

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISPEPTIN
OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS
MODEL SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**



Oleh :

Achmad Rheza, dr. Sp. OG
NIM. 011829069301

Pembimbing :

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
Prof. Dr. Widjiati, drh., Msi

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISPEPTIN
OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS
MODEL SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**

Oleh:

Achmad Rheza, dr. Sp. OG
NIM. 011829069301

Pembimbing :

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
Prof. Dr. Widjiati, drh., Msi

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PRASYARAT GELAR

**KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISPEPTIN
OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS
MODEL SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**

KARYA AKHIR

Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Subspesialis
dalam Program Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi
Peminatan Kedokteran Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
DEP/KSM Obstetri dan Ginekologi/
Fakultas Kedokteran UNAIR-RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Oleh:

Achmad Rheza, dr. Sp. OG
NIM. 011829069301

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
DEP/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI/
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Achmad Rheza

NIM : 011829069301

Program Studi: Program Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi
Peminatan Kedokteran Fertilitas Endokrinologi Reproduksi

Judul : 'Korelasi Kadar Kisspeptin Serum, Ekspresi Kisspeptin Ovarium
dan Ekspresi BMP15 Ovarium pada Tikus Model Sindroma
Ovarium Polikistik (SOPK)'

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Karya akhir ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Karya akhir 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 tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 19 Oktober 2022



Achmad Rheza, dr., Sp. OG

LEMBAR PERSETUJUAN

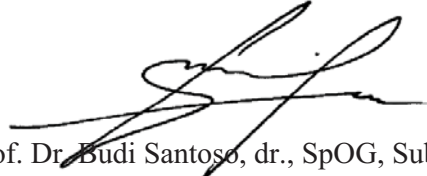
KARYA AKHIR dengan judul :

**KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISPEPTIN
OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS
MODEL SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**

Telah disetujui untuk diujikan

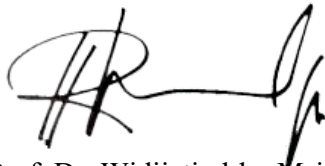
Tanggal : 19 Oktober 2022

Pembimbing I



Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
NIP. 196302171989111001

Pembimbing 2



Prof. Dr. Widjiati, drh., Msi
NIP.196209151990022001

Mengetahui

Koordinator Program Studi Subspesialis
Obstetri dan Ginekologi



Dr. Sri Ratna Dwiningsih, Dr., Sp.O.G . Subsp. F.E.R
NIP. 197308281999032002

HALAMAN PENGESAHAN PENGUJIAN KARYA AKHIR

Karya akhir diajukan oleh:

Nama : Achmad Rheza

NIM : 011829069301

Program Studi: Program Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi

Peminatan Kedokteran Fertilitas Endokrinologi Reproduksi

Judul : 'Korelasi Kadar Kisspeptin Serum, Ekspresi Kisspeptin Ovarium dan Ekspresi BMP15 Ovarium pada Tikus Model Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK)'

Karya akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada :

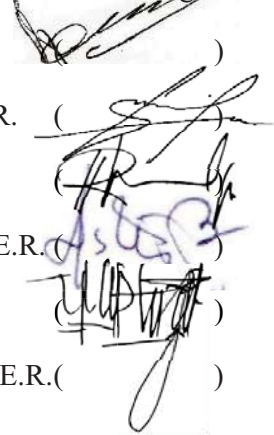
Tanggal : 19 Oktober 2022

Pukul : 11.00-13.00 WIB

Panitia penguji :

1. Ketua sidang : Prof. Lila Dewata, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
2. Pembimbing I : Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
3. Pembimbing II: Prof. Dr. Widjiati, drh., Msi
4. Penguji : Dr. Uki Retno Budiastuti, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.
5. Penguji : Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes
6. Penguji : Dr. Jimmy Yanuar Annas, dr., SpOG, Subsp.F.E.R.

Tanda Tangan



KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah saya ucapkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan laporan penelitian ini sebagai salah satu tugas akhir dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis II FER di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo Surabaya dengan judul : “KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISPEPTIN OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS MODEL SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)”

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi –tingginya saya haturkan kepada :

1. Prof. DR. Budi Santoso, dr., SpOG. Subsp. F.E.R selaku Dekan FK Unair dan guru besar Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya / RSUD dr. Sutomo Surabaya, sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini atas kesempatan dan segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan spesialis dan konsultan obgyn.
2. Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG. Subsp. F.E.R, selaku Ketua Program Studi SP2 Obstetri dan Ginekologi dan staf pengajar Divisi Fertilitas, Endokrinologi dan Reproduksi Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo Surabaya atas segala nasihat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama saya mengikuti program pendidikan spesialis dan konsultan obgyn.

3. Prof. Dr. Widjiati, M.Si, drh, staf pengajar dan guru besar pada Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga sebagai pembimbing dalam penelitian ini atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama kami melaksanakan penelitian ini.
4. Dr. Joni Wahyuhadi, dr., Sp. BS (K), selaku Direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti PPDS II FER di Departemen / KSM Obstetridan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo Surabaya
5. Dr. Brahmana Askandar, dr., SpOG. Subsp. Onk., selaku ketua Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo Surabaya atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan spesialis.
6. Dr. Jimmy Yanuar Annas, dr., SpOG. Subsp. F.E.R., selaku Ketua Divisi Fertilitas, Endokrinologi dan Reproduksi dan staf pengajar Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo Surabaya, atas segala nasihat sertabimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
7. Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., SpOG. Subsp.F.E.R., guru besar Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya / RSUD dr. Sutomo Surabaya, atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan spesialis.
8. Prof. Samsulhadi, dr., SpOG. Subsp.F.E.R., guru besar Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya / RSUD Dr. Sutomo Surabaya, atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan

petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan spesialis.

9. Prof. H. Soehartono DS, dr., SpOG. Subsp.F.E.R., guru besar Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya / RSUD dr. Sutomo Surabaya, atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan spesialis.
10. Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG. Subsp. F.E.R., staf pengajar dan guru besar pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo Surabaya dan sekaligus sebagai pembimbing dalam penelitian ini atas segala nasehat, dorongan, bimbingan dan petunjuk yang diberikan selama mengikuti pendidikan konsultan.
11. Relly Y Primariawan, dr., SpOG. Subsp. F.E.R., staf pengajar Divisi Fertilitas, Endokrinologi dan Reproduksi Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala nasihat serta bimbinganselama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis
12. Dr. Ashon Sa’adi, dr., SpOG. Subsp. F.E.R., staf pengajar Divisi Fertilitas, Endokrinologi danReproduksi Departemen / KSM Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala nasihat serta bimbinganselama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis.
13. Sejawat peserta Pendidikan Subspesialis Peminatan FER M.Y. Ardianta Widyanugraha, dr.SpOG, Teguh Wiyono, dr.SpOG, Ody Wijaya, dr.SpOG, Samrichard Rambulangi, dr.SpOG dan rekan – rekan lainnya Peserta Pendidikan Subspesialis Peminatan lainnya Departemen /KSM Obstetri dan

Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Sutomo
Surabaya

14. Selanjutnya doa yang tak pernah putus kami persembahkan kepada Ayahanda Hood Alsagaff (Alm) dan Ibunda Juliati Soedjono yang penuh kasih sayang telah membesarkan dan mewujudkan cita – cita ananda.
15. Kepada istriku tercinta Maha Atma Dian Ishvara dr, SpM dan anak – anakku tersayang Khalishah Nayla Rhevannisa Zeinah dan Irsyad Muhammad Rafif Rhevananda yang selalu menjadi motivasi dan inspirasiku.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna, karena itu kami mengharapkan kritik dan saran yang akan sangat bermanfaat. Dan pada kesempatan ini pula, perkenankanlah kami menyampaikan permohonan maaf yang setulusnya atas segala tingkah laku dan sikap kami yang tidak berkenan selama mengikuti pendidikan konsultan ini. Semoga Allah Swt. membalas segala budi baik yang telah diberikan kepada kami dan senantiasa melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita serta menjadikan ilmu yang kita peroleh menjadi ilmu yang bermanfaat bagi sesama.

Surabaya, 19 Oktober 2022

Achmad Rheza

RINGKASAN

**KORELASI KADAR KISSPEPTIN SERUM, EKSPRESI KISSPEPTIN
OVARIUM DAN EKSPRESI BMP15 OVARIUM PADA TIKUS MODEL
SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)**

Sindroma ovarium polikistik yang didefinisikan dengan didapatkannya keadaan hiperandrogen yang berhubungan dengan anovulasi kronik pada wanita tanpa adanya kelainan adrenal atau kelenjar hipofisa (Azziz *et al.* 2016, Speroff *et al.*, 2020) hingga saat ini masih jelas penyebab utamanya. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan lebih dari 116 juta wanita (3,4%) mengalami SOPK di seluruh dunia (Azzis *et al.*, 2016). SOPK secara luas dianggap sebagai penyebab utama infertilitas pada wanita usia subur dengan kejadian sekitar 6% - 21%, dengan penyebab infertilitas antara lain faktor ovulasi (20-40%), faktor tuba dan peritoneal (30-40%), faktor pria (30-40%), dan sisanya sebagian besar tidak dapat dijelaskan (Navqi, *et al.*, 2020, Bulsara *et al.*, 2021). Kisspeptin merupakan suatu kelompok neuropeptida yang memegang peranan penting di fungsi aksis hipotalamus – pituitari – gonad (HPG axis), dimana ekspresi maupun reseptornya dapat ditemukan di berbagai organ tubuh, antara lain di pusat hingga jaringan perifer seperti ovarium, terutama di sel granulosa, sel teka, kompleks cumulus oosit, dan corpus luteum (Harter *et al.*, 2018). Gangguan pada jalur umpan balik HPG yang mengakibatkan meningkatnya rasio LH/FSH, diduga berhubungan dengan timbulnya SOPK pada sekitar 35-90% penderita (Hameed *et al.*, 2011). Bone Morphogenic Factor (BMP15) memiliki fungsi penting sebagai penanda fertilitas pada manusia dan memegang peranan penting pada sel granulosa, perkembangan folikel dan kualitas embryo sehingga terganggunya ekspresi faktor tersebut berakibat pada infertilitas (Sanfins *et al.*, 2019). BMP15 mendorong pertumbuhan dan pematangan folikel, pengaturan sensitivitas sel granulosa folikel terhadap aksi FSH dan penentuan ovulasi, pencegahan apoptosis sel granulosa dan peningkatan kompetensi perkembangan oosit (Persani *et al.*, 2014). Oosit yang diambil dari folikel dengan kadar BMP15 yang tinggi, memiliki tingkat pembuahan yang lebih tinggi, pembelahan yang lebih baik serta memiliki potensi perkembangan embrio yang lebih baik dan berkualitas daripada oosit dari folikel dengan kadar BMP15 yang relatif rendah, sehingga dapat disimpulkan bahwa kualitas oosit merupakan faktor kunci dalam menentukan perkembangan embrio (Wu *et al.*, 2007). Tujuan penelitian ini untuk melihat pengaruh kisspeptin terhadap kualitas oosit pada tikus model SOPK serta apakah kadar kisspeptin serum dapat mewakili kisspeptin ovarium.

Sebanyak 32 ekor tikus *Rattus Novergicus* berumur sekitar 3 bulan dengan berat badan sekitar 160-180 gram dibagi dalam dua kelompok. Kelompok kontrol yang diberikan suntikan propylen glycol dan kelompok perlakuan yang diberikan

suntikan testosterim propionate 1mg/100g BB tikus, kedua kelompok diberikan suntikan selama 28 hari. Sebelum memulai suntikan semua tikus dipastikan siklus estrousnya yaitu fase proestrous yang dibuktikan melalui hapusan vagina dan diakhir penelitian sebelum dikorbankan tikus juga dipastikan siklus estrousnya yaitu fase anestrous / diestrous. Untuk melihat kadar kisspeptin serum diambil melalui sampel darah serum melalui intra cardial yang kemudian diperiksa dengan metode ELISA (menggunakan Rat Kisspeptin 1 ELISA Kit (Kit Cat. No. E0905Ra, Bioassay Technology Laboratory)) dari kedua kelompok sedangkan untuk ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium diambilkan sampel ovarium dari kedua kelompok kemudian di periksakan Immunohistokimia

Dari hasil analisa deskriptif, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium antara kedua kelompok. Dari hasil uji korelasi tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara kadar kisspeptin serum dengan ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium sedangkan antara ekspresi kisspeptin ovarium dengan ekspresi BMP15 ovarium didapatkan hubungan yang bermakna ($p < 0,021$)

Berbeda dengan data – data penelitian sebelumnya, pada penelitian ini kadar kisspeptin serum dan ekspresi kisspeptin ovarium kelompok tikus model SOPK tidak lebih tinggi dibanding kelompok kontrol. Ekspresi BMP15 ovarium kelompok tikus model SOPK tidak lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Tidak didapatkan korelasi antara kadar kisspeptin serum dengan ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium sedangkan antara ekspresi kisspeptin ovarium dengan ekspresi BMP15 ovarium didapatkan korelasi.

Kadar kisspeptin serum dan ekspresi kisspeptin ovarium tidak lebih tinggi serta ekspresi BMP15 ovarium tidak lebih rendah. Tidak didapatkan korelasi antara kadar kisspeptin serum dengan ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium sedangkan antara ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium didapatkan korelasi.

SUMMARY

**CORRELATION OF SERUM KISSPEPTIN LEVELS, OVARIAN
KISSPEPTIN EXPRESSION AND OVARIAN BMP15 EXPRESSION IN
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) RAT MODEL**

The polycystic ovary syndrome is defined by the presence of a hyperandrogen state associated with chronic anovulation in women without adrenal or pituitary disorders (Azziz et al. 2016, Speroff et al., 2020) until now the main cause is still clear. The World Health Organization (WHO) estimates that more than 116 million women (3.4%) have PCOS worldwide (Azzis et al., 2016). PCOS is widely considered to be the main cause of infertility in women of childbearing age with an incidence of around 6% - 21%, with causes of infertility including ovulatory factors (20-40%), tubal and peritoneal factors (30-40%), male factors (30 –40%), and the rest are largely unexplained (Navqi, et al., 2020, Bulsara et al., 2021). Kisspeptin is a group of neuropeptides that play an important role in the function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG axis), where its expression and receptors can be found in various organs of the body, from central to peripheral tissues such as the ovaries, especially in granulosa cells, theca cells, cumulus oocyte complex, and corpus luteum (Harter et al., 2018). Disruption in the HPG feedback pathway, which results in an increase in the LH/FSH ratio, is thought to be associated with the onset of PCOS in approximately 35-90% of patients (Hameed et al., 2011). Bone Morphogenic Factor (BMP15) has an important function as a fertility marker in humans and plays an important role in granulosa cells, follicular development and embryo quality so that impaired expression of these factors results in infertility (Sanfins et al., 2019). BMP15 promotes follicular growth and maturation, regulates the sensitivity of follicular granulosa cells to the action of FSH and determines ovulation, prevents granulosa cell apoptosis and increases oocyte developmental competence (Persani et al., 2014). Oocytes taken from follicles with high levels of BMP15, have a higher fertilization rate, better division and have the potential for better embryonic development and quality than oocytes from follicles with relatively low levels of BMP15, so it can be concluded that oocyte quality is a key factor in determining embryonic development (Wu et al., 2007). The purpose of this study was to examine the effect of kisspeptin on oocyte quality in PCOS model rats and whether serum kisspeptin levels could represent ovarian kisspeptin.

A total of 32 *Rattus Novergicus* rats aged about 3 months with a body weight of around 160-180 grams were divided into two groups. The control group was given an injection of propylene glycol and the treatment group was given an injection of testosterone propionate 1mg/100g BW rats, both groups were given injections for 28 days. Before starting the injection, all rats were confirmed to have an estrous cycle, namely the proestrous phase as evidenced by vaginal swab and at the end of the study, before being sacrificed, the rats were also confirmed to have an estrous cycle, namely the anestrous/diestrous phase. To see serum kisspeptin levels, serum blood samples were taken intracardially which were then examined

by the ELISA method (using Rat Kisspeptin 1 ELISA Kit (Kit Cat. No. E0905Ra, Bioassay Technology Laboratory)) from both groups, while for ovarian kisspeptin expression and BMP15 expression. Ovarian samples were taken from both groups and then examined for immunohistochemistry

From the results of descriptive analysis, there were no significant differences in serum kisspeptin levels, ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression between the two groups. From the results of the correlation test, there was no significant correlation between serum kisspeptin levels with ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression, while between ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression there was a significant relationship ($p < 0,021$).

In contrast to previous research data, in this study, serum kisspeptin levels and ovarian kisspeptin expression in the PCOS model rat group were not higher than the control group. The ovarian BMP15 expression of PCOS model rats was not lower than that of the control group. There was no correlation between serum kisspeptin levels and ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression, while there was a correlation between ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression.

Serum kisspeptin levels and ovarian kisspeptin expression were not higher and ovarian BMP15 expression was not lower. There was no correlation between serum kisspeptin levels with ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression, while between ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression there was a correlation.

ABSTRAK

Latar Belakang : Kisspeptin merupakan neuropeptida yang memiliki peranan penting dalam siklus reproduksi wanita yang ditunjukkan dengan perannya dalam mengatur aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (Aksis HPG).

Tujuan : Menganalisa korelasi antara kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium pada tikus model SOPK

Desain Studi, Sampel, Tempat dan Waktu : Penelitian true experimental dengan design post test only kontrol grup, bulan Agustus – Oktober 2022 di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

Materi dan Metode : 32 ekor tikus *Rattus novergicus* dibagi menjadi kelompok kontrol dan model SOPK. Serum darah dan Ovarium diperoleh dari semua kelompok. Serum darah diperiksa kadar kisspeptin dengan teknik ELISA, ekspresi kisspeptin dan BMP15 Ovarium diperiksa secara Immunohistokimia

Hasil : Kadar kisspeptin serum dan ekspresi kisspeptin ovarium kelompok model SOPK tidak lebih tinggi secara bermakna dibanding kelompok kontrol ($p>0,05$, $p>0,05$). Ekspresi BMP15 ovarium kelompok model SOPK tidak lebih rendah secara bermakna ($p>0,05$) dibanding kelompok kontrol. Ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium tidak didapatkan korelasi yang bermakna dengan kadar kisspeptin serum ($p>0,05$) sedangkan antara ekspresi kisspeptin ovarium dengan ekspresi BMP15 ovarium didapatkan korelasi yang bermakna ($p<0,05$)

Kesimpulan : Kadar kisspeptin serum dan ekspresi kisspeptin ovarium pada kelompok model SOPK tidak lebih tinggi dibanding kelompok kontrol serta ekspresi BMP15 ovarium pada kelompok model SOPK tidak lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Tidak didapatkan korelasi antara kadar kisspeptin serum dengan ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium. Didapatkan korelasi yang bermakna antara ekspresi kisspeptin ovarium dengan ekspresi BMP15 ovarium.

Kata kunci : Kisspeptin, BMP15, SOPK, Kualitas Oosit

ABSTRACT

Background : Kisspeptin is a neuropeptide that has an important role in the female reproductive cycle which is indicated by its role in regulating the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (HPG axis).

Objective : Analyzing the correlation between serum kisspeptin levels, ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression in PCOS model rats

Desain Studi, Sampel, Tempat dan Waktu : Penelitian true experimental dengan design post test only kontrol grup, bulan Agustus – Oktober 2022 di Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga

Study Design, Sample, Time and Place : True experimental research with post test only control group design, 16 female Rattus Norvegicus for each group, from August to October 2022 at the Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University Surabaya

Materials and Methode : 32 Rattus norvegicus rats were divided into control group and PCOS model. Blood serum and ovaries were obtained from all groups. Blood serum was examined for kisspeptin levels by ELISA technique, kisspeptin expression and BMP15 expression in Ovaries were examined immunohistochemically

Result : Serum kisspeptin levels and ovarian kisspeptin expression in the PCOS model group were not significantly higher than the control group ($p>0.05$, $p>0.05$). The ovarian BMP15 expression in the PCOS model group was not significantly lower ($p>0.05$) than the control group. Ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression did not have a significant correlation with serum kisspeptin levels ($p>0.05$), while between ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression there was a significant correlation ($p<0.05$)

Conclusion : Serum kisspeptin levels and ovarian kisspeptin expression in the PCOS model group were not higher than the control group and the ovarian BMP15 expression in the PCOS model group was not lower than the control group. There was no correlation between serum kisspeptin levels with ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression. A significant correlation was found between ovarian kisspeptin expression and ovarian BMP15 expression.

Keywords : Kisspeptin, BMP15, SOPK, Quality of Oosit

DAFTAR ISI

JUDUL	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PRASYARAT GELAR	iii
LEMBAR PERNYATAAN	iv
LEMBAR PENGESAHAN.....	v
HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
RINGKASAN	xi
<i>SUMMARY</i>	xiii
ABSTRAK	xv
<i>ABSTRACT</i>	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan umum penelitian.....	5
1.3.2 Tujuan khusus penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat teoritis.....	6
1.4.2 Manfaat praktis	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Sindroma Ovarium Polikistik (SOPK)	7
2.1.1 Definisi dan epidemiologi	7
2.1.2 Kriteria diagnosis dan komplikasi	8
2.1.2.1 Kriteria diagnosis SOPK	8
2.1.2.2 Komplikasi SOPK	10
2.1.3 Faktor resiko dan patofisiologi SOPK.....	10
2.1.3.1 Faktor resiko SOPK.....	10
2.1.3.2 Patofisiologi SOPK	11
2.1.3.2.1 Hipotesa sentral.....	13
2.1.3.2.2 Hipotesa perifer / hiperandrogen intra dan ekstra ovarium.....	15
2.1.3.2.3 Resistensi insulin, hiperinsulinemia, hiperandro - Genisme.....	17
2.2 Kualitas Oosit.....	20

2.3 Steroidogenesis dan Folikulogenesis Ovarium	22
2.3.1 Anatomi dan histologi ovarium	22
2.3.2 Steroidogenesis	23
2.3.3 Folikulogenesis	25
2.3.4 Peran AMH dalam folikulogenesis	36
2.4 Kisspeptin	38
2.4.1 Definisi dan struktur kisspeptin	38
2.4.2 Jalur pensinyalan kisspeptin	42
2.4.3 Peran kisspeptin dalam siklus kehidupan wanita	44
2.4.3.1 Peran kisspeptin dalam masa pubertas	44
2.4.3.2 Peran kisspeptin pada uterus dan plasenta	46
2.4.3.3 Peran kisspeptin dalam siklus reproduksi wanita	47
2.4.3.4 Peran kisspeptin dalam masa implantasi dan Kehamilan	49
2.4.3.5 Peran kisspeptin dalam menopause	51
2.4.4 Peran kisspeptin di ovarium	52
2.4.4.1 Peran kisspeptin dalam pertumbuhan folikel	54
2.4.4.2 Peran kisspeptin dalam maturasi oosit	56
2.4.4.3 Peran kisspeptin dalam proses ovulasi	57
2.4.4.4 Peran kisspeptin dalam proses steroidogenesis dan folikulogenesis	58
2.4.5 Hubungan kisspeptin dengan sindroma ovarium poli – Kistik (SOPK)	60
2.5 Bone Morphogenic Protein (BMP15)	64
2.5.1 Hubungan BMP15 dengan sindroma ovarium poli – kistik (SOPK)	72
2.6 Testosteron Propionat	73
2.7 Rattus Novergicus	75
2.8 Pembentukan Model SOPK	77
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN ...	79
3.1 Kerangka Konseptual	79
3.2 Narasi Kerangka Konseptual	80
3.3 Hipotesa Penelitian	82
BAB 4 METODE PENELITIAN	83
4.1 Desain Penelitian	83
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	84
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	84
4.4 Kriteria Subyek Penelitian	85
4.4.1 Kriteria inklusi	85
4.4.2 Kriteria eksklusi	85
4.4.3 Kriteria <i>drop out</i>	85
4.5 Variabel Penelitian	86
4.5.1 Variabel bebas	86

4.5.2 Variabel tetgantung	86
4.5.3 Variabel yang dikendalikan	86
4.6 Definisi Operasional	86
4.7 Prosedur Penelitian	87
4.7.1 Instrumen penelitian.....	87
4.7.2 Alat dan bahan penelitian.....	88
4.7.3 Tahapan penelitian	88
4.7.4 Langkah penelitian.....	89
4.7.5 Prosedur pengambilan sampel	90
4.7.5.1 Tahapan pemeriksaan ELISA.....	90
4.7.5.2 Tahapan pemeriksaan immunohistokimia (IHC)	92
4.8 Kerangka Operasional.....	95
4.9 Pengolahan Data	96
4.10 Kelayakan Etik.....	97
BAB 5 HASIL PENELITIAN	98
5.1 Kadar Kisspeptin Serum Tikus Kontrol dan Tikus Model SOPK	99
5.2 Ekspresi Kisspeptin Ovarium Tikus Kontrol dan Tikus Model SOPK	101
5.3 Ekspresi BMP15 Ovarium Tikus Kontrol dan Tikus Model SOPK	104
5.4 Korelasi Kadar Kisspeptin Serum dengan Ekspresi Kisspeptin Ova – rium pada Tikus Model SOPK.....	106
5.5 Korelasi Kadar Kisspeptin Serum dengan Ekspresi BMP15 Ovarium pada Tikus Model SOPK.....	106
5.6 Korelasi Ekspresi Kisspeptin Ovarium dengan Ekspresi BMP15 Ovarium Pada Tikus Model SOPK	107
BAB 6 PEMBAHASAN	108
6.1 Kadar Kisspeptin Serum	108
6.2 Ekspresi Kisspeptin Ovarium	112
6.3 Ekspresi BMP15 Ovarium	114
6.4 Korelasi antara Kadar Kisspeptin Serum, Ekspresi Kisspeptin Ovarium dan Ekspresi BMP15 Ovarium	116
6.5 Keterbatasan Penelitian.....	117
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	118
DAFTAR PUSTAKA	120
LAMPIRAN.....	127

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Kriteria fetotip dari SOPK	9
Tabel 2.2 Kriteria diagnostik dari SOPK	9
Tabel 2.3 Kriteria diagnosis rotterdam berdasar ESHRE/ASRM	9
Tabel 2.4 Perbedaan Perekrutan awal dan siklik folikulogenesis	31
Tabel 2.5 Perubahan fisiologis dan tingkah laku kelamin tikus selama siklus birahi	77
Tabel 4.1 Definisi Operasional	85
Tabel 5.1 Hasil uji normalitas shapiro-wilk kadar kisspeptin serum, ekspresi kiss - peptin ovarium dan ekspresi bmp15 ovarium	100
Tabel 5.2 Hasil uji perbedaan independent t-test kadar kisspeptin serum	101
Tabel 5.3 Hasil uji perbedaan mann-whitney ekspresi kisspeptin ovarium	102
Tabel 5.4 Skala semikuantitatif IRS	103
Tabel 5.5 Hasil uji perbedaan independent t-test ekspresi BMP15 ovarium	105
Tabel 5.6 Korelasi Kadar Kisspeptin Serum dengan ekspresi kisspeptin ovarium Pada tikus model SOPK	106
Tabel 5.7 Korelasi kadar kisspeptin serum dengan ekspresi BMP15 ovarium pada Tikus model SOPK	106
Tabel 5.8 Korelasi ekspresi kisspeptin ovarium dengan ekspresi BMP15 ovarium	107

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Siklus normal dan anovulasi.....	13
Gambar 2.2	Kondisi hiperandrogen pada SOPK.....	15
Gambar 2.3	Regulator hormon dan gangguan pensinyalan intraselular SOPK ..	16
Gambar 2.4	Resistensi insulin pada penderita SOPK	18
Gambar 2.5	Steroidogenesis ovarium	24
Gambar 2.6	Konsep 2 sel 2 gonadotropin	25
Gambar 2.7	Perjalanan folikulogenesis normal	30
Gambar 2.8	Gunung Folikel.....	32
Gambar 2.9	Folikulogenes normal dan pada SOPK.....	34
Gambar 2.10	Struktur Kisspeptin.....	39
Gambar 2.11	Skema peranan kisspeptin dalam mengendalikan aksis hypothalamus-hipofisis-gonad dan mekanisme umpan balik gonadotropin.....	40
Gambar 2.12	Neurobiologi aksis HPG.....	41
Gambar 2.13	Jalur pensinyalan kisspeptin kondisi normal.....	43
Gambar 2.14	Mekanisme kerja KISS1 secara autokrin dan parakrin pada folikel ovarium dan korpusm luteum	53
Gambar 2.15	Peran kisspeptin di ovarium	55
Gambar 2.16	Jalur pensinyalan kisspeptin di ovarium.....	56
Gambar 2.17	Regulasi gen BMP-15 dan aksi gen dalam oosit dan sel granulosa.....	66
Gambar 2.18	Peran BMPs dan GDF di dalam ovarium	68
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual	79
Gambar 4.1	Rancangan Penelitian	83
Gambar 4.2	Tahapam Pemeriksaan Immunohistokimia	92
Gambar 4.3	Tahapan Pembuatan Preparat Immunohistokimia.....	93
Gambar 4.4	Tahapan Pembuatan Preparat Immunohistokimia.....	94
Gambar 4.5	Kerangka Operasional Penelitian	95
Gambar 5.1	Gambaran berat badan tikus kelompok kontrol sebelum dan sesudah pembe –rian prophylen glycol	99
Gambar 5.2	Gambaran Berat Badan Tikus Kelompok Perlakuan Sebelum dan Sesudah Pemberian Testosterone Propionate	99
Gambar 5.3	Kadar Kisspeptin Serum Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	101
Gambar 5.4	Ekspresi Kisspeptin Ovarium Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	102
Gambar 5.5	Karakteristik Ekspresi Kisspeptin Ovarium.....	103
Gambar 5.6	Ekspresi BMP15 Ovarium Kelompok Kontrol dan Perlakuan.....	105
Gambar 5.7	Karakteristik Ekspresi BMP15 Ovarium	105
Gambar 5.8	Grafik Hubungan Ekspresi Kisspeptin Ovarium dengan Ekspresi BMP15Ovarium	107

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adenocorticotrophic Hormone</i>
AE-PCOS	: <i>Androgen Excess – Polycystic Ovary Syndrome</i>
ALK-2/6	: <i>Activin receptor – Like Kinase 2/6</i>
AM	: <i>After Midnight</i>
AMH	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
AR	: <i>Androgen Receptor</i>
ARC	: <i>Arcuatus</i>
ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
AVPV	: <i>Antero Ventrikular Periventrikel</i>
Bax	: <i>Bcl-2-associated X protein</i>
Bcl-2	: <i>B cell Lymphoma - 2</i>
BDNF	: <i>Brain-derived Neutrophic Factor</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
BMP-15	: <i>Bone Morphogenic Protein 15</i>
BMPR	: <i>Bone Morphogenic Protein Receptor</i>
CAH	: <i>Congenital Adrenal Hyperplasia</i>
cAMP	: <i>cyclic Adenosine Monophosphate</i>
COCs	: <i>Cumulus Oocytes Complex</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase 2</i>
Cx43	: <i>Connexins 43</i>
CYP11A	: <i>Cytocrome P450 family 11 subfamily A member 1</i>
DAG	: <i>Diacylglycerol</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DHT	: <i>Dehydrotestosterone</i>
DM tipe 2	: <i>Diabetes Mellitus tipe 2</i>
ESHRE	: <i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
ER α	: <i>Estrogen Receptor α</i>
ERK	: <i>Ektraseluler signal-regulated kinase</i>
E2	: <i>Estradiol</i>
FAI	: <i>Free Androgen Index</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
FSHR	: <i>Follicle Stimulating Hormone Receptor</i>
GABA	: <i>Gamma-Aminobutyric Acid</i>
GDF9	: <i>Growth Differentiation Factor – 9</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
GPR54	: <i>G-Protein coupled Receptor – 54</i>
Has2	: <i>Hyaluronan synthesa 2</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>

HPG axis	: <i>axis Hypothalamus – Hipophysis – Gonad</i>
IGF-1	: <i>Insulin Growth Factor -1</i>
IGFBP-1	: <i>Insulin Growth Factor Binding Protein -1</i>
IPG	: <i>Inositolphosphoglycan</i>
IP3	: <i>Inositol-(1,4,5)-triphosphate</i>
IVF	: <i>In Vitro Fertilization</i>
Kiss1	: <i>Kisspeptin (Hewan)</i>
Kiss1r	: <i>Kisspeptin Receptor (Hewan)</i>
KISS1	: <i>Kisspeptin (Manusia)</i>
KISS1R	: <i>Kisspeptin Receptor (Manusia)</i>
KITL	: <i>Kit Ligand</i>
Kg/m ²	: <i>Kilogram / Meter persegi</i>
KND-y	: <i>Kisspeptin Neurokinin B Dynorfin Y</i>
KP-10	: <i>Kisspeptin-10</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MII	: <i>Metafase II</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo Protein</i>
mRNA	: <i>messenger Ribo Nucleic Acid</i>
NF-kB	: <i>Nuclear Factor kappa B</i>
NHP	: <i>Non Human Primata</i>
NIH	: <i>National Institute of Health</i>
NKB/TACR3	: <i>Neurokinin B / Tachinin Receptor 3</i>
NK3R	: <i>Neurokinin 3 Receptor</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
nNOS	: <i>neuronal Nitric Oxide Synthas</i>
NTRK2	: <i>Neutrophic Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
OSF	: <i>Oocyte Secreting Factor</i>
P	: <i>Progesterone</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-associated Plasma Protein - A</i>
PB1	: <i>Polar Body 1</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-Kinase</i>
PIP2	: <i>Phosphatidylinositol 4.5- biphosphate</i>
PKC	: <i>Protein kinase C</i>
PLC	: <i>Phosphalipase C</i>
PM	: <i>Past Midnight</i>
POA	: <i>Perioptic Area</i>
PTX3	: <i>Pentraxin 3</i>
P38	: <i>grup of MAPK</i>
P450sc	: <i>P450 side chain cleavage</i>
RE	: <i>Reticulum Endoplasma</i>
SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>

Smad1	: <i>Small mother against decapentaplegic -1</i>
SOPK	: <i>Sindroma Ovarium Polikistik</i>
StAR	: <i>Steroidogenic Acute Regulatory</i>
TGF β	: <i>Transforming Growth Factor - β</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrotizing factor α</i>
TP	: <i>Testosterone Propionate</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WC	: <i>Waist Circumference</i>
WHR	: <i>Waist to Hip Ratio</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
μ U/ml	: <i>Micro Unit / Mili Liter</i>
β -hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
3 β -HSD	: <i>3 beta Hydroxy Steroid Dehydrogenase</i>