

TESIS

**HUBUNGAN KADAR *ANGIOPOETIN LIKE PROTEIN2*
DENGAN KADAR *ANTI MULLERIAN HORMONE*
PADA SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK
USIA REPRODUKSI**



Oleh :

**Dyan Asih Rachmawati
NIM. 012115653009**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN KADAR *ANGIOPOETIN LIKE PROTEIN2*
DENGAN KADAR *ANTI MULLERIAN HORMONE*
PADA SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK
USIA REPRODUKSI**

Oleh :

**Dyan Asih Rachmawati
NIM. 012115653009**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PRASYARAT GELAR

**HUBUNGAN KADAR *ANGIOPOETIN LIKE PROTEIN2*
DENGAN KADAR *ANTI MULLERIAN HORMONE*
PADA SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK
USIA REPRODUKSI**

TESIS

Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh :

**Dyan Asih Rachmawati
NIM. 012115653009**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERSETUJUAN

Hasil penelitian ini telah disetujui

Pada tanggal 25 November 2022

Oleh :

Pembimbing I



Dr. Ashon Sa'adi, dr., SpOG(K)

NIP. 19671224 199703 1 003

Pembimbing II



Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

NIP. 19650522 199702 1 001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)

NIP. 19650227 199003 1 010

PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dyan Asih Rachmawati

NIM : 012115653009

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik / Obstetri Ginekologi

Judul : Hubungan Kadar *Angiopoetin Like Protein2* Dengan Kadar
Anti Mullerian Hormone Pada Sindroma Ovarium Polikistik
Usia Reproduksi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat.

Surabaya, 25 November 2022

A handwritten signature in black ink is written over a yellow revenue stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text '10000', 'SATU LAKS', 'RUPIAH', and 'METERAI'. A unique alphanumeric code '3ADF84KK264114469' is printed at the bottom of the stamp.

Dyan Asih Rachmawati, dr.
NIM. 012115653009

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji syukur kehadirat Allah SWT Tuhan Yang Maha Esa atas karunia dan Rahmat Nya, saya dapat menyelesaikan laporan penelitian dengan judul “Hubungan Kadar *Angiopoetin Like Protein2* Dengan Kadar *Anti Mullerian Hormone* Pada Sindroma Ovarium Polikistik Usia Reproduksi” yang merupakan salah satu tugas akhir dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I bidang Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pada kesempatan ini, perkenankan saya menyampaikan ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. **Dr. Ashon Sa’adi, dr., Sp.O.G. Subsp. FER**, selaku Pembimbing penelitian kami, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang dengan penuh dedikasi memberikan bimbingan selama menyelesaikan penelitian ini dan atas segala ilmu selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
2. **Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes**, selaku pembimbing penelitian kami, staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang dengan penuh dedikasi memberikan bimbingan selama menyelesaikan penelitian ini.
3. **Arif Tunjungseto, dr., Sp.O.G.**, selaku pembimbing kami, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, yang dengan penuh dedikasi memberikan bimbingan selama menyelesaikan penelitian ini dan atas segala ilmu selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis
4. **Dr. Brahmana Askandar, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, Ketua Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
5. **Prof. DR. Mohammad Nasih, SE., MT.Ak., CMA.**, selaku Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Departemen/SMF

Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

6. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.O.G. Subsp. FER.,** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan **Prof. Dr. dr. Soetojo, Sp.U.,** selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
7. **Dr. dr. Joni Wahyuhadi, Sp.BS(K)** selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh program pendidikan dokter spesialis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
8. **Prof. Dr. H. Hendy Hendarto, dr., Sp.O.G. Subsp. FER,** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, motivasi, teladan, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
9. **Prof. H. Muh. Dikman Angsar, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm,** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, motivasi, teladan, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
10. **Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., Sp.O.G. Subsp. FER,** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, panutan serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
11. **Prof. Dr. Samsulhadi, dr., Sp.O.G. Subsp. FER,** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
12. **Prof. H. Suhatno, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk (Alm),** guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, panutan,

dorongan, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

13. **Prof. Soehartono DS, dr., Sp.O.G. Subsp. FER**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, panutan serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
14. **Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, guru besar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, dorongan, bimbingan, motivasi, teladan dan petunjuk selama saya menjalani program pendidikan dokter spesialis.
15. **Nadir Abdullah, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm (Alm)**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
16. **Sunjoto, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
17. **Dr. Poedjo Hartono, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
18. **Dr. Aditiawarman, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, rekomendasi serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
19. **Dr. Agus Sulistiyono, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

20. **Dr. Hermanto Tri Joewono, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, Selaku Pembimbing penelitian kami, staf senior Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
21. **Bambang Trijanto, dr., Sp.O.G. Subsp. Obginsos**, Kepala Divisi Obstetri Sosial dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
22. **Dr. Baksono Winardi, dr., Sp.O.G., Subsp. Obginsos**, staf senior Ilmu Departemen/SMF Obstetridan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
23. **Relly Yanuari Primariawan, dr., Sp.O.G. Subsp. FER** Koordinator Pelayanan Penderita dan Kepala Divisi Fertilitas, Endokrinologi, dan Reproduksi Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
24. **Dr. Wita Saraswati, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
25. **Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., Sp.O.G. Subsp. FER**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
26. **Indra Yuliati, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD

Dr. Soetomo Surabaya segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

27. **Gatut Hardianto, dr.,Sp.O.G. Subsp. Urogin-Re**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
28. **Dr. Ernawati, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, Ketua Program Studi dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
29. **Dr. Jimmy Yanuar Annas, dr., Sp.O.G. Subsp. FER**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
30. **Dr. M. Ilham Aldika Akbar, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetridan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini, atas segala nasihat, dorongan serta bimbingan selama saya membuat penelitian ini serta mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
31. **M. Ardian Cahya Laksana, dr., Subsp. Obginsos, M.Kes** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
32. **Primandono Perbowo, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
33. **Budi Wicaksono, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas

Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program Pendidikan dokter spesialis.

34. **Pungky Mulawardana, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas segala ilmu, nasihat serta bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
35. **Hari Nugroho, dr., Sp.O.G. Subsp. Onk,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
36. **Dr. Budi Prasetyo, dr., Sp.O.G., Subsp. Obginsos,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
37. **Azami Denas Azinar, dr., Sp.O.G (Alm),** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
38. **Muhammad Yusuf, dr., Sp.O.G., Subsp. Obginsos,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
39. **M.Y. Ardianta Widyanugraha, dr.,Sp.O.G.,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program Pendidikan dokter spesialis.
40. **Hanifa Erlin, dr., Sp.O.G.,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
41. **Rizky Pranadyan, dr., Sp.O.G.,** staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr.

Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

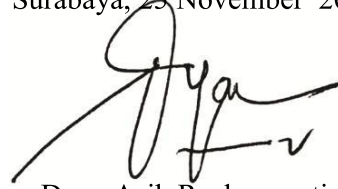
42. **Khanisyah Erza Gumillar, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program Pendidikan dokter spesialis.
43. **Mangala Pasca Wardhana, dr., Sp.O.G. Subsp. Kfm**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program Pendidikan dokter spesialis.
44. **Rozi Aditya, dr., Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetridan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
45. **Nareswari Cininta Marcianora, dr., Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program Pendidikan dokter spesialis.
46. **Pandu Hanindito, dr. Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
47. **Tri Hastono, dr. Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
48. **Birama Robby Indraprasta, dr. Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo, atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
49. **Soedarsono, dr. Sp.O.G.**, staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo,

atas ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.

50. **Seluruh karyawan dan karyawan (paramedis maupun non paramedis)** Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo atas segala bantuan dan kerjasamanya selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
51. **Seluruh penderita dan keluarganya** yang pernah dirawat di RSUD Dr. Soetomo khususnya Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi atas kesempatan merawat, memberikan pengobatan dan tindakan serta sebagai guru atas ilmu yang diberikan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
52. **Seluruh penderita dan keluarganya** yang menjadi sampel penelitian saya, atas kesempatan, waktu dan pengorbanannya dalam penelitian ini.
53. Penghormatan setinggi-tingginya, ucapan terima kasih tak terhingga dan doa terbaik saya kepada **semua orang tua saya** tercinta dan **almarhumah ibu saya** tercinta yang selalu memberikan dukungan, semangat dan mendoakan saya selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.
54. Kepada suami **Sustiar Eko Sukowati** dan ketiga putra tercinta **Gawan Rajendra Sukowati, Attar Bhamakerti Sukowati dan Lintang Panjerwengi Sukowati**, terima kasih sudah berjuang bersama dalam kehidupan ini, terima kasih atas kesabaran, doa, dukungan, dan pengorbanan selama menjalani masa pendidikan dokter spesialis.
55. Kepada **kakak-kakak senior**, teman-teman satu angkatan, **dr. Amilah Anis (AIS), dr. Khoirunnisa Novitasari (RUN), dr. Citra Aulia Bachtiar (CAU), dr. Margaretha Claudhya Febryanna (DEB), dr. Devita Kurniawati (DEV), dr. Bayu Priangga (AGA) , dr. Rendy Primananda Zilmy (REM), dr. Sulaiman (SIN)**, dan juga **adik-adik junior** yang selalu ada di kala suka dan duka, terimakasih untuk waktu, tenaga, kekompakan, dan kebersamaannya selama menempuh PPDS ini.
56. Kepada semua pihak yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu untuk segala dukungannya baik secara langsung maupun tidak langsung selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis

Kami berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat dan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya. Akhirnya, perkenankan kami menyampaikan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala tingkah laku dan sikap kami yang kurang berkenan selama menempuh pendidikan dokter spesialis ini. Semoga Allah SWT senantiasa membalas segala budi baik yang telah diberikan kepada kami dan menjadikan ilmu yang kami peroleh menjadi ilmu yang bermanfaat bagi sekitar.

Surabaya, 25 November 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dyan Asih Rachmawati, dr.', with a stylized flourish at the end.

Dyan Asih Rachmawati, dr.

RINGKASAN

Hubungan Kadar *Angiopoetin Like Protein2* Dengan Kadar *Anti Mullerian Hormone* Pada Sindroma Ovarium Polikistik Usia Reproduksi

Dyan Asih Rachmawati

Sindroma Ovarium Polikistik merupakan penyakit metabolik terbanyak pada wanita usia reproduksi. Resistensi insulin merupakan kondisi yang paling sering terjadi pada penderita SOPK, dapat diukur dengan *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA IR). *Angiopoetin Like Protein 2* (ANGPTL2) merupakan faktor angiogenik yang berperan pada patogenesis resistensi insulin pada SOPK dan *Anti Müllerian Hormone* (AMH) merupakan hormon yang diekspresikan folikel preantral dan antral kecil, jumlahnya meningkat pada SOPK erat kaitannya dengan gangguan folikulogenesis. Penelitian mengenai hubungan kadar ANGPTL2 yang mempengaruhi kejadian resistensi insulin pada SOPK yang bermanifestasi pada kadar AMH saat ini masih belum ada.

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar ANGPTL2 dengan kadar AMH pada SOPK dan menganalisis perbedaan kadar ANGPTL2 dan kadar AMH pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotip.

Diagnosa SOPK ditegakkan sesuai kriteria Rotterdam dimana minimal didapatkan 2 dari 3 kriteria: anovulasi, hiperandrogen dan morfologi ovarium polikistik. Fenotip A bila didapatkan ketiga gejala, fenotip B (anovulasi dan hiperandrogen), fenotip C (hiperandrogen dan morfologi ovarium polikistik) dan fenotip D (anovulasi dan morfologi ovarium polikistik). *Angiopoetin Like Protein 2* merupakan faktor angiogenik yang memediasi terjadinya resistensi insulin melalui jalur obesitas (*Chronic Low Grade Inflammation*) maupun tanpa obesitas (fosforilasi serin). Hal ini menunjukkan bahwa pada kedua kondisi tersebut baik obesitas maupun tanpa obesitas bisa terjadi peningkatan kadar ANGPTL2 dan terjadi resistensi insulin. *Anti Mullerian Hormone* merupakan penanda biokimia terbaik fungsi ovarium, diproduksi oleh sel granulosa folikel preantral dan antral kecil dimana pada SOPK jumlahnya meningkat dan berkorelasi positif dengan morfologi ovarium.

Penelitian ini merupakan desain penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional* yang dilakukan di klinik praktek swasta dokter spesialis obstatetri dan ginekologi dan RSUD Dr. Soetomo di Surabaya pada 43 wanita usia 18-40 tahun yang didiagnosa sindroma ovarium polikistik sesuai kriteria Rotterdam yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek diambil dengan *consecutive sampling* kemudian dikategorikan menjadi empat fenotip SOPK, selanjutnya kadar serum ANGPTL2 dan AMH diukur dan dianalisis dengan uji korelasi menggunakan SPSS 26

Total 43 sampel SOPK dilibatkan dalam penelitian yang dilakukan dalam jangka waktu 4 bulan, terbanyak kami dapatkan pada kelompok usia 26-30 tahun (48,8%), fenotip A (40,5%), obesitas (62,8%) Fenotip A menunjukkan kadar ANGPTL2 dan AMH tertinggi sesuai dengan tingkat keparahan. Terdapat korelasi positif antar kadar ANGPTL2 dengan AMH.

Kesimpulan penelitian kami bahwa terdapat hubungan positif antara kadar ANGPTL2 dengan kadar AMH. Kadar serum ANGPTL2 tidak berbeda bermakna

namun kadar serum AMH berbeda bermakna antar fenotip SOPK, dengan nilai tertinggi didapatkan pada fenotip A.

SUMMARY

Relationship between Angiopoetin Like Protein2 Levels and Anti Mullerian Hormone Levels in Polycystic Ovary Syndrome of Reproductive Age

Dyan Asih Rachmawati

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common metabolic disease in women of reproductive age. Insulin resistance is the most common condition in PCOS patients, which can be measured by the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA IR). Angiopoetin Like Protein 2 (ANGPTL2) is an angiogenic factor that plays a role in the pathogenesis of insulin resistance in PCOS and Anti-Müllerian Hormone (AMH) is a hormone that is expressed in small preantral and antral follicles, the increased number in PCOS is closely related to impaired folliculogenesis. There is currently no research on the relationship between ANGPTL2 levels that affect the incidence of insulin resistance in PCOS manifested by AMH levels.

The objective of the study is to analyze the relationship between serum ANGPTL2 levels and serum AMH levels in PCOS and to analyze differences between serum ANGPTL2 levels and serum AMH levels in PCOS based on phenotype.

The diagnosis of PCOS was made according to the Rotterdam criteria where at least 2 of 3 criteria were found: anovulation, hyperandrogenism and morphology of polycystic ovaries. Phenotype A if all three symptoms are present, phenotype B (anovulation and hyperandrogenic), phenotype C (hyperandrogen and polycystic ovarian morphology) and phenotype D (anovulation and polycystic ovarian morphology). Angiopoetin Like Protein 2 is an angiogenic factor that mediates the occurrence of insulin resistance through obesity (Chronic Low Grade Inflammation) and without obesity (serine phosphorylation) pathways. This shows that in both conditions, both obese and without obesity, there can be an increase in serum ANGPTL2 levels and insulin resistance occurs. Anti Mullerian Hormone is the best biochemical marker of ovarian function, produced by preantral and small antral follicle's granulosa cells which is in PCOS the number increases and is positively correlated with ovarian morphology.

This was an analytic observational study with a cross-sectional design which was conducted at the private practice clinic of obstetrician and gynecologist and Dr. Soetomo Hospital in Surabaya, in 43 women aged 18-40 years who were diagnosed with polycystic ovary syndrome according to the Rotterdam criteria who met the inclusion and exclusion criteria. Subjects were recruited by consecutive sampling categorized into four PCOS phenotypes, then serum levels of ANGPTL2 and AMH were measured and analyzed by correlation test using SPSS 26

A total of 43 PCOS samples were involved in the study which was conducted over a period of 4 months, we found the most in the age group 26-30 years (48.8%), phenotype A (40.5%), obesity (62.8%). Phenotype A showed the highest levels of serum ANGPTL2 and AMH according to the level of severity. There is a positive correlation between serum ANGPTL2 levels and serum AMH levels.

The conclusion of our study is that there is a positive relationship between serum ANGPTL2 levels and serum AMH levels. Serum levels of ANGPTL2 were not significantly different, but AMH serum levels were significantly different between PCOS phenotypes, with the highest value found in phenotype A.

ABSTRAK

Hubungan Kadar *Angiopoetin Like Protein2* dengan Kadar *Anti Mullerian Hormone* Pada Sindroma Ovarium Polikistik Usia Reproduksi

Dyan Asih Rachmawati, Ashon Sa'adi, Budi Utomo, Arif Tunjungseto

Pendahuluan : Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan suatu penyakit metabolik terbanyak pada wanita usia reproduksi dan sering disertai resistensi insulin. *Angiopoetin Like Protein 2* (ANGPTL2) merupakan faktor angiogenik yang berpengaruh terjadinya resistensi insulin pada SOPK yang bermanifestasi pada *Anti Müllerian Hormone* (AMH). Studi yang jelas mengenai hubungan antara kadar ANGPTL2 dengan AMH pada SOPK belum ada.

Tujuan Penelitian: menganalisis hubungan antara kadar ANGPTL2 dan AMH pada PCOS dan membandingkan kadar ANGPTL2 dan AMH antara fenotipe PCOS

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan studi *cross sectional* pada 43 wanita usia 18-40 tahun yang didiagnosa SOPK sesuai kriteria Rotterdam yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek diambil dengan *consecutive sampling* kemudian dikategorikan menjadi empat fenotip SOPK, selanjutnya kadar serum ANGPTL2 dan AMH diukur dan dianalisis dengan uji korelasi dan komparasi menggunakan SPSS 26

Hasil Penelitian: Total 43 sampel SOPK dilibatkan dalam penelitian yang dilakukan dalam jangka waktu 4 bulan. Fenotip A (anovulasi, hiperandrogen dan ovarium polikistik) menunjukkan kadar ANGPTL2 dan AMH tertinggi sesuai dengan tingkat keparahan. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar ANGPTL2 antar fenotip SOPK. Terdapat perbedaan bermakna kadar AMH antar fenotip, dimana nilai tertinggi terdapat antar fenotip A dan B. Terdapat korelasi positif antar kadar ANGPTL2 dengan AMH.

Kesimpulan: Terdapat hubungan positif antara kadar ANGPTL2 dengan kadar AMH. Kadar serum ANGPTL2 tidak berbeda bermakna namun kadar serum AMH berbeda bermakna antar fenotip SOPK, dengan nilai tertinggi didapatkan pada fenotip A.

Kata Kunci: Sindroma ovarium polikistik (SOPK), fenotip, *angiopoetin like protein 2* (ANGPTL2), *anti Mullerian hormone* (AMH)

ABSTRACT

Relationship between Angiopoetin Like Protein2 Levels and Anti Mullerian Hormone Levels in Polycystic Ovary Syndrome of Reproductive Age

Dyan Asih Rachmawati, Ashon Sa'adi, Budi Utomo, Arif Tunjungseto

Introduction : Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most prevalent metabolic disease affecting reproductive age women and is often present with insulin resistance. Angiopoetin Like Protein 2 (ANGPTL2) is an angiogenic factor that influences the occurrence of insulin resistance in PCOS which manifests in Anti-Müllerian Hormone (AMH). There are no clear studies regarding the relationship between ANGPTL2 levels and AMH in PCOS.

Objectives: To analyze the relationship between ANGPTL2 and AMH levels in PCOS and to compare ANGPTL2 and AMH levels between PCOS phenotypes.

Methods: This is a cross-sectional study on 43 women aged 18-40 years who were diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria based on inclusion and exclusion criteris. Subjects were recruited consecutively, categorized into four PCOS phenotypes, serum levels of ANGPTL2 and AMH were measured and analyzed by correlation and comparison test using SPSS 26

Results : A total of 43 PCOS samples were included in the study within a 4 month period. Phenotype A (anovulation, hyperandrogenic and polycystic ovaries) showed the highest levels of ANGPTL2 and AMH according to severity. There was no significant difference in ANGPTL2 levels between PCOS phenotypes. There was a significant difference in AMH levels between phenotypes, where the highest value was between phenotypes A and B. There was a positive correlation between ANGPTL2 and AMH levels..

Conclusion: There is a positive relationship between serum ANGPTL2 and AMH levels. Serum ANGPTL2 levels did not significantly different but serum AMH levels were significantly different accross the four PCOS phenotype, with the highest values were present with phenotype A.

Keywords: Polycystic ovary syndrome (PCOS), phenotype, angiopoetin-like protein 2 (ANGPTL2), anti-Mullerian hormone (AMH)

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PRASYARAT MAGISTER	iii
LEMBAR PERSETUJUAN	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
RINGKASAN	xv
SUMMARY	xvii
ABSTRAK	xix
ABSTRACT	xx
DAFTAR ISI	xxi
DAFTAR TABEL	xxiii
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxv
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat klinis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Epidemiologi	7
2.2 Patogenesis Sindroma Ovarium Polikistik	9
2.2.1 Dinamika gonadotropin	9
2.2.2 Resistensi insulin, akumulasi lemak tubuh dan inflamasi kronik	10
2.2.3 Teori <i>Disbiosis of Gut Microbiota</i> (DOGMA) pada sindroma ovarium polikistik	16
2.3 Diagnosis Sindroma Ovarium Polikistik	16
2.3.1 Kriteria rotterdam	16
2.3.2 Disfungsi menstruasi	18
2.3.3 Hiperandrogenisme	19
2.3.4 Gambaran ovarium polikistik	22
2.4 Fenotip Sindroma Ovarium polikistik	23
2.5 <i>Angiopoetin Like Protein 2</i> (ANGPTL2)	24
2.5.1 Sumber <i>angiopoetin like protein 2</i>	25
2.5.2 Hubungan <i>angiopoetin like protein 2</i> dengan resistensi insulin	27
2.5.3 Hubungan <i>angiopoetin like protein 2</i> dengan <i>chronic low grade inflammation</i>	28
2.5.4 Hubungan <i>angiopoetin like protein 2</i> dengan kualitas oosit	31
2.6 <i>Anti Mullerian Hormone</i> (AMH)	32

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	37
3.1 Kerangka Konseptual	37
3.2 Narasi Kerangka Konseptual	38
3.3 Hipotesis	40
BAB 4 METODE PENELITIAN	41
4.1 Desain Penelitian	41
4.2 Tempat, Waktu ,dan Tenaga Pelaksana Penelitian.....	41
4.2.1 Tempat penelitian	41
4.2.2 Waktu penelitian	41
4.2.3 Tenaga pelaksana penelitian	41
4.3 Populasi, Subjek Penelitian, Besar Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel	42
4.3.1 Populasi	42
4.3.2 Subjek penelitian	42
4.3.3 Cara Pengambilan Sampel	42
4.3.4 Besar sampel penelitian.....	42
4.4 Kriteria Subjek Penelitian.....	43
4.4.1 Kriteria inklusi	43
4.4.2 Kriteria eksklusi	43
4.5 Variabel Penelitian	43
4.5.1 Variabel bebas	43
4.5.2 Variabel terikat	43
4.6 Definisi Operasional	44
4.7 Alur Penelitian.....	46
4.8 Pengolahan Data.....	46
4.9 Kelayakan Etik	47
BAB 5 HASIL PENELITIAN	48
5.1 Deskripsi Karakteristik Subjek Penelitian.....	49
5.2 Hasil Uji Korelasi	53
5.3 Hasil Uji Komparasi	55
5.3.1 Hasil uji komparasi kadar ANGPTL2 pada SOPK berdasarkan fenotip	55
5.3.2 Hasil uji komparasi kadar AMH pada SOPK berdasarkan fenotip	57
BAB 6 PEMBAHASAN	61
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian	61
6.2 Perbedaan Kadar <i>Angiopoetin Like Protein 2</i> antar Fenotip pada Sindroma Ovarium Polikistik	65
6.3 Perbedaan Kadar <i>Anti Mullerian Hormone</i> antar Fenotip pada Sindroma Ovarium Polikistik	66
6.4 Hubungan Kadar <i>Angiopoetin Like protein 2</i> dengan <i>Anti Mullerian Hormone</i> pada Sindroma Ovarium Polikistik	68
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	70
7.1 Kesimpulan.....	70
7.2 Saran.....	71
DAFTAR PUSTAKA	72
LAMPIRAN	76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi penilaian skor Ferriman Gallwey.....	20
Tabel 4.1 Definisi operasional variable penelitian	44
Tabel 5.1 Distribusi frekuensi berdasarkan faktor demografi dan fenotip (mean $\pm$ SD atau median IQR)	49
Tabel 5.2 Hasil uji normalitas data penelitian.....	53
Tabel 5.3 Hasil uji korelasi Spearman antara ANGPTL 2 dengan AMH.....	54
Tabel 5.4 Hasil uji normalitas ANGPTL2 pada pasien SOPK berdasarkan fenotip.....	55
Tabel 5.5 Hasil uji homogenitas ANGPTL2 pada SOPK	56
Tabel 5.6 Hasil uji Anova kadar ANGPTL2 pada SOPK	57
Tabel 5.7 Hasil uji normalitas AMH pada pasien SOPK berdasarkan fenotip	57
Tabel 5.8 Hasil uji Kruskal Wallis kadar AMH pada pasien SOPK berdasarkan fenotip	58
Tabel 5.9 Hasil uji Mann-Whitney kadar AMH pada SOPK berdasarkan fenotip ..	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Achantosis Nigricans.....	11
Gambar 2.2 Patogenesis resistensi insulin	12
Gambar 2.3 Patogenesis resistensi insulin dan hiperandrogen	13
Gambar 2.4 Akumulasi lemak tubuh pada gangguan metabolik dan hormonal penderita sindroma ovarium polikistik.....	14
Gambar 2.5 Skor Ferriman-Gallwey yang dimodifikasi.....	19
Gambar 2.6 Ultrasonografi transvaginal: (a) Ovarium normal, (b) Ovarium polikistik.....	23
Gambar 2.7 Patofisiologi obesitas, ANGPTL2 dan <i>chronic low grade</i> <i>inflammation</i>	29
Gambar 2.8 Model skematis kerja AMH pada ovarium	34
Gambar 3.1 Kerangka konseptual.....	37
Gambar 4.1 Alur penelitian.....	46

DAFTAR SINGKATAN

ALK	: <i>Activin Receptor-Like Kinase</i>
AMH	: <i>Anti-Müllerian Hormone</i>
ANGPTL2	: <i>Angiopoetin Like Protein 2</i>
aP2	: <i>Adaptor Protein 2</i>
ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
ATF	: <i>Activating Transcription Factor</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CC	: <i>Cumulus Cell</i>
df	: <i>Degree of Freedom</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosteron</i>
DHEAS	: <i>Dehydroepiandrosteron Sulfat</i>
DOGMA	: <i>Disbiosis of Gut Microbiota</i>
ECLIA	: <i>Electro Chemiluminescence Immunoassay</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESHRE	: <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
FAI	: <i>Free Androgen Index</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
G	: <i>Growth Phase</i>
GLUT-4	: <i>Glucosa Transporter 4</i>
GnRH	: <i>Gonadotropine Releasing Hormone</i>
Ho	: <i>Hipotesis nol</i>
H ₁	: <i>Hipotesis satu</i>
HIF	: <i>Hypoxia Inducible Factor</i>
HIFERI	: <i>Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IGF	: <i>Insulin-Like Growth Factor</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Index Massa Tubuh</i>
IQR	: <i>Interquartil Range</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrate</i>
ITD	: <i>Institute of Tropical Disease</i>
IVF	: <i>In Vitro Fertilization</i>
LH	: <i>Leutinizing Hormone</i>
LPS	: <i>Lipolisakarida</i>
M	: <i>Mitosis Phase/ Macrophage</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
ml	: <i>Mililiter</i>
n	: <i>Jumlah Sampel</i>
NCCAH	: <i>Nonclassic Hiperplasia Adrenal Kongenital</i>
NFkB	: <i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells</i>
NFAT	: <i>Nuclear Factor of Activated T-Cells</i>
ng	: <i>Nanogram</i>
p	: <i>Nilai signifikansi</i>
PCO	: <i>Polycystic Ovarian</i>
PCOM	: <i>Policystic Ovarian Morphology</i>

PI3K	: Phosphatidyl-Inositol 3-Kinase
RI	: Resistensi Insulin
RE	: Retikulum Endoplasma
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
RT-PCR	: <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i>
SD	: Standart Deviasi
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SOPK	: Sindroma Ovarium Polikistik
SPSS	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TVUS	: Transvaginal USG
USG	: <i>Ultra Sonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>