

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>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan berbagai masalah kesehatan pada wanita. SOPK merupakan salah satu penyakit metabolik yang paling sering dengan prevalensi rate 5-10% pada wanita usia reproduksi (Deligeoroglou dkk., 2012). HIFERI dalam konsensusnya menyebutkan berdasarkan *European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* didapatkan prevalensi SOPK sebesar 15-20% (HIFERI, 2016).

Alasan yang paling sering menjadi penyebab penderita dengan penyakit ini datang ke dokter atau rumah sakit adalah adanya gangguan pada siklus menstruasi 60-85% dengan oligomenorea dan amenorea, 2% dengan polimenorea ditemukan pada SOPK (Speroff & Fritz, 2011), oligomenorea ataupun amenore sekunder ditemukan pada 60 – 85 % penderita dengan SOPK (HIFERI & POGI, 2016), sedangkan pada penderita yang sudah menikah infertilitas merupakan alasan utama penderita datang untuk berobat (Wiweko dkk., 2018).

Di Indonesia, Sumapraja dan kawan-kawan dalam studinya di Rumah Sakit Dr. Ciptomangunkusumo, menemukan bahwa frekuensi tertinggi SOPK ini didapatkan pada usia reproduktif antara 26-30 tahun dengan prevalensi sebesar 45,7 % (Pangastuti & Sumapradja, 2011). Wiweko dan kawan kawan dalam studinya terhadap 125 penderita SOPK di RSUP Dr. Cipto Mangunkusumo didapatkan *mean* usia $29,6 \pm 4,5$ tahun, *mean* IMT adalah $25,7 \pm 4,8$ kg/m² dimana 50,4% responden dengan obesitas dan terbanyak didapatkan pada fenotip A (31,2%) (Wiweko dkk.,

2018). Resistensi insulin, merupakan gambaran umum yang sering ditemukan pada kasus SOPK, dengan prevalensi antara 50 – 75 %, 75% disertai dengan obesitas dan 25% tanpa obesitas (Speroff & Fritz, 2011), pemeriksaan resistensi insulin salah satunya dengan HOMA IR, Wiweko dkk menemukan bahwa didapatkan hubungan yang linier antara HOMA IR dengan IMT pada penderita SOPK (Wiweko dkk., 2018).

Sindroma metabolik, gangguan ovulasi dan infertilitas yang terjadi pada penderita SOPK saling berkaitan sehingga diperlukan pemahaman patofisiologi sehingga dapat menentukan penanganan yang tepat dan tidak tertunda. Pemahaman mengenai mekanisme yang mendasari penyakit ini menentukan tatalaksana individual yang tepat bagi penderita SOPK (HIFERI & POGI, 2016). Secara umum terdapat empat fenotip SOPK yang berbeda dipertimbangkan dan harus ditentukan saat membuat diagnosis SOPK yaitu Fenotip A dengan hiperandrogenisme biokimia atau klinis, oligoovulasi, dan morfologi ovarium polikistik, Fenotip B dengan hiperandrogenisme dan oligoanovulasi, Fenotip C dengan hiperandrogenisme dan morfologi ovarium polikistik dan Fenotip D dengan oligoanovulasi dan morfologi ovarium polikistik (Azziz, 2022).

Salah satu yang menjadi perhatian dalam penyakit SOPK beberapa tahun terakhir adalah *Anti Müllerian Hormone* (AMH), pada penderita SOPK terdapat peningkatan signifikan ekspresi AMH. Hormon ini diekspresikan oleh folikel prantral dan folikel antral kecil, yang seringkali meningkat jumlahnya pada penderita SOPK. Hal ini menjadikan AMH sebagai salah satu hormon yang menjadi perhatian dalam hubungannya dengan gangguan folikulogenesis pada penderita dengan SOPK. Wiweko dalam penelitiannya membuktikan adanya korelasi positif

antara kadar serum AMH dan HOMA IR pada SOPK, kadar AMH serum dan HOMA IR berbeda secara signifikan di keempat fenotipe PCOS (Wiweko dkk., 2018). Ran dkk. meneliti hal serupa, bahwa AMH bervariasi dalam berbagai subkelompok SOPK hal ini dapat membantu membedakan antara subkelompok klinis karena AMH sangat terkait dengan PCOM tetapi tidak dengan hiperandrogen (Ran dkk., 2021)

Angiopoietin Like Protein 2 (ANGPTL2) merupakan sejenis protein glikosilasi 64-kDa (Dai dkk., 2022), secara struktural mirip dengan angiopoietin (Lee dkk., 2013a). *Angiopoietin Like Protein 2* memiliki efek penting pada angiogenesis, biosintesis androgen, fungsi adiposit, dan resistensi insulin (Rahmani dkk., 2018). Dalam jaringan adiposa, ANGPTL2 memediasi peradangan kronis dan memicu terjadinya resistensi insulin terkait obesitas (Wang dkk., 2020). Sejalan dengan hal ini, Tabata dkk. memberikan bukti bahwa ANGPTL2 memainkan peran kunci dalam peradangan jaringan adiposa melalui inflamasi remodeling vaskular dan perekrutan makrofag ke dalam jaringan adiposa. Temuan ini menunjukkan bahwa ANGPTL2 mungkin merupakan bagian penting dari mekanisme yang mendasari inflamasi jaringan adiposa yang terlibat dalam patogenesis resistensi insulin sistemik berhubungan dengan obesitas (Tabata dkk., 2009). Peran ANGPTL2 juga disinyalir penting dalam kejadian SOPK melalui jalur sinyaling PI3K/AKT mengakibatkan resistensi insulin pada kasus non obesitas (Wang dkk., 2020).

Hubungan yang saling terkait dan tidak berujung antara resistensi insulin, hiperandrogen dan gangguan ovulasi yang bermanifestasi sebagai ovarium polikistik dimana dengan pemeriksaan obyektif dapat dilihat dari peningkatan kadar AMH di sirkulasi penderita SOPK mendasari patofisiologi kelainan ini. Kriteria

diagnosis yang ada saat ini menggunakan kriteria Rotterdam sangat dipengaruhi subyektifitas sehingga mendorong peneliti mencari parameter diagnostik baru yang lebih obyektif. Peningkatan kadar ANGPTL2 disirkulasi diduga sejalan dengan tingkat gangguan metabolik pada penderita SOPK, dimana kadarnya dapat meningkat pada penderita SOPK dengan obesitas maupun tanpa obesitas, seperti yang kita ketahui bahwa SOPK dapat terjadi pada wanita obesitas maupun ramping. Penelitian mengenai profil kadar ANGPTL2 dan AMH pada empat fenotip SOPK dan apakah kedua parameter ini dapat digunakan untuk pembedaan antar fenotip SOPK masih masih sangat jarang, sehingga mendorong peneliti meneliti hal ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah hubungan antara kadar *angiopoetin like protein 2* dengan kadar *anti Mullerian hormone* di sirkulasi pada sindroma ovarium polikistik?
2. Adakah perbedaan kadar *angiopoetin like protein 2* dan kadar *anti Mullerian hormone* di sirkulasi pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

1. Menganalisis hubungan kadar *angiopoetin like protein 2* dengan kadar *anti Mullerian hormonee* pada sindroma ovarium polikistik
2. Menganalisis perbedaan kadar *angiopoetin like protein 2* dan kadar *anti Mullerian hormone* pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menentukan distribusi karakteristik subjek sindroma ovarium polikistik
2. Menentukan rerata kadar angiopoetin like protein2 pada sindroma ovarium polikistik
3. Menentukan rerata kadar anti Mullerian hormone pada sindroma ovarium polikistik
4. Membuktikan adanya hubungan antara kadar angiopoetin like protein 2 dengan kadar anti Mullerian hormone pada sindroma ovarium polikistik
5. Menentukan distribusi kadar angiopoetin like protein2 pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya
6. Menentukan distribusi kadar anti Mullerian hormone pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya
7. Membuktikan adanya perbedaan kadar angiopoetin like protein 2 pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya
8. Membuktikan adanya perbedaan kadar anti Mullerian hormone pada sindroma ovarium polikistik berdasarkan fenotipnya

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Dapat digunakan sebagai dasar dalam penelitian lebih lanjut dalam bidang obstetri dan ginekologi, khususnya dalam kasus sindroma ovarium polikistik
2. Menambah pengetahuan mengenai patogenesis terjadinya sindroma ovarium polikistik

1.4.2 Manfaat klinis

Sebagai alat diagnostik penguat pada sindroma ovarium polikistik