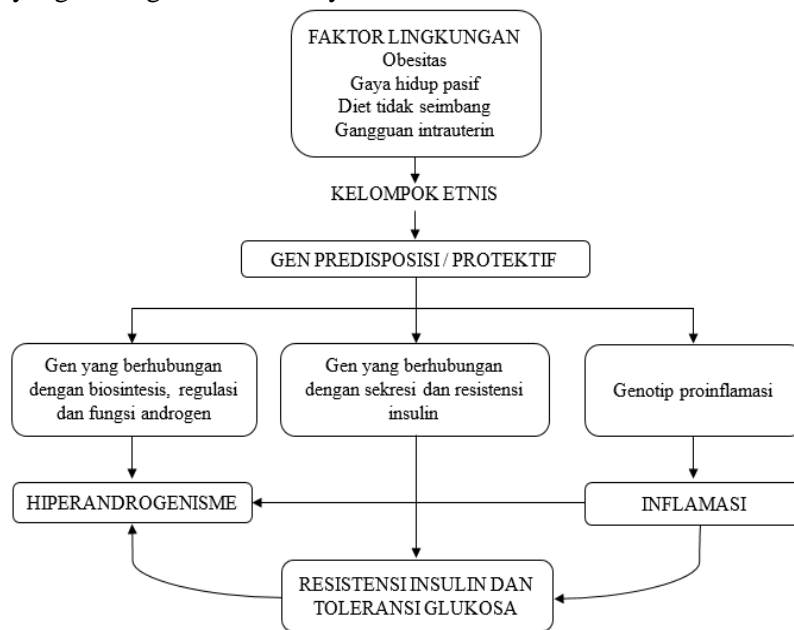
Pada penelitian mengenai PCOS pada berbagai ras etnik, ditemukan bahwa prevalensi PCOS pada berbagai ras tidak berbeda, tetapi ras berpengaruh terhadap manifestasi klinis PCOS, seperti resistensi insulin, obesitas, hiperandrogenisme, dislipidemia. Perbedaan manifestasi klinis ini disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti pola makan, kebiasaan olahraga, dan gaya hidup.<sup>10</sup>

#### a. Resistensi Insulin pada PCOS

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia merupakan faktor kunci patogenesis gangguan

ovulasi dan hiperandrogenisme pada PCOS.<sup>14</sup> Di ovarium, kadar insulin tinggi akan menstimulasi enzim 17 $\alpha$ -hydroxylase yang akan meningkatkan proses konversi progesterone menjadi androstendione. Pada kelenjar adrenal, hiperinsulinemia akan meningkatkan aktivitas aksis HPA. Peningkatan aktivitas aksis HPA akan meningkatkan aktivitas enzim 17 $\alpha$ -hydroxylase yang mengkonversi senyawa

17OH Pregnonolone menjadi Dehydroepiandrosteronesulphate (DHEAS). Peningkatan aktivitas adrenal diperkirakan dapat menyebabkan fosforilasi reseptor insulin yang menyebabkan resistensi insulin. Hiperinsulinemia juga menurunkan produksi *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) pada hepar sehingga kadar *free testosterone* akan meningkat.<sup>14,15</sup>



Gambar 1. Model Hubungan Kompleks antara Faktor Genetik dan Lingkungan terhadap Kejadian PCOS (Dengan izin dari Hestiantoro *et al.*)<sup>10</sup>

Konsentrasi androgen bebas merupakan hal yang memengaruhi aktivitas androgen di organ perifer. Konsentrasi androgen bebas tidak hanya terjadi akibat kelebihan produksi androgen namun dapat juga terjadi akibat penurunan kadar *Sex Hormone Binding Globuline* (SHBG). Kulit merupakan salah satu organ target utama androgen. Pada pasien PCOS, hiperandrogen dapat bermanifestasi dalam bentuk hirsutisme, alopesia androgenik, jerawat, dan dermatitis seboroik. Peningkatan kadar androgen diketahui berperan dalam perubahan distribusi lemak tubuh yang mendorong terjadinya akumulasi lemak visceral.<sup>16</sup>

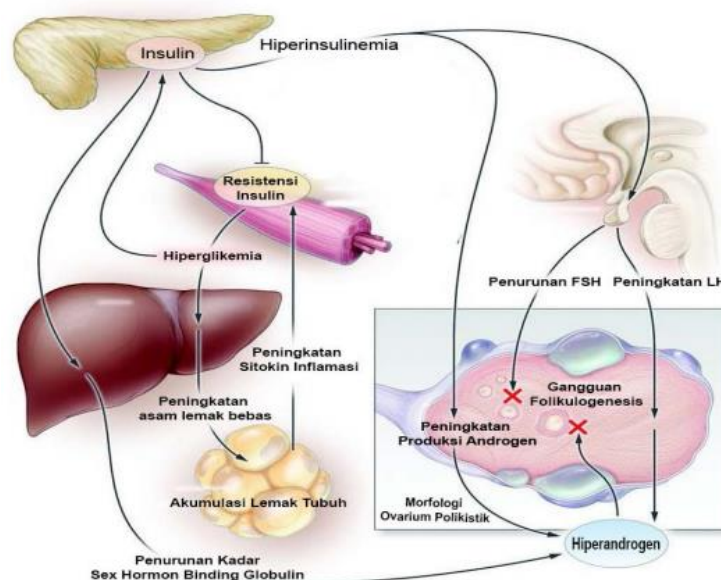
Pada pasien PCOS, peningkatan akumulasi lemak tubuh ini akan menghasilkan

peningkatan sitokin inflamasi. Resistensi insulin terjadi akibat peningkatan sitokin inflamasi. Peningkatan sekresi LH dan penurunan FSH yang mengakibatkan gangguan folikulogenesis. Terjadi peningkatan produksi androgen akibat gangguan folikulogenesis dan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia dapat menurunkan kadar *sex hormon binding globulin* yang juga dapat menyebabkan hiperandrogen. Hiperandrogen dapat menyebabkan akumulasi lemak di lokasi tertentu yang dapat meningkatkan pengeluaran sitokin inflamasi sehingga terjadi siklus yang tidak berujung yang akan memperburuk gangguan metabolik dan hormonal pada pasien PCOS (Gambar 2).<sup>10</sup>

**b. Low Grade Chronic Inflammation**

Istilah inflamasi kronik derajat rendah digunakan untuk menggambarkan kondisi peningkatan beberapa sitokin inflamasi sebagai respon dari suatu stimulus. Inflamasi kronis derajat rendah secara biokimiawi diartikan

sebagai kondisi terjadinya peningkatan 2-3 kali lipat konsentrasi mediator inflamasi seperti  $TNF\alpha$ , IL-1, IL-6 dan *C-Reactive Protein* (CRP) di sirkulasi sistemik. Berdasarkan berbagai penelitian inflamasi kronis derajat



Gambar 2. Efek Peningkatan Akumulasi Lemak Tubuh pada Gangguan Metabolik dan Hormonal Pasien PCOS (Dengan izin dari Hestiantoro *et al.*)<sup>10</sup>

rendah memiliki peran penting dalam progresivitas berbagai penyakit seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular. Pada PCOS, inflamasi kronis derajat rendah berperan sebagai penghubung antara hiperandrogenisme, resistensi insulin, akumulasi lemak tubuh, dan komplikasi jangka panjang penyakit.<sup>17</sup>

**Depresi pada PCOS**

Masalah psikologis yang terkait dengan PCOS yang paling mendapat perhatian adalah depresi.<sup>3</sup> Meskipun jelas bahwa depresi merupakan risiko pada PCOS, upaya untuk mengidentifikasi penyebab spesifik depresi pada PCOS belum memberikan jawaban yang jelas, mungkin karena banyak variabel dapat berkontribusi terhadap depresi pada PCOS (berat badan, jerawat, hirsutisme, testosteron) baik secara langsung maupun tidak langsung.<sup>18</sup>

Day *et al.* menunjukkan bahwa depresi pada PCOS mungkin memiliki aspek genetik yang terkait dengan indeks massa tubuh (IMT).<sup>19</sup> Seseorang yang didiagnosis dengan gangguan yang berarti hidup mereka akan terkena dampak dari berbagai masalah jangka pendek dan jangka panjang dengan berbagai tingkat yang berbeda, mungkin akan merasa cemas dan penurunan *mood* sebagai reaksi alami. Penelitian menunjukkan bahwa walaupun testosteron mungkin menyebabkan depresi secara tidak langsung dengan menyebabkan gejala *distress* pada PCOS, bukti untuk efek langsung testosteron lemah.<sup>18,20</sup>

Depresi telah dikaitkan dengan peningkatan kadar kortisol, peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan kadar serotonin dalam sistem saraf pusat, gambaran yang juga terkait dengan resistensi insulin. Depresi ditemukan sekitar dua kali lebih umum pada diabetisi dibandingkan dengan orang

sehat, dan manajemen depresi yang tepat dapat meningkatkan kontrol glukosa, meskipun ini bukan temuan yang konsisten.<sup>2</sup> Roose *et al.* melaporkan hubungan antara resistensi insulin dan tekanan psikiatrik pada PCOS.<sup>21</sup>

Telah diketahui bahwa depresi dapat dikorelasikan dengan sitokin pro-inflamasi, dan beberapa anti-depresan mengurangi produksi sitokin pro-inflamasi. Stres dan depresi kronis dapat berdampak pada sistem imun yang menyebabkan peningkatan aktivitas imun, sehingga meningkatkan risiko diabetes, penyakit kardiovaskular, dan kanker. Marker inflamasi yang meningkat secara kronis dapat menjadi penyebab kelelahan, perasaan tertekan, penarikan sosial, dan gangguan tidur pada PCOS. Sitokin melemahkan *blood-brain-barrier*, menyebabkan kekurangan serotonin dan peningkatan hormon stres kronis.<sup>3</sup>

### **Psikoneuroimunologi Depresi pada PCOS**

Selama stres, sistem saraf simpatik meningkat, sistem saraf parasimpatik menurun dan aksis HPA teraktivasi. Stimulus dari aksis HPA menyebabkan efek dari *downstream* terjadi pelepasan kortisol, yang merupakan suatu anti-inflamasi kuat yang pada keadaan normal bekerja menghambat produksi sitokin proinflamasi. Dengan demikian, aktivasi *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) oleh *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) menyebabkan *Glucocorticoid Receptor* (GCR) intrasel pada leukosit menjadi diaktifkan oleh p38 MAKPK; oleh karena ini, maka efek anti-inflamasi dari glukokortikoid dilemahkan dan ekspresi sitokin meningkat.<sup>22</sup>

Sitokin pro-inflamasi juga menyebabkan penurunan lebih lanjut pada aktivitas anti-inflamasi dari glukokortikoid dan peningkatan produksi sitokin. Selain itu, meningkatkan *norepinephrine*, yang dilepaskan akibat stimulus saraf simpatik, terikat pada reseptor-reseptor adrenergik pada makrofag, yang menyebabkan aktivasi *Nuclear Factor- $\kappa$ - $\beta$*  (NF $\kappa$  $\beta$ ) dan ekspresi sitokin lebih lanjut, sehingga menyebabkan penurunan lebih lanjut

pada konsentrasi serotonin dan norepinefrin. Biasanya aktivitas saraf parasimpatik dihambat dalam keadaan stres kronis, dan bukannya mengarah ke peningkatan pembentukan sitokin, yang kemudian bekerja untuk lebih mengubah level neurotransmitter.<sup>23</sup>

Sitokin proinflamasi, terutama TNF $\alpha$  dapat meningkatkan aktivitas dari satu enzim *indolamine-2,3-dioxygenase* (IDO), yang menurunkan triptofan. Triptofan merupakan suatu prekursor kimiawi untuk serotonin (5-HT). Terjadi penurunan dari level triptofan terhadap level monoamin di otak pada pasien dengan depresi. Sitokin proinflamasi juga dapat meningkatkan sekresi *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH), peningkatan CRH ini akan berdampak pada peningkatan kortisol. Peningkatan dari kortisol dalam jangka waktu lama dapat bersifat neurotoksik, dengan menurunkan neuro-protector yang berupa *Brain Derived Neurotropic Factor* (BDNF). Penurunan dari level BDNF terlibat dalam patogenesis depresi.<sup>24</sup>

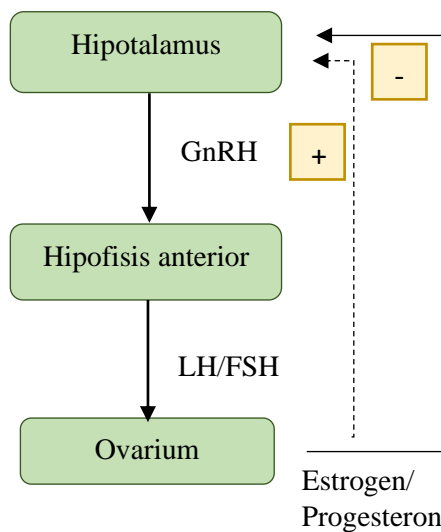
Hubungan antara psikopatologi atau stres berdampak juga pada infertilitas yang dimediasi oleh jalur immuno-endokrin. Ketidakseimbangan antara sistem imun dan psikopatologi secara terpisah terbukti berkorelasi dengan penurunan fungsi reproduksi. Sitokin yang diproduksi SSP memengaruhi fungsi gonad dengan mengubah produksi hormon dan responsif dalam aksis HPA, atau melalui koneksi otak-gonad yang melewati hipofisis. Sitokin SSP juga dapat menyebabkan perubahan aktivasi dan fungsi leukosit perifer, dan dapat memicu kaskade sitokin di perifer yang dapat memodulasi fungsi spesifik yang berkaitan dengan reproduksi.<sup>7</sup>

#### **a. Hipotalamus-Hipofisis-Gonad Axis**

Peran penting aksis HPG pada patofisiologi gangguan *mood* berasal dari dua sumber primer. Pertama, observasi klinis menyimpulkan bahwa komorbiditas antara



MDD yang tinggi dan kelainan endokrin seperti PCOS, diakibatkan oleh hiperandrogenisme. Di samping itu, literatur tersebut penuh dengan bukti terkait sistem reproduksi wanita terhadap fluktuasi *mood* dan depresi, termasuk onset pubertas, fase siklus menstrual luteal akhir, penggunaan kronis dari kontraseptif oral, dan onset selama periode postpartum serta perimenopause.<sup>6</sup>



Gambar 3. Aksis HPG (Dimodifikasi dari Gordon-Elliot *et al.*)<sup>25</sup>

Faktanya perbedaan gender dalam berkembangnya depresi terjadi hanya postpubertas. Studi pada pasien depresi telah menemukan defisit pada fungsi gonad, contohnya androgen, estradiol dan fungsi hipofisis, atau rendahnya *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Abnormalitas pada kadar dan pulsatilitas *Luteinizing Hormone* (LH) pada wanita dengan depresi telah terdokumentasi secara konstan, sementara FSH yang lebih rendah telah dihubungkan dengan bunuh diri pada pasien depresi wanita.<sup>6,26</sup>

Terdapat beberapa bukti bahwa hambatan pada aktivitas HPG oleh stres dan faktor lainnya mungkin dikaitkan dengan aktivitas HPA. CRH menghambat *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) dan sekresi gonadotropin pada studi model hewan. Kadar estradiol rendah terlihat pada

wanita premenopause depresi yang mungkin mengarah pada penurunan penghambatan umpan balik HPA karena adanya peningkatan *drive* HPA dengan *unopposed* progesteron. Gangguan *mood* pada sindrom premenstrual relatif ringan bila dibandingkan dengan durasi depresi, terdapat disregulasi transien dari aksis HPA selama fase luteal, menawarkan dukungan lebih jauh pada pengaruh steroid gonadal pada fungsi HPA terkait *mood*.<sup>27</sup> Studi depresi postmortem, CRH yang memproduksi neuron paraventricular nucleus (PVN) yang *colocalized* dengan *Estrogen Receptor-α* (ER $\alpha$ ) meningkat pada depresi, menunjukkan lagi adanya interaksi HPA-HPG pada depresi.<sup>28</sup> Studi *imaging* fungsional pada wanita depresi menunjukkan estradiol yang lebih rendah dihubungkan secara signifikan dengan ketidakmampuan untuk meregulasi hiperaktivitas pada regio sirkuit respon stres utama seperti amigdala dan hipokampus.<sup>29</sup>

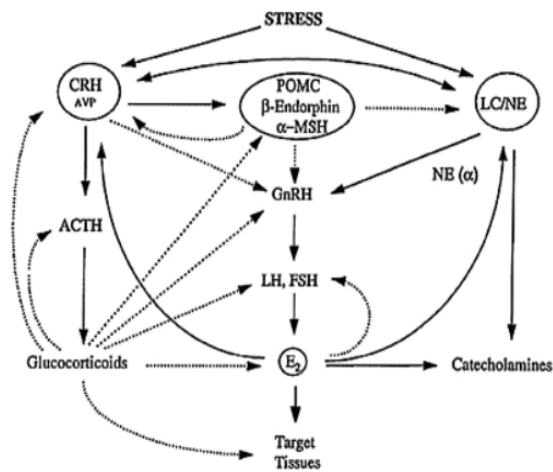
### b. Stres Kronik pada PCOS

Hans Selye (1907–1982), yang dikenal sebagai “*father of stress*”, menggambarkan bahwa stres akut bisa menyenangkan dan mendebarkan, sementara stres kronis tidak. Stres kronis dapat meningkatkan kerentanan terhadap *outcome* medis yang merugikan. Studi tentang stres kronis telah mendorong para ilmuwan untuk mengajukan banyak teori selama 50 tahun terakhir untuk menghubungkan stresor, kortisol, dan penyakit. Sebagaimana disebutkan di atas, mekanisme utama untuk adaptasi stres akut adalah co-regulasi sistem locus ceruleus/norepinefrin (LC/NE) dengan CRH, namun, *prolong* atau hipersekresi dapat menyebabkan stres kronis (Gambar 4).<sup>13</sup>

Reseptor CRHR-1 telah diidentifikasi dalam sel granulosa, teka, dan kumulus ooforus dari folikel graafian. CRH reproduktif bersama dengan sistem imun berpartisipasi dalam berbagai tingkat fungsi reproduksi, seperti: ovulasi, luteolisis, implantasi, dan parturasi. Hubungan CRH untuk proses atresia folikel



dan luteolisis dapat dilakukan oleh mekanisme autokrin dan parakrin untuk steroidogenesis dan pematangan folikel.<sup>13</sup>



Gambar 4. Representasi heuristik dari interaksi antara aksis HPA, sistem locus ceruleus/norepinefrin (LC / NE). Garis putus-putus menggambarkan inhibisi sedangkan garis penuh menggambarkan stimulasi (Dengan izin dari Zangeneh)<sup>13</sup>

Dalam situasi yang penuh tekanan, aktivitas aksis HPA, sistem LC/NE, dan tonus inhibisi opiat meningkat dan deaktivasi yang signifikan ini dalam neurotransmisi opioid-opioid, dapat mengakibatkan aktivitas SSP yang terlalu aktif dan meningkatkan ekspresi gen serta meningkatkan level mRNA TH sebagai respon terhadap stres. Ketika besarnya stresor mencapai ambang tertentu, terdapat aktivasi respon adaptif stereotip, adaptasi umum atau sindrom stres. Dalam adaptasi stres hiperaktif SSP, hiperresponsivitas sistem LC-NA dan koregulasi sistem LC-NA oleh CRH dan opioid dapat mengganggu keseimbangan ini terutama di LC.<sup>13</sup>

Studi menunjukkan bahwa aktivasi LC diperlukan untuk depolarisasi neuron LHRH dan mengakibatkan lonjakan LH (*LH surge*).<sup>13</sup> Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi aktivasi simpatis yang dimediasi neurotropin sentral SAS (LC/NE) dan aktivasi stres simpatis dalam sistem reproduksi wanita. Efektor otak utama adalah neuron Paraventricular nucleus (PVN) yang mensintesis CRH dan neuron Locus ceruleus

norepinefrin. CRH bertindak sebagai neurotransmitter di LC mengaktifkan neuron noradrenalin di LC. Tetapi, di bawah tekanan kronis, kortikosteroid distal meningkat dan tidur terganggu.<sup>30</sup> Bertindak secara bersama, kedua kelompok neuronal ini memulai respon adaptasi yang mencakup peningkatan kewaspadaan dan rentang perhatian, penurunan waktu refleksi, antinociception, penekanan makan dan perilaku seksual, serta aktivasi SAS dan HPA. Respon alostatik sementara ini bersifat adaptif dan menghasilkan mobilisasi energi, peningkatan peredaran sel imun dan menghasilkan penyimpanan memori (karena efek glukokortikoid dalam hippocampus).<sup>31</sup>

Dalam kondisi normal, respon alostatik ini dinonaktifkan selama pemulihan setelah stres. Sebaliknya, keadaan stres kronis menyebabkan kecemasan dan mekanisme *coping* pasif atau *withdrawal* yang mendapatkan respon jangka panjang yang mengacu pada reaksi kewaspadaan atau kekalahan yang ditandai dengan aktivasi kronis sistem HPA. Konsekuensi dari aktivitas dan beban alostatik yang berlebihan pada 4 *setting* utama: 1) tekanan kronis akibat serangan berulang oleh beberapa stresor baru; 2) kurangnya adaptasi terhadap pengulangan stressor yang sama; 3) respon berkepanjangan karena ketidakmampuan untuk menonaktifkan respon alostatik; dan 4) respon yang tidak memadai, yang mengarah ke hiperaktivitas kompensasi sistem lain. Beban alostatik bersifat maladaptif dan mengarah pada obesitas, diabetes, hipertensi, atrofi otot, peningkatan kerentanan terhadap infeksi, dan kerusakan memori (dari efek merusak akibat peningkatan kronis glukokortikoid pada sel-sel hippocampal).<sup>31</sup>

Peningkatan CRH dan *beta-End* dalam hipotalamus dan juga efek penghambatan tonik beta-End pada tonus simpatis dalam situasi stres, menghambat sekresi gonadotropin, oksitosin, dan vasopresin, yang dapat menyebabkan amenore, di mana sering

menyebabkan konsekuensi dari latihan intensif atau stres psikologis dan dapat mengganggu proses parturisi dan laktasi. Dengan demikian, gangguan perkembangan folikel tampaknya menjadi penyebab paling umum dari disfungsi reproduksi yang disebabkan oleh stres pada wanita. Penurunan utilitas sekresi GnRH/LH endogen mengurangi folikel ovarium dari *support* gonadotropin yang adekuat yang menyebabkan berkurangnya produksi estradiol dengan pertumbuhan folikel yang lebih lambat. Maka dari itu, dapat disimpulkan terdapat tingkat gangguan oleh stresor di ovarium. Menariknya, beberapa komponen aksis HPA dan reseptornya terdapat dalam jaringan reproduksi sebagai regulator autacoid dari berbagai fungsi mereka, termasuk CRH ovarium dan endometrium, yang dapat berpartisipasi dalam proses inflamasi estrogen ovarium yang secara langsung menstimulasi gen CRH, yang mungkin menjelaskan sedikit hiperkortisolisme wanita dan proporsi kecemasan depresi dan gangguan makan serta sindrom Cushing pada wanita. PCOS menggambarkan penurunan jumlah immunoreaktivitas CRH, menunjukkan bahwa penurunan CRH ovarium mungkin terkait dengan anovulasi PCOS. CRH mengaktifkan neuron LC secara langsung bahkan ketika aktivitas sinaptik dicegah. Aksi langsung ini konsisten dengan bukti ultra-struktural terhadap kontak sinaptik antara terminal CRH-immunoreaktif dan LC dendrit. Terdapat peningkatan kadar CRH dalam LC pada pasien depresi. Pola kolaborasi antara CRH dan LC-NA dalam aksis HPA sistem reproduksi wanita sangat kompleks dan gangguan pada sistem *feedback* dapat memicu disfungsi ovarium.<sup>13</sup>

## MANAJEMEN DEPRESI PADA PCOS

### Psikofarmakologi

Tidak ada studi yang mengevaluasi penggunaan medikasi psikiatris seperti *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor* (SSRI), *Serotonin-Norepinefrin Reuptake Inhibitor* (SNRIs), anti-depresan trisiklik (TCA), atau

obat anti-ansietas dalam pengobatan depresi atau ansietas pada wanita dengan PCOS. Penggunaan obat-obatan ini saat ini didasarkan pada pedoman standar untuk pengobatan depresi dan gangguan kecemasan, meskipun efek samping seperti kenaikan berat badan harus dipertimbangkan ketika meresepkan wanita dengan PCOS.<sup>32</sup>

### Intervensi Psikososial

*Cognitive behavioral therapy* (CBT) direkomendasikan oleh *American Psychological Association* dan *American College of Physicians* sebagai salah satu terapi lini pertama untuk pasien dengan depresi.<sup>33</sup> Dalam sebuah studi pilot RCT wanita dewasa dengan PCOS, *overweight/obesitas*, dan depresi, di mana subjek dilakukan randomisasi untuk 8 kunjungan CBT mingguan ditambah 16 kunjungan *lifestyle counseling* mingguan (CBT + LS/*lifestyle counseling*) atau 8 kunjungan kontrol kontak dengan anggota tim ditambah 16 kunjungan LS mingguan. Studi ini menemukan bahwa wanita dalam kelompok CBT + LS kehilangan lebih banyak berat badan setiap minggu, serta mengalami perbaikan respon stres yang diukur dengan perubahan denyut jantung dan kortisol selama *Trier Social Stress Test* (TSST) yang dilakukan pada awal dan minggu ke-8. Berdasarkan studi-studi di atas, dapat disimpulkan bahwa CBT memiliki efikasi yang baik untuk depresi pada PCOS.<sup>34</sup>

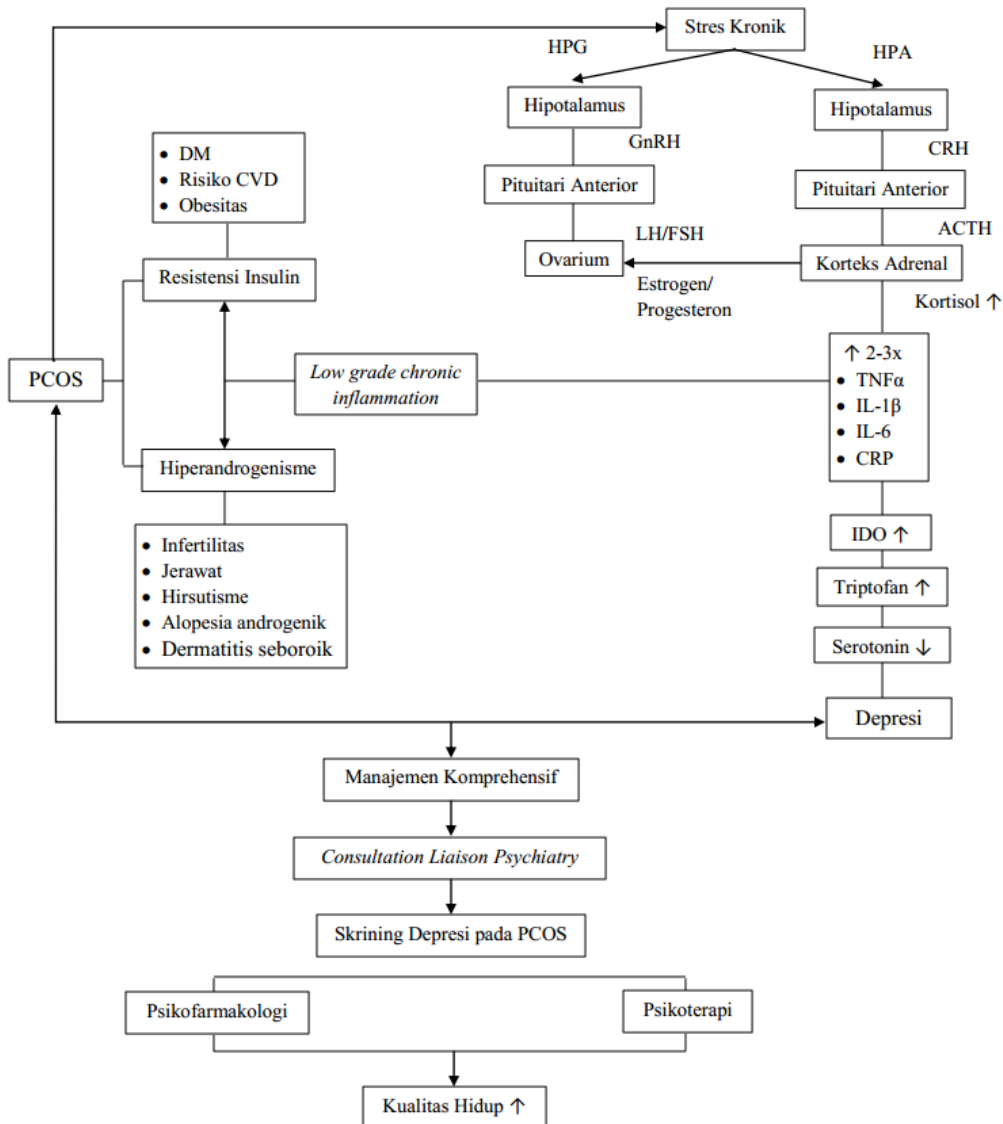
Studi lain membandingkan 8 minggu program *mindfulness stress reduction program* harian dengan kelompok kontrol tanpa intervensi pada remaja dan orang dewasa dengan PCOS. Studi ini menemukan penurunan yang signifikan lebih besar dalam rata-rata depresi dan kecemasan subskala dari kuesioner DASS-21 (*Depression Anxiety Stress Scales-21*) pada kelompok *mindfulness* dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>35</sup> Studi-studi di atas mungkin dibatasi oleh sejumlah kecil peserta dan durasi pendek, namun bagaimanapun, mendukung efikasi

untuk manajemen non-farmakologis depresi pada wanita dengan PCOS.<sup>34</sup>

**IMPLIKASI KLINIS**

Chaudari *et al.*<sup>32</sup> menemukan bahwa gejala psikiatrik sangat rentan terjadi pada wanita dengan PCOS, dalam studi ini khususnya meninjau kecemasan dan depresi. Studi ini menyoroti bahwa memang sudah selayaknya dilakukan skrining pasien PCOS

untuk gangguan psikiatrik, sesuai dengan *guideline* yang ada. Gejala PCOS dapat berubah sepanjang perjalanan penyakit. Oleh karena itu, sangat penting bahwa skrining untuk morbiditas psikiatri dimasukkan sebagai proses yang berkelanjutan daripada hanya penilaian satu kali saja. Ditemukan pula bahwa gejala depresi dan ansietas berhubungan dengan kualitas hidup yang lebih rendah.<sup>32</sup>



Gambar 5. Kerangka Konsep Hubungan PCOS dan Depresi Ditinjau dari Psikoneuroimunologi serta Implikasi Klinis dengan Melibatkan *Consultation-Liaison Psychiatry*

Berdasarkan pemaparan tersebut, diperlukan manajemen tim yang komprehensif melalui *Consultation-Liaison Psychiatry* (CLP), yaitu merupakan dokter ahli yang

menghubungkan tim-tim yang bekerja untuk pasien di rumah sakit. Psikiater *liaison* bertugas untuk menjembatani kasus yang kompleks dan berinteraksi dengan tim dokter-

dalam hal ini bidang Obstetri dan Ginekologi yang menangani pasien PCOS, pasien, dan anggota keluarga. Psikiater *liaison* menilai interaksi kondisi medik, psikiatri, gejala psikiatri, dan memberikan rekomendasi terapi.<sup>36</sup> Gambar 5 menunjukkan hubungan PCOS dan Depresi ditinjau dari PNI serta implikasi klinis melibatkan CLP.

Melalui CLP dapat dilakukan komunikasi yang efektif sebagai elemen terpenting dalam proses konsultasi, yang dapat meningkatkan efektivitas proses konsultasi dan keakuratan intervensi.<sup>37</sup> Oleh karena itu manajemen depresi secara komprehensif melalui skrining dan intervensi psikologis yang tepat merupakan salah satu strategi untuk meningkatkan *outcome*, seperti perbaikan gejala baik morbiditas psikiatrik maupun PCOS itu sendiri, serta peningkatan kualitas hidup pada wanita dengan PCOS.

## KESIMPULAN

Masalah psikologis yang terkait dengan PCOS yang paling mendapat perhatian adalah depresi. Terdapat keterkaitan erat antara PCOS dengan depresi ditinjau dari psikoneuroimunologi. Patogenesis PCOS berkaitan dengan resistensi insulin dan hiperandrogenisme yang diperantarai oleh *low grade chronic inflammation*. Patofisiologi depresi dan stres kronik pada PCOS terkait dengan berbagai perubahan yang mencakup aktivitas yang tinggi marker pro-inflamasi dan sistem imun tubuh selama stres, juga telah dikaitkan dengan peningkatan kadar kortisol, peningkatan aktivitas simpatis dan penurunan kadar serotonin dalam SSP. Hal ini semua dapat dijelaskan secara rinci melalui regulasi aksis HPG.

Oleh karena itu penatalaksanaan depresi secara komprehensif merupakan salah satu strategi perbaikan *outcome* pada wanita dengan PCOS, dengan melibatkan CLP. Diperlukan skrining depresi secara berkala pada wanita dengan PCOS, agar dapat memberikan

penatalaksanaan depresi pada PCOS yang tepat, baik berupa psikofarmakologi maupun intervensi psikososial. Penilaian dan penatalaksanaan yang komprehensif ini akan memperbaiki *outcome* morbiditas depresi, sehingga nantinya akan meningkatkan kualitas hidup wanita dengan PCOS.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Azizi M, Elyasi F. Psychosomatic aspects of polycystic ovarian syndrome: A review. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2017 June; 11(2): e6595.
2. Zangeneh FZ, Jafarabadi M, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F. Psychological distress in women with polycystic ovary syndrome from imam khomeini hospital, tehran. *J Reprod Infertil.* 2012; 13(2):111-115.
3. Barry JA. *Psychological aspects of polycystic ovary syndrome.* Palgrave Macmillan; 2019; 35-54.
4. Podfigurna-Stopa A, Luisi S, Regini C, Katulski K, Centini G, Meczekalski B. Mood disorders and quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2015; 31(6):431-4.
5. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Jafarabadi M. Immune modulation of interleukin-1 $\alpha$  by noradrenaline and cortisol in women with PCOS (Psychoneuroimmunology Aspect). *Annual Research & Review in Biol.* 2015; 7(6): 390-8.
6. Brummelte S, Galea LA. Depression during pregnancy and postpartum: contribution of stress and ovarian hormones. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2010; 34(5): 766-76.
7. Ozkan ZS, Deveci D, Kumbak B. What is the impact of Th1/ Th2 ratio, SOCS3, IL17, and IL35 levels in unexplained infertility? *J Reprod Immunol.* 2014; 103:53-8.
8. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *J affective disord.* 2014; 169: 15-20.
9. Azziz R. *Polycystic Ovary Syndrome.* *Obstet Gynecol.* 2018; 132(2): 321-36.
10. Hestiantoro A, Wiweko B, Harzif AK. Konsensus tata laksana sindrom ovarium polikistik. Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI); 2016.
11. Hung J-H, Hu L-Y, Tsai S-J, Yang AC, Huang M-W, Chen P-M. Risk of psychiatric disorders

- following polycystic ovary syndrome: a nationwide population-based cohort study. *PLoS one*. 2014; 9(5): e97041.
12. Yu Q, Hao S, Wang H, Song X, Shen Q, Kang J. Depression-like behavior in a dehydroepiandrosterone-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *Biology of reproduction*. 2016; 95(4):79, 1-10.
  13. Zangeneh FZ. Polycystic ovary syndrome and sympathoexcitation: management of stress and lifestyle. *J. Biol. Today's World*. 2017; 6(8):146-54.
  14. Wickenheisser J, McAllister J. Ovarian steroidogenic abnormalities in PCOS. In: Azziz R, editor. *The polycystic ovary syndrome: current concepts on pathogenesis and clinical care*. Springer: 2007; 69-82.
  15. Marlieke A. de Wilde, Angelique J. Goverde, Susanne M. Veltman-Verhulst, Marinus J. C. Eijkemans, Arie Franx, Bart C. J. M. Fauser, Maria P. H. Koster, Insulin action in women with polycystic ovary syndrome and its relation to gestational diabetes, *Human Reproduction*, 2015; 30(6): 1447–53.
  16. Rojas J, Chavez M, Olivar L. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Intl J Reprod Med*. 2014; (1):1-17.
  17. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 335(1):30-41.
  18. Barry JA, Qu F, Hardima PJ. An exploration of the hypothesis that testosterone is implicated in the psychological functioning of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Medical Hypotheses*. 2018; 110: 42–5.
  19. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, et al. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria. *PLoS Genetics*. 2018; 14(12), e1007813.
  20. Borghi L, Leone D, Vegni E, Galiano V, Lepadatu C, Sulpizio P, et al. Psychological distress, anger and quality of life in polycystic ovary syndrome: Associations with biochemical, phenotypical and sociodemographic factors. *J Psychosomatic Obstetr Gynecol*. 2018; 39(2): 128–37.
  21. Roose C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nyberg P, Nerbrand C, Samsioe G. Insulin resistance and self-rated symptoms of depression in Swedish women with risk factors for diabetes: the Women's Health in the Lund Area study. *Metabolism*. 2007; 56(6):825-9.
  22. Bianchi, ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J leukocyte biol*. 2007; 81(1): 1-5.
  23. Martelli D, McKinley MJ, McAllen RM. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a critical review. *Auton Neurosci*. 2014 May; 182:65-9.
  24. Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*. 2006; 59(12): 1116-1127.
  25. Gordon-Elliott JS, Ernst CL, Fersh M, Albertini E, Lusskin S, Altemus M. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and women's mental health: PCOS, premenstrual dysphoric disorder, and perimenopause. *Psychiatric Times*. 2017; 34(10).
  26. Goldstein JM, Handa RJ, Tobet SA. Disruption of fetal hormonal programming (prenatal stress) implicates shared risk for sex differences in depression and cardiovascular disease. *Frontiers in neuroendocrinol*. 2014; 35(1): 140-58.
  27. Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35(2):197-220.
  28. Bao AM, Hestiantoro A, Van Someren EJ, Swaab DF, Zhou JN. Colocalization of corticotropin-releasing hormone and oestrogen receptor- $\alpha$  in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in mood disorders. *Brain*. 2005; 128(6): 1301-13.
  29. Jacobs RH, Orr JL, Gowins JR, Forbes EE, Langenecker SA. Biomarkers of intergenerational risk for depression: a review of mechanisms in longitudinal high-risk (LHR) studies. *J affective disord*. 2015; 175: 494-506.
  30. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Experimental neurobiol*. 2012; 21(4):141-50.
  31. Benarroch EE. *Basic neurosciences with clinical applications*. Elsevier Health Sciences; 2006.
  32. Chaudhari AP, Mazumdar K, Mehta PD. Anxiety, depression, and quality of life in women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Psychol Med*. 2018; 40(3):239-46.
  33. Qaseem A, Barry MJ, Kansagara D. Clinical guidelines committee of the American College of P. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2016; 164:350–9.

34. Cooney LG, Dokras A. Depression and anxiety in polycystic ovary syndrome: etiology and treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2017; 19(11):83.
35. Stefanaki C, Bacopoulou F, Livadas S, Kandaraki A, Karachalios A, Chrousos GP, Diamanti-Kandarakis E. Impact of a mindfulness stress management program on stress, anxiety, depression and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Stress.* 2015 Jan;18(1):57-66. doi: 10.3109/10253890.2014.974030.
36. Syamsulhadi M, Septiawan D. Implementasi Consultation-Liaison Psychiatry di Beberapa Bidang Medis. Muhammadiyah University Press: 2016; 1-2.
37. Leigh H. Nature and evolution of consultation-liaison psychiatry and psychosomatic medicine. In: Leigh H, Streltzel J editor. *Handbook of Consultation-Liaison Psychiatry.* Second Edition. Springer; 2015