

# KONSENSUS TATA LAKSANA SINDROM OVARIUM POLIKISTIK



**Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)**

**Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)**

**2016**

## KONTRIBUTOR

- dr. A.A.N. Anantasika, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Bali
- Dr.dr. Pinda Hutajulu, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Pontianak
- dr. Botefilia, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Jakarta
- Dr.dr. R. Muharam, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Jakarta
- Prof.Dr.dr. Budi Santoso, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Surabaya
- Dr.dr. Rajuddin, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Aceh
- dr. Dedy Hendry, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Padang
- dr. Relly Y. Primariawan, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Surabaya
- dr. Dwi Haryadi, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Yogyakarta
- Prof.dr. Suhartono DS, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Surabaya
- dr. Hardyan Sauqi, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Banjarmasin
- dr. Suty Nasution, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Medan
- Dr.dr. Heriyadi Manan, SpOG(K), MARS  
HIFERI Cabang Palembang
- Dr.dr. Syarief Thaufik Hidayat, MS.  
Med, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Semarang
- Dr.dr. I. Wayan Arsana Wiyasa,  
SpOG(K)  
HIFERI Cabang Malang
- Dr.dr. Uki Retno Budihastuti, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Surakarta
- dr. Imelda E. Baktiana Hutagaol,  
MSi.Med, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Pekanbaru
- Dr.dr. Wiryawan Permadi, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Bandung
- dr. Maria F. Loho, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Manado
- Dr. dr. Fiastuti Witjaksono,  
M.Sc, MS, SpGK (K)  
Departemen Ilmu Gizi FKUI
- dr. Mulyanusa Amarullah Ritonga,  
SpOG(K), M.Kes  
HIFERI Cabang Bandung
- dr. Rima Irwinda, SpOG (K)  
Departemen Obstetri &  
Ginekologi FKUI
- dr. Nurhidayat Kusuma, SpOG(K)  
HIFERI Cabang Jakarta

## **EDITOR UTAMA**

**dr. Andon Hestiantoro, SpOG (K)**

Ketua HIFERI Pusat

## **EDITOR PEMBANTU**

**Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG (K)**

HIFERI Cabang Jakarta

**dr. Achmad Kemal Harzif, SpOG (K)**

HIFERI Cabang Jakarta

**dr. Amalia Shadrina**

**dr. Deniswari Rahayu**

**dr. Melisa Silvia**

## **KATA PENGANTAR**

Rasa syukur yang dalam kami sampaikan ke hadirat Allah SWT karena berkat dan rahmat-Nyalah buku konsensus ini dapat kami selesaikan. Dalam buku konsensus ini kami membahas tentang “Konsensus Tatalaksana Sindrom Ovarium Polikistik.”

Buku ini dibuat sebagai salah satu kegiatan Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI), untuk membantu sejawat anggota POGI memahami tatalaksana terkini Sindrom Ovarium Polikistik. Buku ini diharapkan dapat menjadi pedoman bagi rekan sejawat dalam menangani kasus Sindrom Ovarium Polikistik.

Kami menyadari sepenuhnya bahwa tanpa bantuan dari berbagai pihak, buku ini tidak akan terwujud dan masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, kami berharap saran dan kritik demi perbaikan buku ini ke depannya.

Akhirnya, kami berharap buku konsensus ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca.

Hormat kami

Ketua PB HIFERI



dr. Andon Hestiantoro, SpOG (K)

## DAFTAR ISI

<b>KONTRIBUTOR</b> .....	<b>i</b>
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	<b>iii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>iv</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>vii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	<b>viii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Tujuan .....	2
1.2.1 Tujuan Umum .....	2
1.2.2 Tujuan Khusus .....	2
1.3 Sasaran.....	3
1.4 Dokumen Terkait Lainnya .....	3
<b>BAB II METODOLOGI</b> .....	<b>4</b>
<b>BAB III ETIOPATOGENESIS SOPK</b> .....	<b>5</b>
3.1 Peran Kehidupan In Utero dan Lingkungan Terhadap Kejadian SOPK .....	5
3.2 Resistensi Insulin pada SOPK .....	7
3.3 Hipersekresi LH pada SOPK.....	9
3.4 Low Grade Chronic Inflammation .....	10
3.5 Teori Disbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) pada SOPK.....	10
<b>BAB IV DIAGNOSIS SOPK</b> .....	<b>12</b>
4.1 Kriteria Rotterdam .....	12
4.1.1 Oligomenorea - amenorea dan/atau anovulasi .....	13
4.1.2 Hiperandrogenisme.....	13
4.1.3. Gambaran Ovarium Polikistik .....	14
4.2 Peranan AMH dalam diagnosis SOPK.....	14
4.3 Skor Ferriman Gallwey .....	15
4.4 Pemeriksaan resistensi insulin.....	17
4.5. Diagnosis SOPK pada Remaja .....	20
<b>BAB V PENATALAKSANAAN SOPK</b> .....	<b>21</b>
5.1 Edukasi .....	21
5.2 Modifikasi Gaya Hidup .....	21
5.2.1 Diet.....	21
5.2.1.1 Diet Karbohidrat .....	22
5.2.1.2 Diet Protein.....	25
5.2.1.3 Diet Lemak .....	26
5.2.1.4 Diet Serat .....	28
5.2.1.5 Vitamin D .....	29
5.2.2 Aktivitas Fisik .....	33
5.3 Regulasi Haid .....	35
5.3.1 Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) .....	36
5.3.1.1 Jenis.....	36
5.3.1.2 Cara Kerja.....	37
5.3.2 Progestin .....	39

5.3.2.1	Jenis.....	39
5.3.2.2	Cara Kerja.....	40
5.3.2.3	Efektivitas.....	41
5.4.	Penatalaksanaan Infertilitas Dengan SOPK .....	43
5.4.1.	Klomifen Sitrat sebagai Pilihan Utama pada Induksi Ovulasi.....	43
5.4.1.1	Cara Kerja.....	43
5.4.1.2	Dosis Klomifen Sitrat untuk Induksi Ovulasi.....	43
5.4.1.3	Resistensi Klomifen Sitrat pada Pasien SOPK.....	44
5.4.1.4	Efek Samping .....	45
5.4.2.	Strategi Penggunaan <i>Insulin Sensitizing Agent</i> .....	46
5.4.2.1.	Resistensi Insulin pada SOPK .....	46
5.4.2.2.	Jenis <i>Insulin Sensitizing Agent</i> .....	47
5.4.2.2.1.	Metformin.....	47
5.4.2.2.2.	Tiazolidindion (Troglitazon, Rosiglitazon, Pioglitazon) .....	48
5.4.2.2.3.	Inositol .....	49
5.4.2.2.4.	DLBS-3233.....	50
5.4.2.3.	Pemilihan Jenis <i>Insulin Sensitizing Agents</i> .....	51
5.4.2.4.	Dosis Metformin.....	51
5.4.2.5.	Efek Samping .....	52
5.4.3.	Aromatase Inhibitor .....	52
5.4.3.1.	Cara Kerja.....	53
5.4.3.2.	Dosis.....	53
5.4.3.3.	Efek Samping dan Efektivitas .....	53
5.4.4.	Pemberian Gonadotropin pada Pasien dengan Resistensi Klomifen Sitrat ....	54
5.4.4.1	Cara Kerja.....	54
5.4.4.2	Dosis.....	55
5.4.4.3	Efek Samping .....	56
5.4.5.	Pembedahan Laparoskopi Ovarium .....	57
5.4.5.1	Metode .....	57
5.4.5.2	Efektivitas.....	58
5.4.5.3	Efek Samping .....	59
5.5.6.	Penanganan Kehamilan pada Pasien SOPK.....	59
<b>ALGORITMA PENANGANAN INFERTILITAS DENGAN SOPK.....</b>		<b>62</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>63</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Model Interaksi antara Pertumbuhan Janin Terhambat dengan terjadinya SOPK.....	6
Gambar 3.2. Model Hubungan Kompleks antara Faktor Genetik dan Lingkungan Terhadap Kejadian SOPK .....	7
Gambar 3.3. Efek Peningkatan Akumulasi Lemak Tubuh pada Gangguan Metabolik dan Hormonal Pasien SOPK .....	9
Gambar 3.4. Teori DOGMA Pada Patogenesis SOPK.....	11
Gambar 4.1. Gambaran ovarium polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi .	14
Gambar 4.2. kadar AMH pada Ovarium Normal, SOPK berovulasi, dan SOPK anovulasi .....	15
Gambar 4.3. Skor Ferriman - Gallwey yang dimodifikasi .....	16
Gambar 4.4. Achantosis nigricans merupakan patognomonik resistensi insulin.....	17
Gambar 4.5. Kurva HOMA - IR sebagai Penanda Resistensi Insulin.....	19
Gambar 5.1. Defisiensi Vitamin D pada SOPK.....	30
Gambar 5.2. Skema Pil Kombinasi (putih = progestin, hitam = estrogen) .....	36
Gambar 5.3. Mekanisme kerja klomifen sitrat .....	43
Gambar 5.4. Normogram untuk memperkirakan laju kehamilan pada pasien yang menjalani induksi ovulasi dengan klomifen sitrat.....	45
Gambar 5.5. Mekanisme kerja <i>Insulin sensitizing agent</i> .....	47
ALGORITMA PENANGANAN INFERTILITAS DENGAN SOPK.....	62

## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Klasifikasi Penilaian Skor Ferriman Gallwey .....	16
Tabel 4.2 Karakteristik Teknik Pengukuran Sensitivitas Insulin .....	18
Tabel 4.3 Nilai Indeks Glikemik Pada Bahan Pangan .....	23
Tabel 5.1 Perkembangan Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) .....	37
Tabel 5.2 Profil Farmakologis Progestin .....	41



## DAFTAR SINGKATAN

µg	: mikrogram
µU	: mikrounit
17OH Pregnlone	: <i>17 - hidroxypregnlone</i>
25OHD	: <i>25-hydroxy vitamin D</i>
AA	: <i>Arachidonic Acid</i>
ALA	: <i>α-Linolenic Acid</i>
AMH	: <i>Anti Mullerian Hormone</i>
ART	: <i>Assisted Reproductive Technology</i>
ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
AUC	: <i>Area under the curve</i>
CC	: <i>Clomiphene Citrate</i>
CRP	: <i>C – Reactive protein</i>
DHA	: <i>Docosahexaenoic</i>
DHEAS	: <i>Dehydroepiandrosteronesulphate</i>
Dkk	: dan kawan-kawan
DI	: desiliter
DMPA	: <i>depot medroxyprogesterone acetate</i>
DOGMA	: <i>Disbiosis of Gut Microbiota</i>
E	: estrogen
EE	: Etilin Estradiol
EPA	: <i>Eicosapentaenoic</i>
ESHRE	: <i>European Society for Human Reproduction and Embryology</i>
FAI	: <i>Free Androgen Index</i>
FITT	: <i>frequency, intensity, time, type</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotrophin Releasing Hormone</i>
Hb	: Hemoglobin
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HIFAT	: <i>High Fat</i>
HIFERI	: <i>Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia</i>
HIFIB	: <i>High Fiber</i>
HMG	: <i>human menopausal gonadotropin</i>
HOMA	: <i>Homeostatic Model Assessment</i>
HP – HMG	: <i>highly purified human menopausal gonadotropin</i>
Ht	: Hematokrit
ICSI	: <i>Intra – cytoplasmic sperm injection</i>
IG	: Indeks Glikemik
IGF	: <i>insulin – like growth factor</i>
IL – 1	: Interleukin – 1
IL – 6	: Interleukin – 6
IMT	: Indeks Masa Tubuh
ISA	: <i>insulin sensitizing agents</i>
IVF	: <i>In Vitro Fertilization</i>
KMK	: Kecil Masa Kehamilan
L	: Liter
LA	: <i>Linoleic Acid</i>
LARCs	: <i>Long acting reversible contraceptives</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>

LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
LNG	: Levonorgestrel
LPS	: Lipopolisakarida
mIU	: mili Internasional Unit
mL	: milliliter
MPA	: <i>medroxyprogesterone acetate</i>
MUFA	: <i>monounsaturated fatty acids</i>
NET – EN	: <i>norethisterone enanthate</i>
ng	: nanogram
nmol	: nanomol
P	: progesteron
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PG	: Prostaglandin
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF2a	: Prostaglandin F2a
PKK	: pil kontrasepsi kombinasi
POP	: <i>Progestin Only Pill</i>
PPARg	: <i>peroxisome – proliferator – activated receptor G</i>
PPK	: Panduan Praktik Klinis
PUFA	: <i>polyunsaturated fatty acids</i>
QUICKI	: <i>Quantitative Insulin Sensitivity Check Index</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
SHBG	: <i>sex hormone binding globulin</i>
SOPK	: Sindrom Ovarium Polikistik
TNF $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor - alpha</i>
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
USA	: <i>United States of America</i>
USG	: Ultrasonografi

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) merupakan salah satu masalah ginekologi tersering pada perempuan usia reproduksi. Berdasarkan *European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine* didapatkan prevalensi SOPK sebesar 15-20%.<sup>1,2</sup> Diagnosis sindrom ini ditegakkan berdasarkan dua dari tiga kriteria Rotterdam 2003 yaitu oligo-anovulasi atau anovulasi kronik, tanda klinis dan atau biokimiawi hiperandrogenemia dan gambaran ovarium polikistik.<sup>1</sup> Prevalensi SOPK sangat beragam bergantung pada populasi dan kriteria diagnosis.<sup>2</sup>

Secara umum, SOPK banyak terdiagnosis pada perempuan usia reproduksi, namun SOPK sendiri merupakan kelainan terkait genetik yang dapat ditemukan pada seluruh perempuan berbagai usia. Pada penelitian Michelmore dkk (1999) di Inggris didapatkan prevalensi SOPK pada rentang usia 18-25 tahun sebesar 33%.<sup>3</sup> Diamanti-Kandarakis dkk (1999) pada penelitiannya di Yunani mendapatkan usia rata-rata dari perempuan SOPK sebesar  $(24.6 \pm 1.8)$ <sup>4</sup>, penelitian Knochenhauer dkk (1998) di USA pada perempuan SOPK kulit putih dan kulit hitam sebesar  $(29.4 \pm 7.1)$  dan  $(31.1 \pm 7.8)$ , berturut-turut<sup>5</sup>, sedangkan di Indonesia pada penelitian yang dilakukan oleh Sumapraja dkk (2011) didapatkan frekuensi tertinggi pada rentang usia 26-30 tahun, yaitu sebesar 45.7%.<sup>6</sup>

Alasan yang paling sering menjadi penyebab pasien dengan sindrom ini datang ke dokter ialah adanya gangguan pada siklus menstruasi (85-90% dengan oligomenore dan 30-40% dengan amenore sekunder), infertilitas (90%-95%), serta kelainan lainnya seperti hirsutisme (70%) dan akne (15-30%).<sup>2</sup> Berdasarkan hasil penelitian Sumapraja, terdapat sebanyak 44.8% pasien SOPK yang memiliki fenotip gangguan ovulasi dan ovarium polikistik.<sup>6</sup>

Konsekuensi SOPK tidak hanya meliputi masalah reproduksi, perempuan dengan SOPK memiliki risiko timbulnya gangguan metabolik dan kardiovaskuler. Baik

sindrom metabolik dan SOPK memiliki resistensi insulin sebagai salah satu aspek penting patogenesis. Resistensi insulin dapat ditemukan pada 50-80% perempuan dengan SOPK.<sup>1</sup> Pada pasien SOPK yang obesitas resistensi insulin dapat ditemukan pada 70-80% pasien sedangkan pada pasien SOPK yang langsing dapat ditemukan pada 20-25% pasien.<sup>7</sup>

Kemampuan diagnosis serta tatalaksana SOPK merupakan kebutuhan yang perlu diperhatikan dalam bidang endokrinologi reproduksi, khususnya pada penanganan infertilitas. SOPK merupakan salah satu penyebab pada kasus infertilitas, karena itu melalui buku ini diharapkan mampu menambah wawasan, keahlian, dan keterampilan untuk mendiagnosis dan menatalaksana SOPK pada pasien yang mempunyai faktor risiko, gejala dan tanda klinis sehingga dapat digunakan oleh para klinisi di Indonesia sebagai kebijakan atau pedoman yang pada akhirnya diharapkan dapat menurunkan angka kejadian morbiditas SOPK secara bermakna melalui terapi yang tepat dan cepat.

## **1.2 Tujuan**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Tujuan pedoman ini adalah untuk memberikan panduan kebijakan bagi para pengambil keputusan dan komunitas ilmiah yang telah dilengkapi dengan seperangkat rekomendasi yang dapat digunakan untuk mengembangkan atau merevisi pedoman kriteria kelayakan medis pada penanganan SOPK.

### **1.2.2 Tujuan Khusus**

- a. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu para praktisi untuk memberikan informasi yang paling *up-to-date* dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tatalaksana Sindrom Ovarium Polikistik
- b. Memberi rekomendasi bagi rumah sakit/penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK), dengan melakukan adaptasi terhadap konsensus ini.

- c. Menjadi panduan dalam penanganan Sindrom Ovarium Polikistik di rumah sakit maupun pusat layanan primer.

### **1.3 Sasaran**

Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam penanganan kasus Sindrom Ovarium Polikistik termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Panduan ini juga diharapkan dapat diterapkan di rumah sakit maupun di pusat layanan primer, pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

### **1.4 Dokumen Terkait Lainnya**

Pedoman ini dimaksudkan untuk melengkapi panduan yang telah ada dan yang telah diusulkan lainnya, relevansi termasuk :

- *Consensus on Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) 2012*
- *Best Practices of ASRM and ESHRE- A Journey Through Reproductive Medicine 2012*
- *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2013*
- *Evidence-Based Guideline for The Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2015*

## **BAB II**

### **METODOLOGI**

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta analisis, *Randomised Controlled Trial* (RCT), telaah sistematik, ataupun guidelines berbasis bukti sistematik dilakukan dengan memakai kata kunci “*Polycystic Ovarian Syndrome*” pada judul artikel pada situs Cochrane Systematic Database Review. Penelusuran bukti primer dilakukan dengan mesin pencari Pubmed. Pencarian dengan menggunakan kata kunci seperti yang disebutkan di atas, dengan batasan publikasi kurun waktu 13 tahun dan publikasi bahasa inggris.

#### **A. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka**

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh pakar dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi.

#### **B. Peringkat Bukti (*Hierarchy of Evidence*)**

*Levels of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Center for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

IA : metaanalisis, uji klinis

IB : uji klinis yang besar dengan validitas yang baik

IC : *all or none*

II : uji klinis tidak terandomisasi

III : studi observasional (kohort, kasus kontrol)

IV : konsensus dan pendapat ahli

#### **C. Derajat Rekomendasi**

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut:

- 1) Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB.
- 2) Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level IC atau II.
- 3) Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III atau IV

## **BAB III**

### **ETIOPATOGENESIS SOPK**

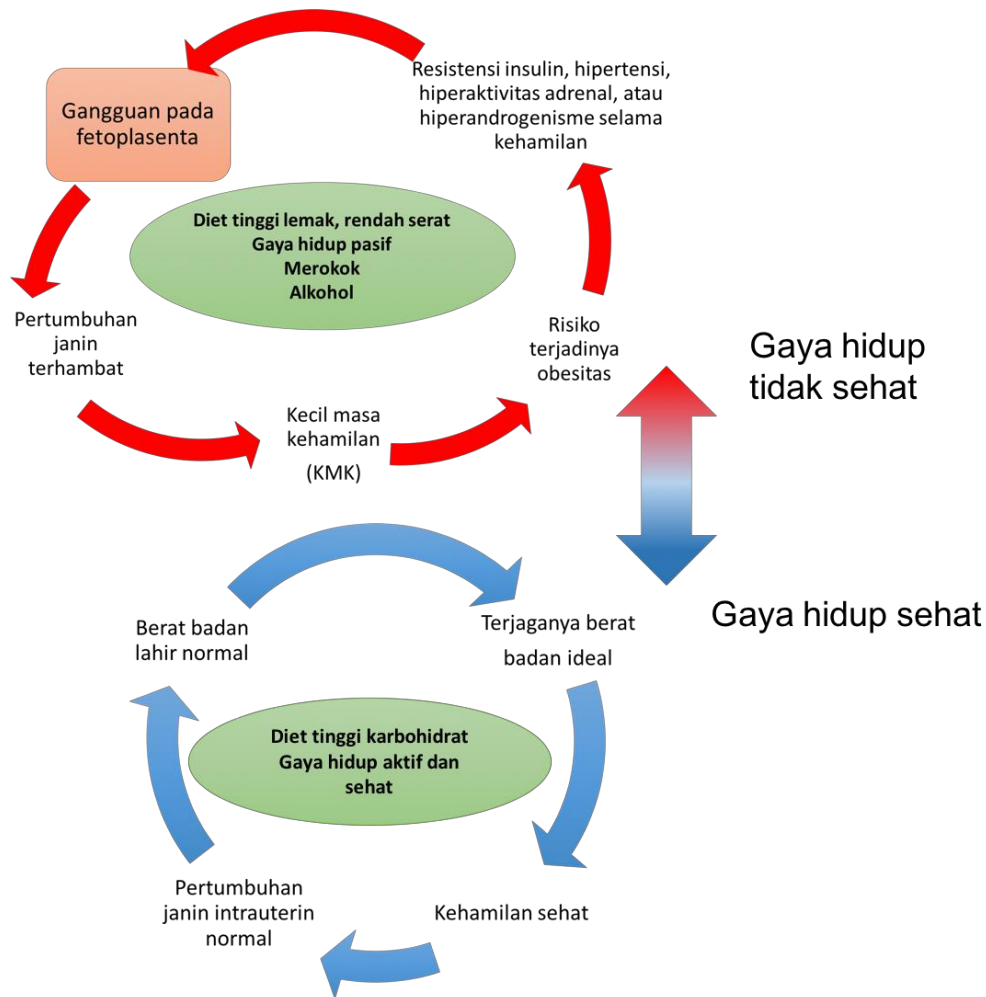
Hingga saat ini, penyebab SOPK masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai sumber menjelaskan bahwa SOPK terjadi akibat interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Dengan berkembangnya teknologi, fokus penelitian untuk mencari penyebab SOPK terus berubah, dari faktor ovarium, aksis hipotalamus–pituitari, hingga gangguan aktivitas insulin. Ketiga faktor ini saling berinteraksi dalam pengaturan fungsi ovarium.<sup>8</sup>

#### **3.1 Peran Kehidupan In Utero dan Lingkungan Terhadap Kejadian SOPK**

Pengaruh lingkungan terhadap terjadinya SOPK secara umum dapat dibagi menjadi dua, yaitu pengaruh lingkungan *in utero* dan pengaruh lingkungan *post natal*.<sup>9</sup>

Tahun 2005 Escobar-Morreale membuat model pengaruh lingkungan dan kehidupan *in utero* terhadap terjadinya SOPK (Gambar 3.1). Kehamilan yang mengalami gangguan pada unit feto-plasenta akan mengakibatkan pertumbuhan janin terhambat dan bayi yang kecil untuk masa gestasinya. Bayi-bayi ini memiliki predisposisi mengalami resistensi insulin di kemudian hari, terutama bila mereka juga menjalani gaya hidup yang buruk.<sup>9</sup>

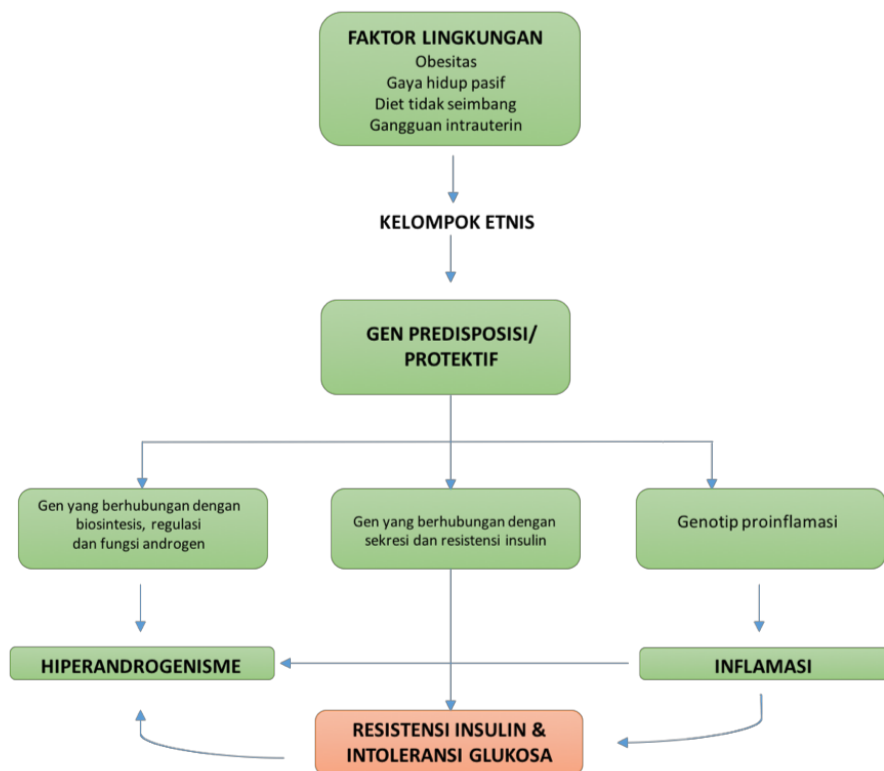
Penelitian pada hewan menemukan bahwa paparan androgen *in utero* secara berlebihan akan memberikan gejala serupa SOPK pada manusia (hipersekreasi dan gangguan pulsatilitas LH, hiperandrogenisme, dan resistensi insulin). Franks (2012) menjelaskan bahwa androgen berlebih tersebut sangat mungkin berasal dari ovarium janin itu sendiri (predisposisi genetik), karena androgen dari ibu akan diubah menjadi estrogen oleh aromatase plasenta. Androgen yang berlebih ini kemudian dapat bermanifestasi pada berbagai tahap perkembangan, sejak janin hingga pubertas.<sup>10</sup>



**Gambar 3.1. Model Interaksi antara Pertumbuhan Janin Terhambat dengan Terjadinya SOPK**

Pada penelitian mengenai SOPK pada berbagai ras etnik, ditemukan bahwa prevalensi SOPK pada berbagai ras tidak berbeda, tetapi ras berpengaruh terhadap manifestasi klinis (resistensi insulin, obesitas, hiperandrogenisme, dislipidemia) SOPK. Perbedaan manifestasi klinis ini mungkin disebabkan oleh faktor lingkungan, seperti pola makan, kebiasaan olahraga, dan gaya hidup (Gambar 3.2).<sup>9</sup>





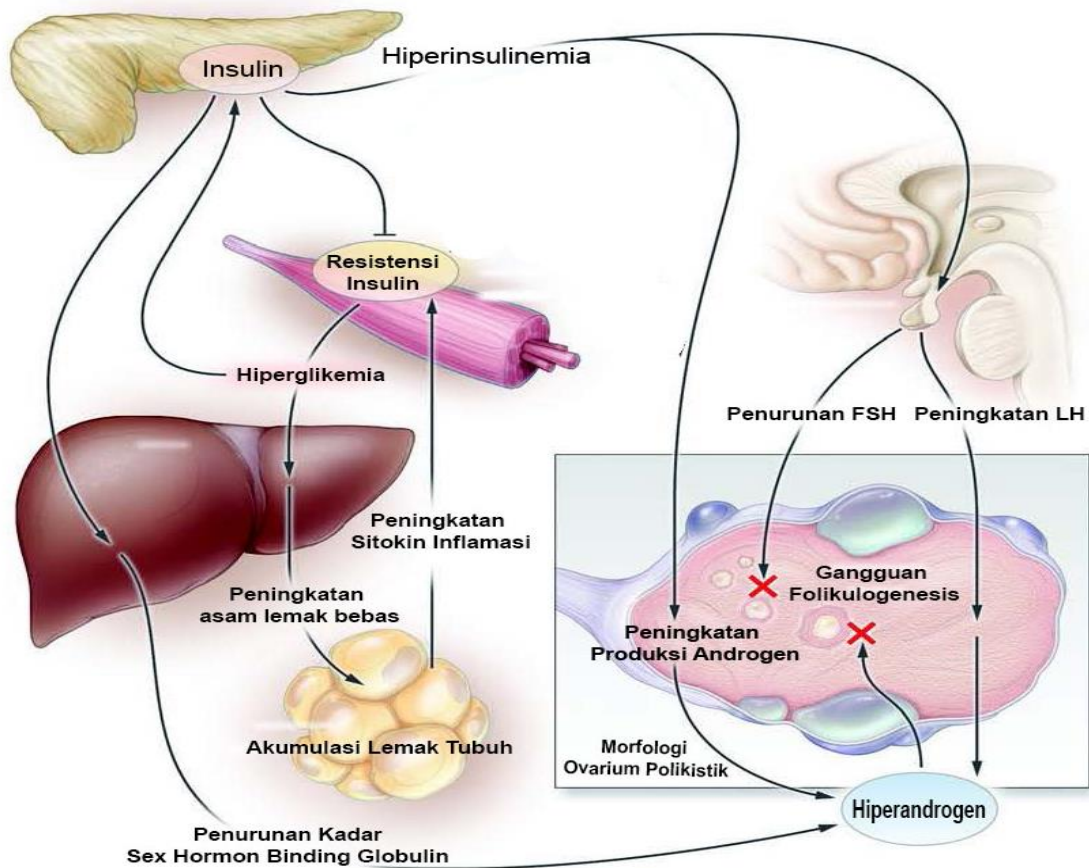
**Gambar 3.2. Model Hubungan Kompleks antara Faktor Genetik dan Lingkungan Terhadap Kejadian SOPK**

### 3.2 Resistensi Insulin pada SOPK

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia merupakan faktor kunci patogenesis gangguan ovulasi dan hiperandrogenisme pada SOPK.<sup>11</sup> Di ovarium, kadar insulin tinggi akan menstimulasi enzim  $17\alpha$ -hydroxylase yang akan meningkatkan proses konversi progesteron menjadi androstendione. Pada kelenjar adrenal, hiperinsulinemia akan meningkatkan aktivitas aksis hipofisis-pituitari-adrenal. Peningkatan aktivitas aksis hipofisi-pituitari-adrenal akan meningkatkan aktivitas enzim  $17\alpha$ -hydroxylase yang mengkonversi senyawa  $17\text{OH}$  Pregnenolone menjadi Dehydroepiandrosteronesulphate (DHEAS). Peningkatan aktivitas adrenal diperkirakan dapat menyebabkan fosforilasi reseptor insulin yang menyebabkan resistensi insulin.<sup>11,12</sup> Hiperinsulinemia juga menurunkan produksi *sex hormone binding globulin* (SHBG) pada hepar sehingga kadar *free* testosteron akan meningkat.<sup>13</sup>

Konsentrasi androgen bebas merupakan hal yang mempengaruhi 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).<sup>14</sup> Kulit merupakan salah satu organ target utama androgen. Pada pasien SOPK, hiperandrogen dapat bermanifestasi dalam bentuk hirsutisme, alopecia androgenik, jerawat, dan dermatitis seboroik.<sup>15</sup> Peningkatan kadar androgen diketahui berperan dalam perubahan distribusi lemak tubuh yang mendorong terjadinya akumulasi lemak viseral.<sup>16</sup>

Pada pasien SOPK didapatkan peningkatan akumulasi lemak tubuh. Akumulasi lemak 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 hormone 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 SOPK (Gambar 3.3).<sup>16</sup>



**Gambar 3.3. Efek Peningkatan Akumulasi Lemak Tubuh pada Gangguan Metabolik dan Hormonal Pasien SOPK**

### 3.3 Hipersekresi LH pada SOPK

Kadar serum lutenising hormon (LH) ditemukan lebih tinggi pada pasien SOPK dibanding populasi normal. Kadar serum LH ini ditemukan meningkat pada 40-60% pasien dengan SOPK.<sup>17</sup> Kelebihan LH disebabkan oleh pulsasi cepat pengeluaran Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) pada hipotalamus yang mengakibatkan dominasi sekresi hormon LH pada kelenjar hipofisis.

Gangguan ovulasi pada SOPK diperkirakan disebabkan peningkatan kadar LH dan penurunan kadar FSH. Pada keadaan normal, folikulogenesis difasilitasi oleh hormon FSH yang mengatur pertumbuhan folikel dan menghasilkan folikel dominan yang siap untuk ovulasi. Sekresi inhibin yang ditingkatkan secara tidak langsung oleh insulin, akan mensupresi produksi FSH yang punya peran penting dalam

folikulogenesis. Pada pasien SOPK, hipersekresi LH dan insulin akan menyebabkan luteinisasi prematur dan terhentinya proses maturasi pada folikel ovarium.<sup>17</sup> Terhentinya proses maturasi folikel ovarium pada perkembangannya akan menghasilkan peningkatan jumlah folikel dan menghasilkan morfologi ovarium polikistik. Pada ovarium pasien SOPK terdapat hipertropi lapisan sel teka yang bertugas mensintesis androgen.<sup>11</sup>

### **3.4 Low Grade Chronic Inflammation**

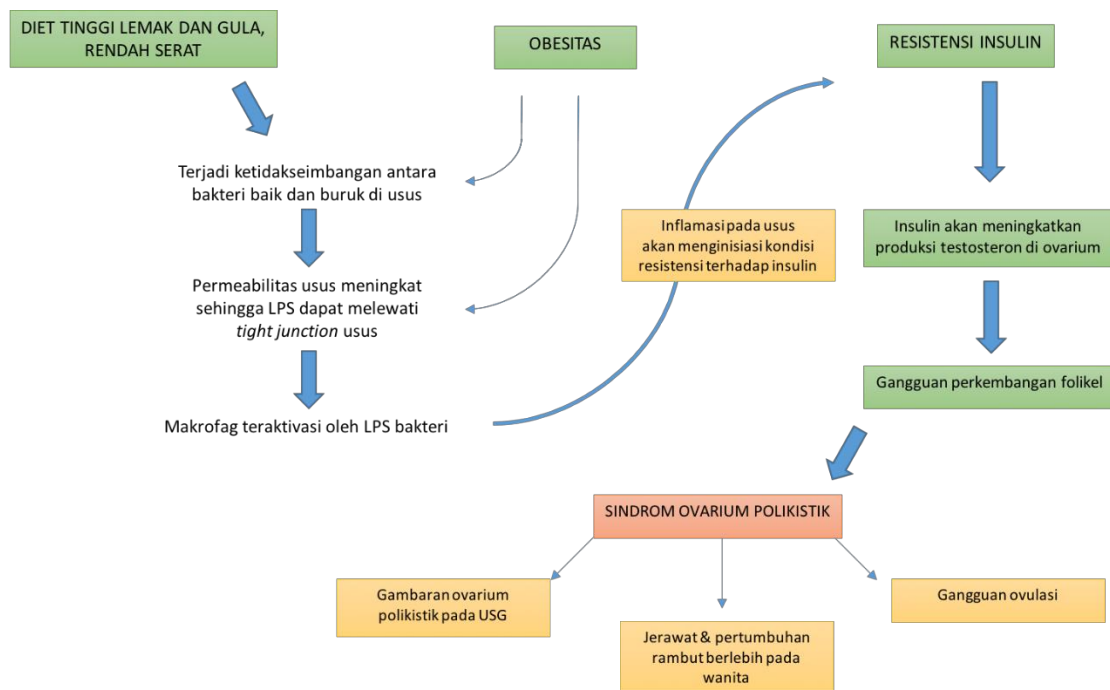
Istilah inflamasi kronik derajat rendah digunakan untuk menggambarkan kondisi peningkatan beberapa sitokin inflamasi sebagai respon dari suatu stimulus.<sup>18</sup> Inflamasi kronis derajat rendah secara biokimiawi diartikan sebagai kondisi terjadinya peningkatan 2-3 kali lipat konsentrasi mediator inflamasi seperti TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan C-Reactive Protein (CRP) di sirkulasi sistemik.<sup>19</sup> Berdasarkan berbagai penelitian inflamasi kronis derajat rendah memiliki peran penting dalam progresifitas berbagai penyakit seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular.<sup>20</sup> Pada sindrom ovarium polikistik, inflamasi kronis derajat rendah berperan sebagai penghubung antara hiperandrogenisme, resistensi insulin, akumulasi lemak tubuh, dan komplikasi jangka panjang penyakit.<sup>18</sup>

### **3.5 Teori Disbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) pada SOPK**

Salah satu karakteristik yang sering ditemukan pada SOPK adalah inflamasi kronik derajat rendah. Tremellen dkk menyusun hipotesis yang menghubungkan inflamasi kronik tersebut dengan gangguan pada mikroba usus, yang dinamakan teori *Dysbiosis of Gut Microbiota* (DOGMA)<sup>21</sup> Dijelaskan bahwa terdapat dua mekanisme utama pada teori DOGMA, yaitu (Gambar 3.4) :

1. Diet tinggi lemak jenuh dan tinggi gula akan memacu pertumbuhan bakteri patogen pada usus (*Enterococcus, Clostridia, E. coli, Proteus, Pseudomonas*) dan menekan pertumbuhan bakteri “baik” (*Bifidobacteria, Lactobacillus*). Dinding sel bakteri patogen gram negatif mengandung *Lipopolisakarida* (LPS) yang dapat mengaktifasi respon inflamasi;
2. Diet tinggi lemak, tinggi gula, dan rendah serat dalam makanan dapat meningkatkan permeabilitas mukosa usus. Hal ini menyebabkan “bocornya” LPS dari usus ke dalam sirkulasi (endotoksemia metabolik) sehingga mencetuskan

respon inflamasi dan aktivasi makrofag, yang berujung pada terjadinya resistensi insulin.



**Gambar 3.4. Teori DOGMA Pada Patogenesis SOPK**

## BAB IV

### DIAGNOSIS SOPK

#### 4.1 Kriteria Rotterdam

Gejala pasien SOPK cukup bervariasi dengan yang tersering dikeluhkan oleh pasien adalah gangguan ovulasi berupa oligo hingga amenorea, infertilitas, serta hirsutisme. Keadaan ini dihubungkan dengan perubahan hormonal-biokimia, termasuk adanya resistensi insulin dan peningkatan androgen plasma.

Pada konsensus ASRM/ESHRE tahun 2003 disepakati diagnosis SOPK ditegakkan dengan adanya 2 dari 3 gejala yaitu (i) tanda klinis atau biokimia hiperandrogenisme; (ii) gangguan ovulasi kronik; dan (iii) ditemukan adanya gambaran morfologi ovarium polikistik pada pemeriksaan Ultrasonografi (USG). Selanjutnya sejumlah studi menunjukkan bahwa hiperandrogenisme merupakan penentu terkuat dari patofisiologi SOPK dan disfungsi metabolik terkait, sehingga pasien SOPK dengan non – hiperandrogenisme dikatakan memiliki etiologi yang berbeda dari SOPK dengan hiperandrogen. Sejumlah evaluasi terkait kriteria diagnosis SOPK dilakukan hingga pada tahun 2012 kemudian disimpulkan penegakkan diagnosis SOPK berdasarkan kriteria Rotterdam ESHRE/ASRM 2003, dengan disertakan deskripsi fenotipe SOPK tersebut, yaitu sebagai berikut: <sup>22</sup>

Fenotipe	Gangguan ovulasi	Hiperandrogenisme	Gambaran morfologi ovarium polikistik
A	Ya	Ya	Ya
B	Ya	Ya	Tidak
C	Ya	Tidak	Ya
D	Tidak	Ya	Ya

Studi oleh Yildiz (2010) menunjukkan prevalensi SOPK menurut kriteria Rotterdam sebesar 19,9% dengan fenotipe terbanyak adalah fenotipe D (hiperandrogenisme dan gambaran morfologi ovarium polikistik), berbeda dengan yang disebutkan oleh Lizneva et al dan Guastella bahwa fenotipe A dan B merupakan yang paling sering ditemukan.<sup>22,23</sup> Menurut studi oleh Guastella, fenotipe A dan B (SOPK klasik) adalah kelompok pasien dengan obesitas abdominal, peningkatan nilai androgen, nilai LH

dan nisbah LH/FSH, serta peningkatan nilai insulin dan resistensi insulin. Sedangkan fenotipe C (SOPK ovulasi) merupakan bentuk ringan dari SOPK klasik, dan SOPK nonhiperandrogenik (fenotipe D) adalah kelompok dengan kelebihan testosteron ringan namun tidak menunjukkan tanda hiperandrogenisme.<sup>23</sup> Lizneva et al menambahkan kelompok fenotipe SOPK ‘klasik’, yaitu fenotipe A dan B, memiliki nilai AMH tertinggi, serta siklus menstruasi yang ireguler, dibandingkan dengan kelompok fenotipe lainnya, yaitu SOPK ovulasi (fenotipe C) dan SOPK nonhiperandrogenik (fenotipe D).<sup>22</sup>

#### **4.1.1 Oligomenorea – amenorea dan/atau anovulasi**

Gambaran SOPK ditemui pada 60 – 85% pasien dengan keluhan gangguan menstruasi berupa oligomenorea dan amenorea. *Consensus on Women’s Health Aspects of PCOS* menyatakan 90% perempuan dengan oligomenorrhea atau amenorrhea dapat didiagnosis dengan SOPK, dan hampir 95% perempuan dengan SOPK mengeluhkan oligomenorrhea atau amenorrhea.<sup>24,25</sup> Pasien SOPK dengan amenorrhea umumnya memiliki hiperandrogenisme berat dan jumlah folikel antral lebih tinggi. Kondisi anovulasi terjadi akibat sekresi hormon gonadotropin yang tidak sesuai, sehingga produksi hormon sehingga Luteinizing Hormone (LH) lebih tinggi dibandingkan *Follicle Stimulating Hormone (FSH)*.

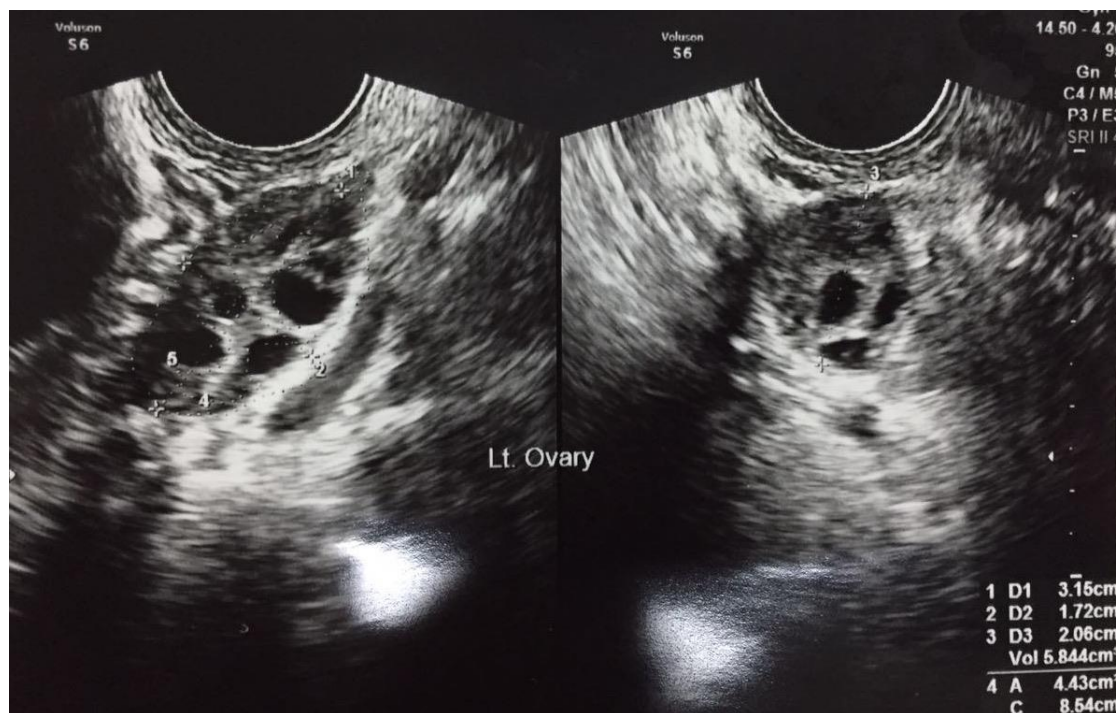
#### **4.1.2 Hiperandrogenisme**

Hiperandrogenisme pada SOPK dinilai secara klinis maupun biokimiawi. Penilaian hiperandrogenisme secara klinis termasuk hirsutisme, alopesia androgenik, akne, dan gejala lainnya, namun penilaian terutama diperoleh dari hirsutisme. Secara biokimia, hiperandrogenisme dilihat dari peningkatan di sirkulasi kadar androgen, terutama testosteron, serta androgen lainnya yaitu androstenedion, DHEA, dan DHEA – S. Testosteron bebas (*free testosterone*) atau *free androgen index - FAI*) merupakan androgen yang lebih sering digunakan dalam diagnosis hiperandrogenisme. Nilai FAI dihitung dari total testosteron dalam nmol/L dibagi dengan kadar SHBG dalam nmol/L x 100, dan dikatakan masuk dalam kriteria SOPK jika nilai FAI > 5%. Pada studi yang dilakukan terhadap 1700 pasien SOPK didapat adanya peningkatan total hormon testosteron dalam serum pada sepertiga pasien.<sup>17</sup> Berdasarkan sejumlah studi diketahui bahwa pemeriksaan testosteron bebas lebih sensitif dibandingkan

pemeriksaan testosteron total untuk menegakkan adanya hiperandrogenisme. Adapun pemeriksaan lainnya seperti androstenedion masih perlu dilakukannya sejumlah penelitian yang mendukung, sedangkan DHEA dan DHEA – S belum dapat dijadikan metode pemeriksaan yang efektif karena nilai titik potong nya yang berkaitan dengan usia, serta berdasarkan suatu studi dilaporkan hanya 10% perempuan dengan SOPK yang mengalami peningkatan nilai DHEA – S.<sup>26,27</sup> (*Level of Evidence III*)

#### 4.1.3. Gambaran Ovarium Polikistik

Gambaran ovarium polikistik berdasarkan kriteria Rotterdam 2003 adalah ditemukannya folikel sejumlah 12 atau lebih dengan diameter 2 – 9 mm pada masing – masing ovarium dan/atau peningkatan volume ovarium (> 10ml), contoh dari gambaran ovarium polikistik dapat dilihat pada gambar 4.1. Berbeda pada kelompok pasien yang mengonsumsi pil kontrasepsi oral, untuk memenuhi definisi di atas hanya diperlukan satu ovarium.



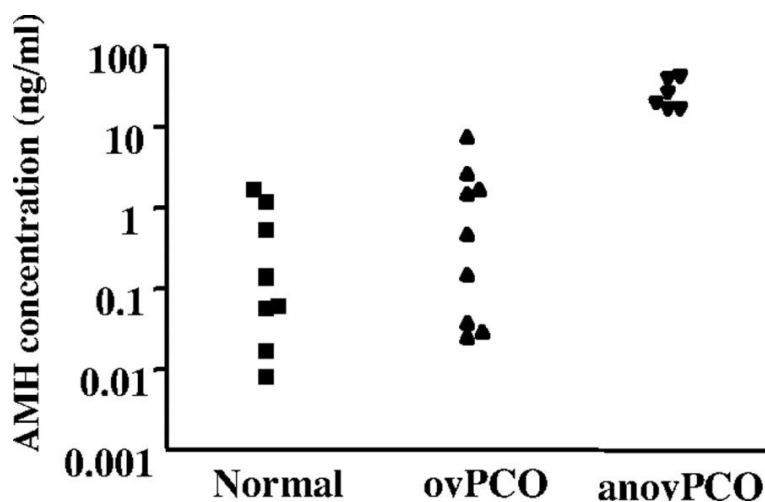
**Gambar 4.1: Gambaran ovarium polikistik pada pemeriksaan ultrasonografi**

## 4.2 Peranan AMH dalam diagnosis SOPK

Nilai *Anti Mullerian Hormone* (AMH) serum merupakan cerminan kuantitas dan kualitas simpanan folikel di dalam ovarium, sehingga dapat digunakan sebagai



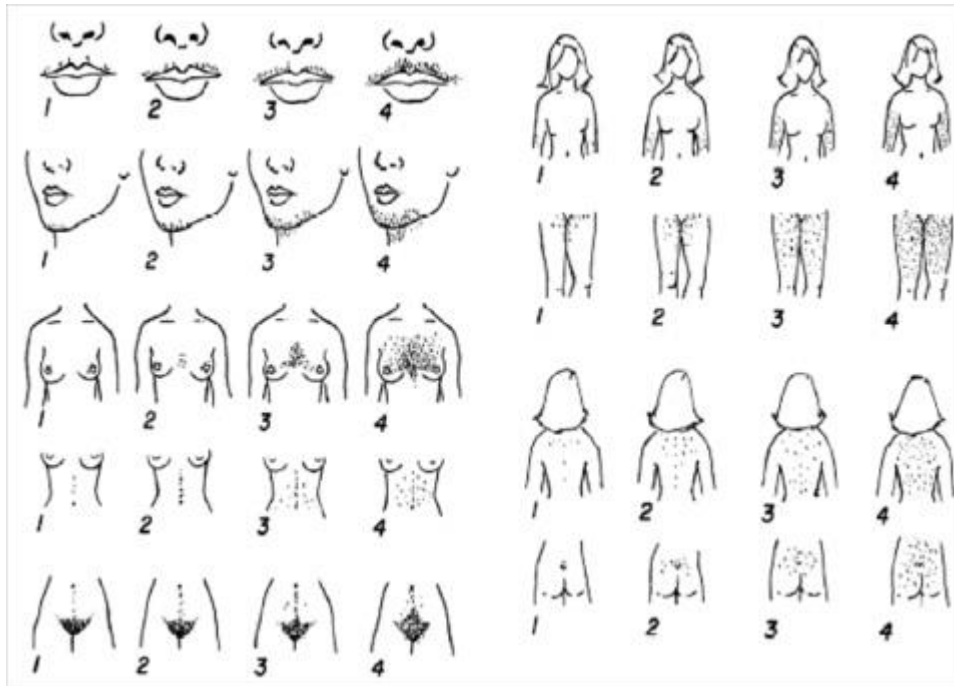
penanda cadangan ovarium (*ovarian reserve*). Kadar AMH serum berhubungan dengan jumlah folikel antral pada pemeriksaan USG, kadar testosteron dan volume ovarium. Kadar AMH serum lebih tinggi 2 – 3 kali lipat pada pasien dengan SOPK dibandingkan perempuan normal. Pellat (2007) melaporkan produksi AMH 4 kali lipat lebih tinggi pada sel granulosa pasien SOPK yang berovulasi dan 75 kali lipat lebih tinggi pada pasien SOPK anovulasi. Dari penelitian oleh sehsu dan Dewailly dkk diperoleh hasil bahwa kadar AMH dapat dijadikan prediktor dalam diagnosis SOPK sebagai alternatif pemeriksaan gambaran ovarium polikistik dan kejadian SOPK meningkat dengan peningkatan kadar AMH. Penelitian oleh Wiweko (2014) melaporkan pasien dengan kadar AMH tinggi memiliki kemungkinan 9 kali lebih tinggi menderita SOPK, dengan nilai titik potong AMH sebagai prediktor SOPK adalah 4.45ng/mL.<sup>28</sup>



**Gambar 4.2<sup>29</sup>: kadar AMH pada Ovarium Normal, SOPK berovulasi, dan SOPK anovulasi**

### 4.3 Skor Ferriman Gallwey

Hirsutisme merupakan penanda untuk hiperandrogenisme yang dapat ditemukan pada 70% perempuan dengan SOPK, namun tanda hiperandrogenemia tetap perlu dievaluasi secara biokimia pada seluruh perempuan suspek SOPK.<sup>24</sup> Pemeriksaan hirsutisme pada SOPK umumnya menggunakan skor Ferriman – Gallwey yang dimodifikasi (gambar 4.3).



**Gambar 4.3 : Skor Ferriman – Gallwey yang dimodifikasi**

Terdapat 9 area dengan penilaian diberikan skor 0 – 4 yang kemudian dijumlahkan. Total skor penilaian tersebut diklasifikasi menjadi hirsutisme ringan, sedang, dan berat.

**Tabel 4.1. Klasifikasi Penilaian Skor Ferriman Gallwey**

Total Skor	Klasifikasi
$\leq 8$	Hirsutisme ringan
8 – 15	Hirsutisme sedang
$\geq 15$	Hirsutisme berat

Pada sejumlah studi, hirsutisme dinilai dengan skor Ferriman – Gallwey yang dimodifikasi, dan didapat bahwa manifestasi klinis SOPK dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan gaya hidup serta etnis pasien. Hal ini menjelaskan bahwa penilaian hiperandrogenemia seperti halnya titik potong skor Ferriman – Gallwey akan berbeda pada tiap negara. Umumnya perempuan Asia tidak menunjukkan kondisi hirsutisme. Kumarapeli et al (2008) melaporkan prevalensi hirsutisme pada SOPK sebesar 5% pada populasi Asia Tenggara, sementara studi oleh Chen et al (2008) melaporkan dari 2,2% pasien SOPK di Cina bagian selatan, tidak terdapat pasien dengan skor  $\geq 6$ .

Penelitian oleh Karimah yang dilakukan pada pasien SOPK di RSCM didapat titik potong skor Ferrimen Gallwey 5 sebagai tanda hiperandrogenisme.<sup>30</sup>

#### **4.4 Pemeriksaan resistensi insulin**

Resistensi insulin pada pasien SPOK umumnya berkaitan dengan obesitas. Resistensi insulin menggambarkan gangguan respon biologis terhadap insulin dan proses metabolik. Sebagian besar pasien SOPK menderita resistensi insulin dan saat ini merupakan etiologi tersering menyebabkan SOPK dan juga gejala – gejala klinik yang sering terjadi seperti jerawat, hirsutisme, serta peningkatan serum androgen. *Achantosis nigricans* merupakan salah satu tanda patognomonik dari resistensi insulin, yang juga cukup sering ditemui pada pasien SOPK. (gambar 4.4)



**Gambar 4.4 : Achantosis nigricans merupakan patognomonik resistensi insulin**

Patofisiologi resistensi insulin pada pasien SOPK diketahui juga berhubungan dengan faktor genetik diperburuk dengan gaya hidup dan obesitas. Kondisi ini berkontribusi terjadinya hiperinsulinemia yang dapat mencetuskan lipogenesis dan produksi asam lemak bebas. Hiperinsulinemia turut berperan dalam produksi androgen dan berkurangnya produksi SHBG, serta peningkatan androgen bebas, sehingga perbaikan kondisi ini dapat memperbaiki, gejala hiperandrogenisme.

Keadaan resistensi insulin secara klinis dinilai dengan memeriksa kadar insulin baik puasa maupun setelah TTGO, pemeriksaan kadar glukosa sekuensial setelah pemberian insulin intravena, penghitungan HOMA, QUICKI dan juga pengukuran

menggunakan prosedur *euglycemic hyperinsulinemic clamp*. Karakteristik masing – masing teknik pengukuran sensitivitas insulin dapat dilihat pada tabel berikut.

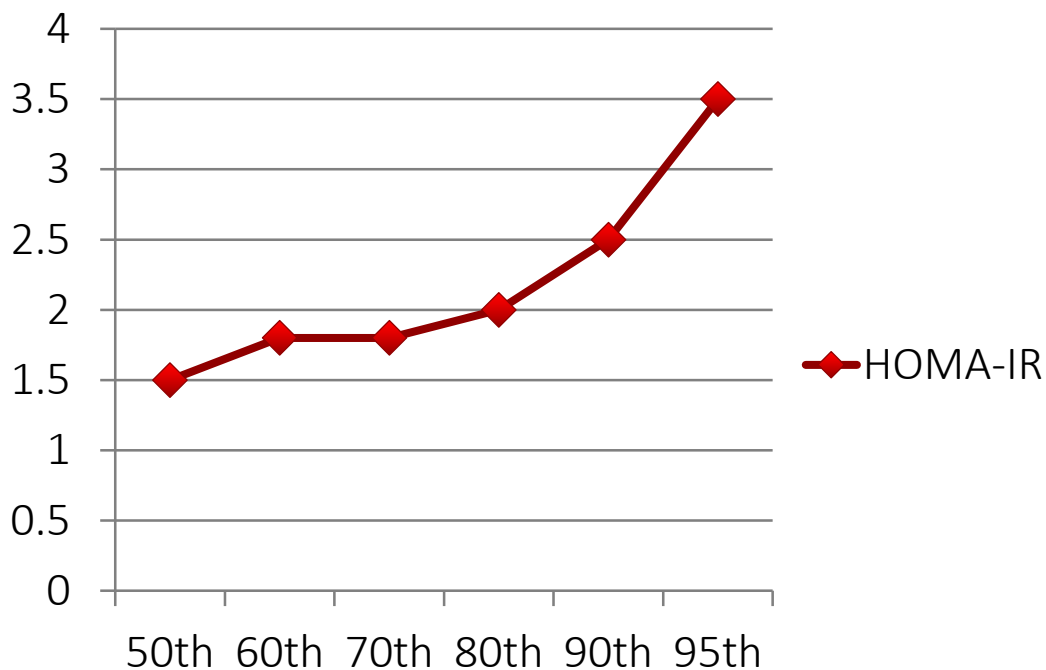
**Tabel 4.2. Karakteristik Teknik Pengukuran Sensitivitas Insulin**

	Klem Glukosa	Rasio G : I	TTGO	Tes toleransi insulin	Tes supresi insulin	FSIVGTT <sup>a</sup>	HOMA <sup>b</sup>	QUICKI <sup>c</sup>
Kuantitatif	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya
Invasif	Ya	Tidak	Tidak	Ya	Ya	Ya	Tidak	Tidak
Sederhana		+++	+++	++	++	++	+++	+++
Ekonomis	Tidak	Ya	Ya	Ya	Ya	Tidak	Ya	Ya
<i>Reproducible</i>	+++	+	+	++	+	++	+	+
Dapat menilai toleransi glukosa	+	+	++	++	+	++	+	+
Korelasi dengan teknik klem		Tidak baik	Tidak baik	Baik	Baik	Baik	Baik	Baik

a: FSIVGTT (*Frequently sampled IV glucose tolerance test*); b: HOMA (*Homeostatic Model Assessment*); c: QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*)

Hingga saat ini baku emas dalam penilaian sensitivitas kerja insulin adalah pemeriksaan klem euglikemik, dan telah digunakan dalam sejumlah penelitian SOPK, namun karena keterbatasan peralatan dan tenaga, maka sulit untuk dilakukan. Pemeriksaan lainnya seperti *HOMA* dan *QUICKI* cukup sering digunakan pada SOPK, namun hasilnya bergantung pada rerata populasi. Sejumlah studi telah menentukan titik potong nilai normal dari pemeriksaan *HOMA* dan *QUICKI*, namun nilai tersebut bervariasi. Berdasarkan penelitian – penelitian tersebut maka didapat

nilai titik potong dari pemeriksaan HOMA – IR adalah 2.<sup>26,31,32</sup> (*Level of evidence IV*)



**Gambar 4.5: Kurva HOMA – IR sebagai Penanda Resistensi Insulin<sup>33,34</sup>**

Pada tahun 2000 dari penelitian Natadisastra didapatkan titik potong 10,1 IU/ml nisbah gula darah puasa per insulin puasa dengan sensitivitas 90,2% dan spesifisitas 90,9% serta nilai duga positif 87,8% dan nilai duga negatif 90,9%, yang dapat digunakan sebagai kriteria minor diagnosis SOPK. Berdasarkan kriteria tersebut, dilakukan studi profil resistensi insulin pasien SOPK di RSCM oleh Wiweko dan Mulya (2008), dengan hasil 75% mengalami resistensi insulin. Selain itu dilaporkan 65% adalah gemuk dan obesitas sentral dengan peningkatan rasio pinggang – panggul (*waist – hip ratio/WHR*), dengan 84% nya mengalami resistensi insulin, dan 50% pasien SOPK tanpa obesitas juga mengalami resistensi insulin. Dari penelitian oleh Guzick dikatakan bahwa sensitivitas insulin lebih rendah pada SOPK baik dengan obesitas atau tanpa obesitas dibandingkan dengan tanpa SOPK, dan resistensi insulin pada SOPK yang gemuk lebih berat dibandingkan dengan pada yang tidak gemuk. (*Level of evidence III*)

#### 4.5. Diagnosis SOPK pada Remaja

Metode diagnosis SOPK perlu diperhatikan untuk diaplikasikan pada remaja (usia di bawah 18 tahun) dengan SOPK, hal ini disebabkan beberapa fenotipe SOPK pada dewasa merupakan variasi normal dari perubahan fisiologis yang terjadi pada transisi hormonal masa pubertas. Fenotipe SOPK yang masih tidak begitu terlihat kemudian akan menjadi jelas setelah berusia diatas 18 tahun. Adapun berdasarkan panduan praktik klinis oleh *Committee Endocrine Society* tahun 2013 ditegakkannya diagnosis SOPK pada remaja dengan adanya 2 gejala yaitu (i) tanda klinis atau biokimia hiperandrogenisme; dan (ii) gangguan ovulasi kronik.<sup>22</sup>

Hiperandrogenisme secara biokimia pada remaja dapat dinilai dengan kadar testosterone total dan testosterone bebas, 2 tahun setelah menarche. Menurut sejumlah studi kadar hormon tersebut dinyatakan sebanding dengan kadar hormon pada dewasa. Hingga kini belum ada studi yang menilai perkembangan rambut sejak remaja hingga dewasa terkait hirsutisme, namun suatu studi terkait pemeriksaan fisik pada perempuan berusia 18 – 45 tahun melaporkan bahwa skor Ferriman – Gallwey yang dimodifikasi tidak dipengaruhi oleh usia. Oleh karena itu, kriteria hiperandrogenisme untuk dewasa dapat digunakan pada remaja 2 tahun setelah menarche.<sup>22,35,36</sup>

Walaupun gangguan siklus menstruasi merupakan salah satu bentuk maturasi reproduksi normal, namun oligomenorrhea berkepanjangan pada remaja usia 14 – 19 tahun merupakan prediksi disfungsi ovarium persisten kemudian hari. Selain itu oligomenorrhea/amenorrhea minimal selama 2 tahun setelah menarche dan/atau amenorrhea primer hingga usia 16 tahun, setelah eksklusi penyebab sekunder, perlu diperhatikan sebagai gejala SOPK.<sup>22,35,36</sup>

#### Rekomendasi

**Pemeriksaan testosterone bebas lebih sensitif untuk menegakkan kondisi hiperandrogenisme (Rekomendasi C)**

**Baku emas untuk menilai sensitivitas insulin adalah pemeriksaan klem euglikemik, alternatif lainnya adalah *HOMA* atau *QUICKI* (Rekomendasi C)**

**Nilai titik potong nisbah gula darah puasa per insulin puasa adalah 10,1 IU/ml yang dapat digunakan sebagai kriteria minor diagnosis SOPK (Rekomendasi C)**

## BAB V

### PENATALAKSANAAN SOPK

#### 5.1 Edukasi

Menjelaskan pentingnya perubahan gaya hidup untuk memperbaiki gangguan hormonal dan efek jangka panjang akibat SOPK. Pentingnya memberikan penjelasan mengenai terapi SOPK dan target terapi yang akan dicapai.<sup>37</sup>

#### 5.2 Modifikasi Gaya Hidup

Modifikasi gaya hidup merupakan terapi lini pertama, yang mencakup intervensi diet dan aktivitas fisik. Modifikasi diet pada perempuan dengan SOPK memiliki efek perbaikan profil hormonal dan metabolik. Pengaturan diet harus didasari pada diet seimbang dengan mempertimbangkan indeks glikemik dari jumlah karbohidrat yang dikonsumsi.<sup>38</sup> Pembatasan asupan nutrisi dan olahraga merupakan landasan utama tatalaksana SOPK dengan obesitas. Dengan melakukan modifikasi gaya hidup, diharapkan dapat menurunkan kadar lemak dalam tubuh serta meningkatkan sensitivitas insulin. Dengan berolahraga, kadar glukosa dapat diperbaiki serta menurunkan risiko gangguan kardiovaskular. Kombinasi antara olahraga dan pembatasan jumlah kalori yang dikonsumsi lebih cepat mengecilkan lingkaran pinggang dan menurunkan massa lemak pada hepar dibandingkan hanya pembatasan nutrisi saja.<sup>39</sup>

##### 5.2.1 Diet

Sekitar 30-75% perempuan dengan SOPK di seluruh dunia mengalami kelebihan berat badan atau obesitas.<sup>16</sup> Berdasarkan data RSCM tahun 2008, sebesar 73% perempuan SOPK mengalami obesitas sedangkan non obes mencapai 12%.<sup>28</sup> Sehingga penanganan pertama pada perempuan SOPK dengan Indeks Massa Tubuh (IMT)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  adalah penurunan berat badan dan pada perempuan SOPK dengan IMT  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$  disarankan untuk menjaga berat badan agar tidak berlebih. Pada kedua kelompok perempuan tersebut disarankan untuk mengurangi asupan kalori dan berolahraga sebagai terapi lini pertama SOPK<sup>40</sup> (*Levels of Evidence IV*).

Telah dilaporkan bahwa penurunan berat badan sebesar 2-5% sudah dapat memperbaiki fungsi metabolik dan reproduksi secara signifikan, yang mencakup peningkatan kadar SHBG sehingga menurunkan kadar androgen bebas dan memperbaiki fungsi ovulasi.<sup>39</sup> Pada pasien obesitas, diupayakan target penurunan berat badan sebesar 5-10% dari berat badan awal.<sup>41</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Intervensi gizi yang dilakukan untuk menurunkan berat badan adalah pengurangan jumlah kalori sebesar 500-1000 kkal/hari dengan komposisi seimbang disertai peningkatan asupan serat.<sup>42</sup> (*Levels of Evidence IA*)

Komposisi makanan seimbang yang dimaksud adalah 50% karbohidrat, 20% protein, dan 30% lemak. Asupan lemak tersebut juga dibagi menjadi 10% lemak jenuh, 10% lemak *polyunsaturated*, dan 10% lemak *monounsaturated*. Umumnya, penurunan berat badan berkisar 0,5-1,0 kg/minggu, yakni sebesar 3.500-7.000 kalori/minggu. Selain itu, diet rendah kalori tidak harus kurang dari 1.200 kalori setiap hari, karena pembatasan kalori yang cukup besar dapat menyebabkan penurunan berat badan yang cepat, namun penurunan berat badan ini hanya sementara dan berat badan akan naik kembali.<sup>41</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Sangat disarankan pasien mengikuti prinsip dasar diet. Asupan kalori harus dibagi menjadi beberapa makanan dalam porsi kecil setiap harinya, yaitu sarapan, makan siang, makan malam dan dua sampai tiga kali makanan selingan dalam porsi yang lebih kecil diantara makanan utama. Selain itu, harus ada keseimbangan antara kategori makanan yang berbeda. Karbohidrat, protein, lemak dan serat harus dikonsumsi dalam proporsi yang tepat.<sup>41</sup> (*Levels of Evidence IV*)

#### **5.2.1.1 Diet Karbohidrat**

Pemilihan jenis karbohidrat yang baik, dapat menggunakan Indeks Glikemik (IG). IG merupakan suatu indeks yang menggambarkan potensi karbohidrat yang terkandung dalam makanan untuk menaikkan kadar glukosa darah setelah konsumsi makanan tersebut. Semakin tinggi nilai IG semakin besar potensinya dalam menaikkan kadar glukosa darah. IG yang rendah dipengaruhi oleh kandungan lemak dalam makanan (serat larut) serta cara memasak makanan.<sup>43</sup> Adapun IG pada beberapa bahan pangan dapat dilihat pada Tabel 4.3.<sup>44</sup> (*Levels of Evidence IV*)



**Tabel 4.3 Nilai Indeks Glikemik Pada Bahan Pangan**

<b>Jenis</b>	<b>IG % (Glukosa=100)</b>
Bubur (beras coklat)	92
Beras putih, rendah amilosa (pulen, ketan)	88
Kentang panggang	85
Corn flake	84
Madu	73
Semangka	72
Wortel	71
Roti (terigu)	69
Soft drink	68
Jagung ( <i>corn meal</i> )	68
Nanas	66
Gula pasir	55
Es krim	61
Beras putih, tinggi amilosa	59
Kentang rebus	56
Jagung manis	55
Mangga	55
Kentang Krispi	54
Ketela rambat	54
Pisang	53
Bulgar rebus	48
Anggur	43
Jeruk	43
Pear	36
Apel	36
Fruktosa	23
Kedelai	18
Kacang tanah	14

Karbohidrat dengan IG rendah meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan konsentrasi kolesterol HDL. Sementara itu, karbohidrat dengan IG tinggi meningkatkan kembali resistensi insulin. Selain itu, data dari studi epidemiologi menunjukkan bahwa diet dengan IG rendah menurunkan risiko diabetes mellitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular.<sup>38</sup> Diet dengan IG rendah secara tidak langsung mengurangi risiko terjadinya kanker endometrium pada perempuan SOPK dengan cara menurunkan IMT, hiperinsulinemia dan hiperandrogenemia.<sup>38</sup> Penelitian Marsh dkk (2005) mengatakan bahwa diet IG rendah secara signifikan meningkatkan sensitivitas insulin dibandingkan dengan diet seimbang biasa.<sup>38</sup> Selain itu, diet ini juga memberikan perbaikan pada siklus menstruasi yang tidak teratur (pada diet IG rendah, 95% perempuan mengalami perbaikan pada siklus menstruasinya dan sebesar 63% pada perempuan dengan diet seimbang biasa), hal ini terjadi akibat adanya peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan androgen.<sup>38</sup> (*Levels of Evidence III*)

Pada studi intervensi yang dilakukan oleh Barr dkk (2013) mengatakan bahwa terdapat sekitar setengah dari perempuan SOPK yang bertubuh langsing, namun mungkin disertai dengan obesitas sentral dan gangguan metabolisme. Dengan demikian, strategi penurunan berat badan tidak sesuai pada SOPK yang langsing. Meskipun berat badan ideal, perempuan ini sering hadir dengan gejala klinis dan peningkatan dari faktor-faktor risiko metabolik. Hasil dari penelitiannya didapatkan bahwa diet IG rendah menunjukkan perbaikan pada sensitivitas insulin. Sehingga diet IG rendah sangat penting pada tatalaksana SOPK yang langsing.<sup>45</sup> (*Levels of Evidence III*)

Rekomendasi
Intervensi gizi untuk menurunkan berat badan adalah pengurangan jumlah kalori sebesar 500-1000 kkal/hari dengan komposisi seimbang dan disertai peningkatan asupan serat (Rekomendasi A)
Penurunan berat badan sebesar 2-5% dapat memperbaiki fungsi metabolik dan reproduksi secara signifikan (Rekomendasi C)
Target penurunan berat badan berkisar 0.5-1.0 kg/minggu, yakni sebesar 3.500-7.000 kalori/minggu (Rekomendasi C)
Penanganan pertama pada perempuan SOPK dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) $\geq 25\text{kg/m}^2$ adalah penurunan berat badan dengan target penurunan berat badan sebesar 5-10% dari berat badan awal (Rekomendasi C)
Diet dengan IG (Indeks Glikemik) rendah menurunkan IMT, meningkatkan sensitivitas insulin, dan memberikan perbaikan pada siklus menstruasi yang tidak teratur (Rekomendasi C)
Diet IG rendah sangat penting pada tatalaksana SOPK yang langsing (Rekomendasi C)

### 5.2.1.2 Diet Protein

Sorensen dkk (2012) melakukan sebuah studi untuk membandingkan efek dari diet tinggi protein (protein >40%, lemak 30%, karbohidrat <30%) dengan diet protein standart (protein <15%, lemak 30%, dan karbohidrat 55%). Dari penelitian tersebut didapatkan penurunan berat badan dan penurunan lemak tubuh lebih besar pada diet tinggi protein dibandingkan dengan diet protein standart. Hal ini juga sejalan dengan penurunan nilai lingkar pinggang dan kadar insulin pada diet tinggi protein dibandingkan diet protein standart. Namun, perubahan kadar serum testosteron, kadar SHBG, dan kadar lipid darah tidak berbeda antara kedua kelompok tersebut.<sup>46</sup> (*Levels of Evidence II*)

Hasil dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa diet tinggi protein dan diet rendah karbohidrat memiliki efek yang menguntungkan bagi perempuan SOPK dengan adanya penurunan yang signifikan massa tubuh, akumulasi lemak viseral dan adanya peningkatan metabolisme glukosa.<sup>38</sup> Moran dkk menunjukkan bahwa diet 1.400 kkal/hari, terlepas dari kandungan protein (30% dan 15%) menyebabkan penurunan

berat badan yang sama, penurunan kadar trigliserida plasma, kolesterol total dan kadar insulin.<sup>38</sup> Thomson dkk dan Toscani dkk juga menunjukkan tidak ada perbedaan dalam penurunan kadar serum insulin, testosteron dan penanda disfungsi endotel antara perempuan SOPK yang obesitas yang mendapat diet rendah kalori (1.400 kkal) tinggi protein (30%) ataupun yang mendapat diet protein biasa yang disertai aktivitas fisik.<sup>38</sup> Perlu diketahui bahwa meskipun adanya penurunan yang signifikan massa tubuh selama mengkonsumsi diet tinggi protein, penerapannya tetap harus berhati-hati karena berpotensi menyebabkan efek samping pada fungsi ginjal dan kepadatan massa tulang.<sup>38</sup> (*Levels of Evidence IB*)

### **Rekomendasi**

**Diet tinggi protein dan diet rendah karbohidrat memiliki efek penurunan yang signifikan pada massa tubuh, lemak visceral dan kadar insulin (Rekomendasi A)**

**Penerapan diet tinggi protein berpotensi menyebabkan efek samping pada fungsi ginjal dan kepadatan massa tulang. (Rekomendasi A)**

#### **5.2.1.3 Diet Lemak**

Lemak merupakan komponen makronutrien yang paling kaya akan energi, dimana lemak mengandung 9 kkal/gram, sedangkan karbohidrat dan protein hanya 4 kkal/gram. Tubuh memiliki kemampuan hampir tak terbatas untuk menyimpan lemak, terutama pada individu dengan hiperinsulinemia.<sup>47</sup> Suatu studi potong lintang menunjukkan bahwa asupan lemak yang lebih tinggi berhubungan dengan terganggunya sensitivitas insulin, akan tetapi hubungan ini terutama disebabkan oleh obesitas.<sup>48,49</sup> Peningkatan konsumsi asam lemak tak jenuh telah dilaporkan dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada penderita obesitas dan penderita diabetes mellitus tipe 2.<sup>50</sup> Secara keseluruhan, asupan lemak sebaiknya tidak lebih dari 30% dari total kalori dari diet, dengan maksimum 10% dari kalori berasal dari lemak jenuh.<sup>47</sup> (*Levels of Evidence III*)

Studi Kalgaonkar dkk membandingkan pengaruh konsumsi kenari dan almond sebagai sumber *chain polyunsaturated fatty acids* (PUFA) dan *monoun-saturated fatty*

*acids* (MUFA) pada perempuan SOPK. Hasilnya menunjukkan bahwa konsumsi kenari berhubungan dengan adanya peningkatan yang signifikan pada kadar serum *Linoleat Acid* (LA) dan *α-Linolenic Acid* (ALA). Namun, kadar serum *Eicosapentaenoic* (EPA) dan *Docosahexaenoic* (DHA) tidak mengalami perubahan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kasim-Karakas dkk. Pada kelompok perempuan SOPK yang mengonsumsi kenari, kadar serum SHBG dan adiponektin meningkat sementara kadar kolesterol LDL dan kadar apoB menurun. Sementara itu, pada kelompok perempuan SOPK yang mengonsumsi almond, kadar serum *Arachidonic Acid* (AA), adiponektin dan SHBG meningkat sedangkan nilai *free androgen index* (FAI) menurun. Meskipun kadar adiponektin meningkat, sensitivitas insulin tidak berubah. Selain itu, tidak ada penurunan yang signifikan pada sitokin proinflamasi [interleukin (IL)-6, IL-1 dan TNF-α] dan kadar *C-reactive protein* (CRP). Dengan demikian, dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa konsumsi kenari sebagai sumber PUFA pada diet perempuan SOPK dapat memberi perbaikan pada profil lipid dan hormon dan selanjutnya dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.<sup>38</sup> Studi yang menilai pengaruh diet kaya MUFA dibandingkan dengan diet kaya karbohidrat, menunjukkan bahwa konsumsi MUFA memperbaiki profil lipid dengan menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar kolesterol HDL. Namun, pengaruh perbaikannya terhadap sensitivitas insulin menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Harus ditekankan bahwa perbaikan pada profil lipid tidak diamati ketika asupan lemak total adalah di atas 38%.<sup>38</sup> (***Levels of Evidence II***)

Pada suatu studi RCT yang dilakukan oleh Mohammadi dkk (2012) pada 64 subyek SOPK usia 20-35 tahun, dimana kelompok perlakuan mendapat 4 gram omega 3 perhari sedangkan kontrol mendapat plasebo selama 8 minggu. Didapatkan penurunan yang signifikan pada rasio kolesterol total / kolesterol HDL dan kolesterol LDL / kolesterol HDL Terdapat pula penurunan rasio Trigliserida / kolesterol HDL walaupun tidak signifikan.<sup>51</sup> (***Levels of Evidence IB***)

Sebuah studi meta-analisis pada 4 studi RCT mendapatkan bahwa terdapat penurunan kadar testosteron yang signifikan dari konsumsi asam lemak omega-3 pada SOPK. Hasil penelitian ini menunjukkan manfaat pada testosteron total dengan penggunaan suplemen omega-3 PUFA pada pasien SOPK.<sup>52</sup> (***Levels of Evidence IA***)

Rekomendasi
Konsumsi Omega 3 (anti-inflamasi) menunjukkan penurunan kadar testosteron total (Rekomendasi A)
Konsumsi lemak <i>polyunsaturated</i> memberi perbaikan pada profil lipid dan hormon dan selanjutnya dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular (Rekomendasi B)
Asupan lemak yang disarankan tidak lebih dari 30% dari total kalori dari diet (10% lemak jenuh, 10% lemak <i>polyunsaturated</i> , dan 10% lemak <i>monounsaturated</i> ) (Rekomendasi C)

#### 5.2.1.4 Diet Serat

Piraloo dkk (2014) melakukan sebuah studi RCT mengenai efek diet tinggi serat terhadap perubahan profil hormon pada perempuan dengan IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup>. Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan nilai DHEA, estradiol dan testosteron yang signifikan sesudah intervensi diet pada kelompok yang mendapat diet tinggi serat (sebanyak 25gram/hari yang terdiri dari sayur-sayuran hijau dan buah-buahan segar) dibandingkan dengan sebelum diet, tetapi didapatkan perubahan nilai SHBG yang tidak signifikan secara statistik.<sup>53</sup> (*Levels of Evidence IB*)

Ada studi yang mengatakan bahwa faktor makanan termasuk fruktosa, glukosa, sukrosa, dan insulin mempengaruhi ekspresi dan sekresi dari SHBG. Penelitian Selva dkk (2007) menunjukkan bahwa nilai SHBG berkurang sebesar 40-80% pada tikus dengan transgen SHBG dari manusia setelah tiga hari mengkonsumsi diet tinggi sukrosa, glukosa atau fruktosa. Pada manusia, peningkatan nilai SHBG terjadi setelah diet rendah kalori dalam waktu yang lama (2-7 bulan), namun nilai SHBG tidak berubah pada diet eukalorik selama 3-12 minggu ditambah dengan *monounsaturated fatty acids* (17%) atau *polyunsaturated fatty acids* (14%), atau rendah karbohidrat (43%). Kurangnya perubahan SHBG dengan diet eukalorik menunjukkan bahwa memanipulasi komposisi diet saja (berbeda dengan penurunan berat badan) mungkin tidak cukup untuk mengubah tingkat SHBG secara dramatis.<sup>54</sup> (*Levels of Evidence II*)

Katcher dkk (2009) melakukan sebuah studi potong lintang untuk mengevaluasi perubahan profil metabolik dan hormon pada perempuan SOPK sebelum dan sesudah

intervensi diet dalam jangka waktu yang pendek. Kelompok pertama dengan diet rendah-lemak tinggi-serat (*High Fiber/ HIFIB*) (lemak 6%, karbohidrat 81%, dan serat 27 gram) sedangkan kelompok kedua dengan diet tinggi-lemak rendah-serat (*High Fat/HIFAT*) (lemak 62%, karbohidrat 24%, dan serat 1 gram). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada perempuan SOPK terjadi penurunan kadar testosteron yang lebih lambat pada kelompok HIFAT dibandingkan dengan kelompok HIFIB. Salah satu mekanisme pada penurunan kadar testosteron postprandial adalah karena peningkatan aliran darah hati dan peningkatan ekstraksi steroid pada hati setelah makan. Penurunan kadar testosteron yang lambat setelah mengkonsumsi makanan yang mengandung lemak tinggi dapat disebabkan oleh karena aliran darah postprandial melambat pada arteri dan vena portal mesenterika, sehingga membutuhkan waktu yang lebih lama dalam penyerapan nutrisi dan metabolisme.<sup>54</sup> (*Levels of Evidence III*)

Pada suatu studi kasus yang dilakukan oleh Debra dkk (2007) mengenai manfaat penggunaan suplemen yang mengandung biji rami / *flaxseed* (30 gram/ hari) selama 4 bulan pada seorang perempuan SOPK yang berusia 31 tahun. Biji rami mengandung lignan, yaitu suatu zat fitokimia yang memiliki peran sebagai estrogen, mengandung antioksidan yang tinggi, dan kaya akan serat. Sekitar 7 gram atau satu sendok biji rami mengandung 37 kalori, 2 gram serat pangan, dan 2 gram asam lemak tidak jenuh. Dari hasil penelitian didapatkan adanya penurunan dari IMT (36,0 m/kg<sup>2</sup> vs 35.7 m/kg<sup>2</sup>), serum testosteron total (150 ng/dl vs 45 ng/dl), serum testosteron bebas (4,7 ng/dl vs 0,5 ng/dl), dan persentase testosteron bebas (3,1% vs 1,1%). Pada pasien juga didapatkan adanya perbaikan dari gejala hirsutisme.<sup>55</sup> (*Levels of Evidence III*)

### **Rekomendasi**

**Diet tinggi serat menunjukkan penurunan kadar testosteron dan DHEA**

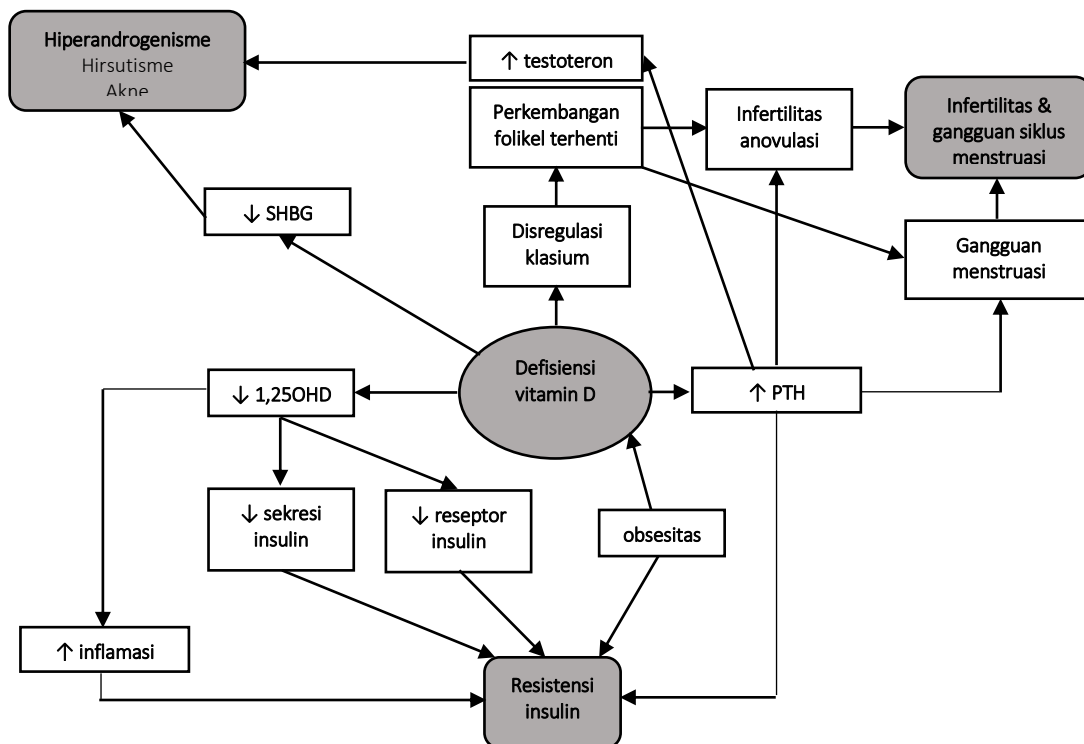
**(Rekomendasi A)**

**Diet tinggi serat menunjukkan perbaikan gejala hirsutisme**

**(Rekomendasi C)**

### **5.2.1.5 Vitamin D**

Defisiensi vitamin D umum ditemukan pada perempuan dengan SOPK. Enam puluh tujuh sampai 85% perempuan dengan SOPK memiliki kadar serum *25-hydroxy vitamin D* (25OHD) <20 ng/ml. Defisiensi vitamin D dapat memperburuk gejala SOPK. Beberapa studi observasional menunjukkan kadar 25OHD yang rendah berhubungan dengan resistensi insulin, gangguan menstruasi, infertilitas, hirsutisme, hiperandrogenisme, obesitas dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular. (Gambar 5.1)<sup>56</sup>



**Gambar 5.1. Defisiensi Vitamin D pada SOPK**

Firouzabadi dkk (2012) melakukan sebuah studi kasus-kontrol pada 100 perempuan di Iran dengan SOPK untuk mengevaluasi efektivitas suplemen kalsium & vitamin D. Kelompok I mendapat metformin 1500 mg/hari dan kelompok II yang mendapat metformin 1500 mg/hari, Calcium 1000 mg/hari dan Vitamin D 100000 IU/bulan selama 6 bulan. Didapatkan penurunan IMT yang lebih signifikan pada kelompok II. Selanjutnya, didapatkan juga adanya perbaikan pada siklus menstruasi, maturasi folikel, dan infertilitas pada kelompok II dibandingkan dengan kelompok I. Penelitian ini menunjukkan adanya manfaat dari suplemen kalsium & vitamin D pada penurunan berat badan, maturasi folikel, dan perbaikan menstruasi pada perempuan dengan SOPK.<sup>57</sup> Hasil ini sejalan dengan penelitian Thys-Jacobs dkk yang mengevaluasi efek



kalsium dan vitamin D pada gangguan menstruasi pada 13 pasien SOPK. Hasilnya menunjukkan adanya perbaikan pada gangguan menstruasi pada 7 subyek setelah 2 bulan pengobatan, dan 2 dari subyek hamil.<sup>58</sup> Penelitian Rashidi dkk (2009) pada 60 pasien infertil dengan SOPK menunjukkan adanya peningkatan respon folikel dan perbaikan pada gangguan menstruasi dengan terapi kalsium & vitamin D.<sup>59</sup> (*Levels of Evidence III*)

He dkk (2015) melakukan sebuah studi meta-analisis dari 30 studi didapatkan 7 studi mengatakan bahwa kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan peningkatan kadar HOMA-IR, kolesterol total, kolesterol LDL, glukosa, CRP, trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL pada perempuan SOPK.<sup>60</sup> (*Levels of Evidence IA*)

Paparan cahaya ultraviolet dari matahari diperlukan oleh manusia dalam memenuhi kebutuhan vitamin D. Saat terpapar oleh matahari, ultraviolet B akan diserap oleh 7-dehidrokolesterol yang terdapat pada kulit dan berubah menjadi previtamin D. Setelah itu, previtamin D<sub>3</sub> yang terdapat pada plasma akan menyusun ikatan kimianya menjadi bentuk vitamin D dan lebih stabil terhadap perubahan suhu. Beberapa faktor seperti cuaca, ketinggian, waktu paparan matahari (pagi atau sore), usia, dan penggunaan tabir surya akan mempengaruhi sintesis vitamin D yang berasal dari kulit. Vitamin D kemudian akan di metabolisme di hati menjadi 25-hidroksivitamin D dan di ginjal menjadi bentuk aktif yaitu 1,25-dihidroksivitamin D.<sup>61</sup>

Sangat sedikit makanan yang mengandung vitamin D alami. Beberapa makanan yang merupakan sumber vitamin D diantaranya adalah minyak ikan dari ikan salmon, ikan kembung, ikan kod, ikan tuna, dan ikan sarden (sekitar 360 IU per 1000 gram penyajian). Kuning telur juga merupakan salah satu sumber vitamin D walaupun kandungannya bervariasi dan tidak sebanyak minyak ikan (hanya 50 IU per kuning telur). Kandungan kolesterol pada kuning telur cukup tinggi sehingga kuning telur bukan sumber pilihan utama untuk memenuhi kebutuhan vitamin D.<sup>61</sup>

*(Level of Evidence IV)*

Suplemen vitamin D tersedia dalam dua bentuk yaitu vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) yang terdapat pada tumbuh-tumbuhan terutama pada jamur dan vitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol) yang banyak terdapat pada hewan dan juga disintesis pada epidermis

manusia setelah terkena paparan matahari. Kedua preparat vitamin D telah diperdebatkan selama bertahun-tahun mengenai preparat mana yang lebih baik digunakan untuk suplementasi. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa vitamin D2 tidak meningkatkan konsentrasi serum total 25-hidroksivitamin D sebanyak vitamin D3, namun hasil temuan ini telah dipertanyakan oleh beberapa peneliti. Pemberian suplementasi dan fortifikasi vitamin D telah luas digunakan sehingga penting untuk mengetahui bentuk vitamin D yang efektif digunakan. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terdapat penurunan kadar serum 25-hidroksivitamin D setelah pemberian dalam bentuk vitamin D2, namun penelitian ini belum bermakna secara klinis.<sup>62</sup> (*Level of Evidence IV*)

Pada penelitian uji acak tersamar ganda yang dilakukan oleh Lehmann dkk pada tahun 2012, ditemukan bahwa suplementasi dalam bentuk vitamin D3 meningkatkan kadar serum 25-hidroksivitamin D lebih tinggi dibandingkan dalam bentuk vitamin D2. Dalam penelitian ini, sebanyak 107 subjek diberikan suplementasi vitamin D2 (50 µg/hari), Vitamin D3 (50 µg/hari) dan plasebo yang kemudian dinilai kadar serum 25-hidroksivitamin D pada minggu ke-4 dan ke-8 pemberian. Pada kelompok yang diberikan plasebo, kadar serum 25-hidroksivitamin D pada minggu ke-8 menurun dari *baseline* yaitu  $40,7 \pm 14,5$  menjadi  $32,1 \pm 12,8$ . Pada kelompok yang diberikan vitamin D2, kadar serum 25-hidroksivitamin D pada minggu ke-8 meningkat dari *baseline* yaitu dari  $37,6 \pm 13,3$  menjadi  $67,8 \pm 20,1$ . Sedangkan pada kelompok yang diberikan vitamin D3, kadar serum 25-hidroksivitamin D pada minggu ke-8 meningkat melebihi kelompok yang diberikan vitamin D2 yaitu dari  $43,7 \pm 23,3$  menjadi  $89,2 \pm 22,1$ .<sup>63</sup> (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi
<b>Kadar vitamin D yang rendah berhubungan dengan peningkatan kadar HOMA-IR, kolesterol total, kolesterol LDL, glukosa, CRP, trigliserida, dan penurunan kolesterol HDL pada perempuan SOPK (Rekomendasi A)</b>
<b>Preparat vitamin D<sub>3</sub> (kalsitriol) lebih efektif dalam meningkatkan kadar serum 25-hidroksivitamin D (Rekomendasi A)</b>
<b>Pemberian suplemen kalsium &amp; vitamin D menunjukkan manfaat pada penurunan berat badan, maturasi folikel, dan perbaikan siklus menstruasi pada perempuan dengan SOPK (Rekomendasi C)</b>
<b>Paparan sinar matahari dan asupan vitamin D alami dari minyak ikan penting dalam sintesis vitamin D (Rekomendasi C)</b>

### 5.2.2 Aktivitas Fisik

Menurut pedoman *American College of Sports Medicine dan American Heart Association* pada tahun 2007 merekomendasikan aktivitas fisik seperti aerobik yang berintensitas sedang minimal 30 menit setiap 5 kali dalam seminggu atau aerobik yang berintensitas berat minimal selama 20 menit setiap 3 kali dalam seminggu atau kombinasi keduanya untuk menjaga kesehatan tubuh tetap optimal.<sup>64</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Menurut WHO, manajemen awal penurunan berat badan adalah dengan merubah pola makanan, pembatasan asupan kalori, dan meningkatkan aktivitas fisik. Perubahan lemak visceral tidak dapat dicapai dengan perubahan pola makan saja. WHO merekomendasikan untuk menurunkan berat badan dengan olahraga yang berintensitas sedang setiap 3-5 kali dalam seminggu, idealnya dilakukan setiap hari, termasuk berjalan, berenang, mengerjakan pekerjaan rumah tangga dan berkebun. Durasi olahraga 30-45 menit/hari atau lebih dari 150 menit/minggu. Olahraga yang berintensitas sedang ini sesuai dengan 150 kalori dari konsumsi energi per hari.<sup>41</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Olahraga bagi pasien mengikuti kaidah FITT (*Frequency, Intensity, Time, Type*). Jenis (*Type*) olahraga yang sebaiknya dilakukan adalah olahraga dengan intensitas (*Intensity*) sedang, seperti jalan cepat, lari, berenang, bersepeda, dan senam aerobik.

Durasi (*Time*) latihan dilakukan selama minimal 30 menit. Untuk menurunkan berat badan, frekuensi (*Frequency*) olahraga yang dianjurkan adalah 3-5 kali/ minggu.<sup>39</sup>

*(Levels of Evidence IV)*

Palomba dkk (2008) dalam studinya yang membandingkan efektivitas olahraga dengan diet rendah kalori mengatakan bahwa adanya peningkatan laju ovulasi (65% vs 25%) dan angka kehamilan (6,2% vs 1,7%) yang lebih besar pada kelompok olahraga daripada kelompok diet. Kedua kelompok menunjukkan perbaikan berat badan, kadar androgen, glukosa puasa, dan resistensi insulin. Pada kelompok diet menunjukkan penurunan berat badan (10% vs 5%) dan penurunan kadar androgen yang lebih besar daripada kelompok olahraga. Selanjutnya, pada kelompok olahraga menunjukkan peningkatan yang lebih besar pada kadar SHBG, penurunan testosteron, indeks androgen bebas, dan resistensi insulin dibandingkan dengan kelompok diet (9% vs 41%).<sup>65</sup> *(Levels of Evidence III)*

Cochrane Intervention Reviews tahun 2011 memilih enam studi (n = 164 subyek). Hasil menunjukkan bahwa intervensi gaya hidup memberikan perbaikan pada profil antropometri, gejala hirsutisme, dan kadar insulin puasa.<sup>66</sup> *(Levels of Evidence IA)*

#### **Rekomendasi**

**Modifikasi gaya hidup memberikan perbaikan pada profil antropometri, gejala hirsutisme, dan kadar insulin puasa (Rekomendasi A)**

**WHO merekomendasikan untuk menurunkan berat badan dengan olahraga yang berintensitas sedang setiap 3-5x/minggu, idealnya dilakukan setiap hari dengan durasi olahraga 30-45 menit/hari atau lebih dari 150 menit/minggu (Rekomendasi C)**

**Olahraga menunjukkan adanya peningkatan laju ovulasi, peningkatan angka kehamilan, perbaikan berat badan, kadar androgen, glukosa puasa, dan resistensi insulin (Rekomendasi C)**

### **Prinsip Modifikasi Gaya Hidup yang Disarankan Untuk Manajemen Obesitas pada SOPK (Rekomendasi A)**

- 1. Modifikasi gaya hidup merupakan terapi lini pertama dengan mengkombinasikan perilaku (mengurangi stres psikososial), diet, dan aktivitas fisik.**
- 2. Pembatasan asupan energi (500-1000 kkal/hari) merupakan pilihan yang efektif untuk menurunkan berat badan dan dapat mengurangi berat badan sebesar 7%-10% selama 6-12 bulan.**
- 3. Pola diet harus bergizi lengkap dengan jumlah kalori dari lemak <30%, jumlah kalori dari lemak jenuh <10%, serta meningkatkan konsumsi serat, roti gandum, sereal, buah dan sayuran.**
- 4. Pilihan alternatif makanan (meningkatkan konsumsi protein, mengurangi indeks glikemik, mengurangi konsumsi karbohidrat) meningkatkan keberhasilan untuk mencapai penurunan berat badan serta mempertahankannya, akan tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut.**
- 5. Struktur dan dukungan dalam program penurunan berat badan sangat penting dan mungkin lebih penting dari komposisi diet makanan itu sendiri. *Follow up*, monitoring, dan dukungan secara intensif dari dokter, keluarga, pasangan, dan teman-teman akan meningkatkan perbaikan kesehatan pada pasien SOPK**
- 6. Aktivitas fisik merupakan komponen penting dari program penurunan berat badan, disarankan untuk olahraga >30 menit per/ hari.**

### **5.3 Regulasi Haid**

Tatalaksana gangguan menstruasi pada pasien SOPK yang tidak hamil adalah dengan kontrasepsi kombinasi. Regimen kombinasi ini akan menginduksi siklus haid teratur dan menekan pertumbuhan endometrium. Pada pasien yang memiliki kontraindikasi penggunaan kontrasepsi kombinasi, alternatif yang dapat digunakan adalah sediaan progestin dan metformin.<sup>39</sup>

### 5.3.1 Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK)

Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) merupakan pil yang mengandung dua macam hormon dosis rendah, yaitu progestin dan estrogen sintesis. Dasar dari PKK adalah meniru proses-proses alami pada tubuh perempuan. Pil akan menggantikan produksi normal estrogen dan progesteron oleh ovarium. Kerja utamanya adalah dengan mencegah pelepasan ovum dari ovarium (ovulasi).<sup>67</sup> Perkembangan Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) itu sendiri dapat dilihat pada Tabel 5.1.<sup>68</sup>

#### 5.3.1.1 Jenis

##### 1. Monofasik

Pil jenis ini adalah jenis pil yang paling banyak digunakan. Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin (E/P) dalam dosis yang sama, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif.<sup>69</sup>

##### 2. Bifasik

Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin (E/P) dengan 2 dosis yang berbeda, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif.<sup>69</sup>

##### 3. Trifasik

Pil yang tersedia dalam kemasan 21 tablet mengandung hormon aktif estrogen/progestin (E/P) dengan tiga dosis yang berbeda, dengan 7 tablet tanpa hormon aktif (Gambar 5.2).<sup>69</sup>



**Gambar 5.2: Skema Pil Kombinasi (putih = progestin, hitam = estrogen)**

**Tabel 5.1. Perkembangan Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK)**

GENERASI	ISI	
	Etinil Estradiol (mcg)	PROGESTIN
I	≥ 50	(PKK dosis rendah, EE < 50 mcg)
II	35 30 20	Levonorgestrel (Lng) Norgestimate Golongan norethindrone yang lain
III	20 - 25 - 30	Desogestrel atau Gestodene
IV	30 - 20	Drospirenon, Dienogest

### 5.3.1.2 Cara Kerja

Fungsi PKK pada terapi SOPK secara umum untuk merangsang timbulnya siklus haid yang teratur, mengurangi sekresi LH, mengurangi produksi androgen, dan meningkatkan kadar SHBG. Komponen estrogennya dapat meningkatkan protein pengikat hormon steroid sehingga mengurangi androgen bebas dan menurunkan kejadian kista ovarium dan *anovulatory-bleeding*. Sedangkan komponen progestinnya memiliki efek antagonis pada reseptor androgen atau menghambat aktivitas *5- $\alpha$  reduktase* dan melindungi endometrium dari reaksi hiperplasia sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kanker endometrium yang meningkat pada perempuan dengan SOPK. Pasien dengan SOPK terjadi anovulasi yang kronis dimana endometriumnya distimulasi hanya dengan estrogen. Hal ini menjadi endometrium hiperplasia dan dapat terjadi endometrium karsinoma pada pasien SOPK dengan anovulasi yang kronis.<sup>70,71</sup>

### 5.3.1.3 Efektivitas

Menurut Legro dkk dalam *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline* tahun 2013 mengatakan kontrasepsi hormonal direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk gangguan menstruasi, hirsutisme, dan jerawat pada perempuan SOPK tetapi dengan skrining untuk menentukan kontraindikasi. Selain itu, tidak direkomendasikan menggunakan satu kandungan hormon sebagai terapi.<sup>71</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Pada remaja dengan SOPK, PKK direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi jerawat, hirsutisme, dan anovulasi. Tetapi, modifikasi gaya hidup tetap merupakan saran yang utama dan pertama pada perempuan SOPK dengan kelebihan berat badan, selain itu metformin juga diberikan untuk mengatasi kemungkinan sindrom metabolik. Durasi optimal penggunaan PKK atau metformin belum dapat ditentukan.<sup>71</sup> Beberapa peneliti menyarankan melanjutkan dengan PKK hingga perkembangan pubertas pasien matang (didefinisikan oleh peneliti disini adalah postmenarcheal 5 tahun) atau telah kehilangan sejumlah besar berat badan. Untuk perempuan premenarche dengan bukti klinis dan biokimia dari hiperandrogenisme boleh mulai diberikan kontrasepsi oral apabila terdapat perkembangan pubertas (perkembangan payudara/ Tanner stage > IV).<sup>71</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Pada studi observasional pada 37 pasien SOPK yang menilai efek jangka panjang dari pemakaian PKK terhadap faktor-faktor risiko kardiometabolik pada pasien SOPK. Enam belas pasien menggunakan PKK sementara 21 pasien tidak pernah menggunakan PKK. Tidak ada satu pun dari pengukuran antropometrik, termasuk berat badan, IMT, lingkar pinggang, lingkar pinggul, dan rasio pinggang-pinggul yang mengalami perubahan nilai pada pengguna non-PKK. Selanjutnya, lingkar pinggang dan rasio pinggang-pinggul secara statistik signifikan mengalami penurunan pada pengguna PKK. Nilai AUC pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) mengalami penurunan pada pengguna PKK dan tetap tidak berubah pada pengguna non-PKK sedangkan nilai AUC pada insulin tetap tidak berubah di pengguna PKK tapi meningkat pada pengguna non-PKK. Selanjutnya, kolesterol HDL dan kadar SHBG meningkat secara signifikan hanya pada pengguna PKK sementara tidak ada perubahan pada pengguna non-PKK.<sup>24</sup> (*Levels of Evidence IV*)

Cochrane Systematic Reviews tahun 2010 memilih enam penelitian untuk dianalisis. Empat diantaranya membandingkan penggunaan metformin dengan PKK (104 subyek) dan dua diantaranya membandingkan PKK yang dikombinasikan dengan metformin dibandingkan dengan PKK saja (70 subyek). Hasil yang didapat menunjukkan tidak ada perbedaan efek yang signifikan antara penggunaan metformin dan PKK pada hirsutisme dan jerawat. Begitu juga halnya dengan efek pencegahan dari risiko penyakit diabetes, penyakit jantung, atau kanker endometrium, tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan antara penggunaan metformin dan PKK



(tunggal ataupun kombinasi). Metformin kurang efektif dalam perbaikan siklus menstruasi daripada PKK (OR=0.08, CI 95%= 0.01-0.45). Pengobatan selama 12 bulan dengan PKK didapatkan perbaikan siklus menstruasi dan penurunan kadar androgen dibandingkan dengan metformin. Sedangkan Metformin lebih efektif daripada PKK dalam mengurangi insulin puasa (WMD=-3.46, CI 95%= (-5.39) – (-1.52)) dan tidak meningkatkan kadar trigliserida (WMD=-0,48, CI 95% =(-0.86) - (-0.09)).<sup>72</sup> (*Levels of Evidence IA*)

Rekomendasi
<b>Pil Kontrasepsi Kombinasi (PKK) lebih efektif untuk memperbaiki siklus menstruasi dan menurunkan kadar androgen, tetapi kurang efektif dibandingkan metformin untuk menurunkan kadar insulin puasa (Rekomendasi A)</b>
<b>Penggunaan PKK dapat meningkatkan kadar kolesterol HDL sehingga dapat mengatasi dampak negatif dari trigliserida dan kolesterol LDL (Rekomendasi C)</b>
<b>Pada perempuan remaja dengan SOPK, PKK direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk mengatasi jerawat, hirsutisme, gejala anovulasi, atau untuk mencegah kehamilan (Rekomendasi C)</b>
<b>Pada perempuan premenarcho dengan bukti klinis dan biokimia dari hiperandrogenisme boleh mulai diberikan kontrasepsi oral apabila terdapat perkembangan pubertas (perkembangan payudara/ Tanner stage &gt; IV) (Rekomendasi C)</b>

### 5.3.2 Progestin

#### 5.3.2.1 Jenis

Jenis kontrasepsi yang hanya mengandung progestogen saja terdiri dari pil, suntik, implan dan LNG IUS (*levonorgestrel intrauterine system*). Dalam kaitannya dengan regulasi haid, jenis kontrasepsi yang digunakan adalah hanya pil progestin saja.<sup>68</sup>

##### 1. Progestin Only Pil (POP)

Merupakan pil kontrasepsi yang mengandung progestin saja dengan dosis yang sangat rendah seperti hormon alami progesteron dalam tubuh perempuan. Progestogen

LARCs (*Long Acting Reversible Contraceptives*) meliputi:

- Etonogestrel implan, seperti Implanon®
- Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA)
- *Levonorgestrel intrauterine system* (LNG-IUS)

## 2. Implan

Merupakan alat kontrasepsi berupa batang plastik kecil atau kapsul, masing-masing seukuran batang korek api, yang dapat melepaskan progestin seperti hormon progesteron alami dalam tubuh perempuan, dan dipasang di bawah kulit pada bagian dalam lengan atas.<sup>68</sup> Macam-macam implan:

- Jadelle®: 2 batang, efektif selama 5 tahun .
- Implanon®
- Sino-Implan (II), juga dikenal sebagai Femplant, Trust Implan, dan Zarin: 2 batang, efektif selama 4 tahun (dapat diperpanjang sampai 5 tahun).
- Norplant®: 6 kapsul, digunakan selama 5 tahun (beberapa penelitian besar melaporkan efektifitasnya sampai 7 tahun).

## 3. Suntik Progestin

Merupakan jenis kontrasepsi dalam bentuk suntikan depot yang mengandung Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) dan norethisterone enanthate (NET-EN) masing-masing berisi progestin seperti hormon progesteron alami dalam tubuh perempuan.<sup>68</sup> Hormon tersebut akan didepot di dalam otot dan dilepaskan secara perlahan sehingga akan habis dalam waktu tertentu.

### **5.3.2.2 Cara Kerja**

Progestin menekan kadar LH dan produksi androgen ovarium. Selain itu, progestin juga memiliki efek antagonis pada reseptor androgen atau menghambat aktivitas *5- $\alpha$  reduktase* dan mencegah endometrium mengalami hiperplasia sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kanker endometrium yang meningkat pada perempuan dengan SOPK.<sup>70,71</sup> Terdapat berbagai jenis progestin yang dapat dilihat pada Tabel 5.2.<sup>73</sup>

**Tabel 5.2. Profil Farmakologis Progestin**

	Anti Estrogenik	Estrogenik	Androgenik	Anti Androgenik	Glucocorticoid	Anti Mineralocorticoid
Progesterone	+	TE	TE	±	+	+
Dydrogesterone	+	TE	TE	±	-	±
17 $\alpha$ -OH derivatives						
Cyproterone Acetate	+	TE	TE	++	+	-
MPA	+	TE	±	TE	+	-
Spirolactone derivatives						
Drospirenone		TE	TE	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives						
Norethisterone	+	+	+	TE	-	-
Levonorgestrel	+	TE	+	TE	-	-
Dienogest	±	±	TE	+	-	-

Keterangan: TE : Tidak ada Efek, ± : memberikan efek ringan, + : memberikan efek sedang, ++ : memberikan efek yang kuat

### 5.3.2.3 Efektivitas

*Medroxyprogesterone acetate* (MPA) pada dosis 5-10 mg/hari selama 10-14 hari setiap bulan dapat digunakan untuk mengobati amenore atau perdarahan uterus abnormal pada perempuan dengan SOPK yang tidak ingin hamil dan yang tidak beresiko untuk hamil. Terapi progestin bulanan ini dapat menekan proliferasi endometrium abnormal.<sup>74</sup> (*Levels of Evidence III*)

Pada penelitian Ozdemir dkk (2008) mengenai efek dari pemberian *medroxyprogesterone acetate* (MPA) selama 10 hari/bulan selama 6 bulan mengatakan pengobatan pasien SOPK dengan MPA memberikan perbaikan pada siklus menstruasi yang tidak teratur, perbaikan pada profil hormon yang berhubungan dengan hiperandrogenisme, dimana kadar serum LH dan kadar testosteron menurun

secara signifikan, hal yang sama juga didapat pada indeks androgen bebas, skor jerawat dan seborrhea. Namun, tidak terdapat perubahan yang signifikan pada metabolisme lipid atau karbohidrat.<sup>75</sup> (*Levels of Evidence IB*)

Progesteron berperan dalam ovulasi, implantasi embrio dan pada fase luteal dari siklus haid. Kurangnya paparan progesteron ditemukan di fase luteal pada perempuan SOPK. Terdapat juga perubahan kemampuan sel granulosa ovarium untuk mensintesis progesteron. Kurangnya paparan progesteron diduga memiliki peran dalam perubahan sintesis gonadotropin atau androgen pada penderita SOPK. Kegagalan fungsi ovarium dan adanya defisiensi progesteron ini dapat memicu abnormalitas pada aksis hipotalamus-hipofisis yang kemudian mempengaruhi sekresi LH.<sup>76,77</sup> (*Level of Evidence III*)

Salah satu cara untuk mengatasi pasien SOPK yang menjalani program hamil yaitu dengan memberikan progesteron untuk memperbaiki siklus haid dan memicu perdarahan lutut pervaginam. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pemberian progesteron pada perempuan SOPK juga menekan kadar androgen.<sup>78</sup> (*Level of Evidence IV*)

#### **Rekomendasi**

**Pemberian *medroxyprogesterone acetate* (MPA) selama 10 hari/bulan selama 6 bulan memberikan perbaikan pada siklus menstruasi yang tidak teratur dan profil hormon yang berhubungan dengan hiperandrogenisme (Rekomendasi A)**

**Progestin mencegah endometrium mengalami hiperplasia sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kanker endometrium yang meningkat pada perempuan dengan SOPK (Rekomendasi C)**

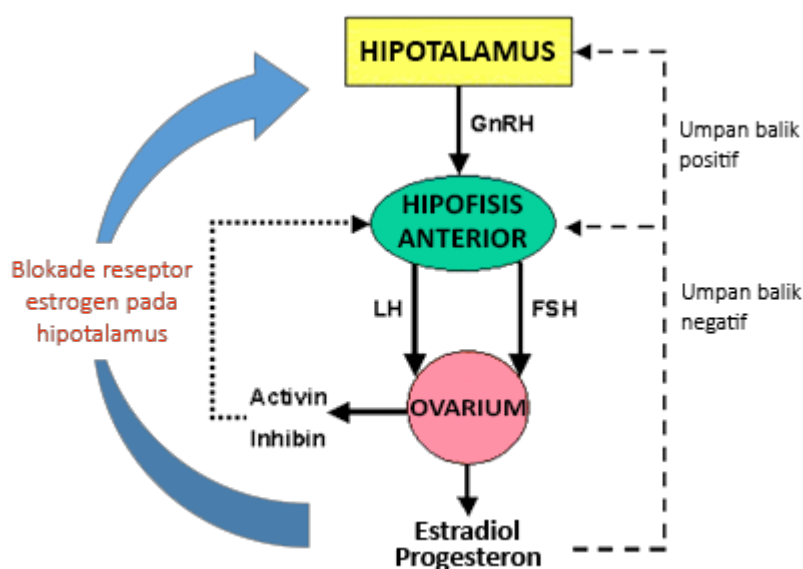
**Progesteron dapat memperbaiki siklus haid dengan memicu perdarahan lutut pervaginam bagi pasien SOPK yang menjalani program hamil (Rekomendasi C)**

## 5.4. Penatalaksanaan Infertilitas Dengan SOPK

### 5.4.1. Kломifen Sitrat sebagai Pilihan Utama pada Induksi Ovulasi

#### 5.4.1.1 Cara Kerja

Klomifen sitrat adalah terapi lini pertama induksi ovulasi pada siklus anovulasi yang memiliki angka keberhasilan sebesar 70-80%. Angka kehamilan pada pasien SOPK yang respon terhadap klomifen sitrat yaitu rata-rata sebesar 15% per siklus. Syarat pemberian klomifen sitrat yaitu adanya aksis hipotalamus-hipofisis yang normal agar induksi ovulasi dapat terjadi. Kломifen sitrat bekerja dengan cara mengikat reseptor estrogen di hipotalamus sehingga terjadi umpan balik positif estrogen terhadap hipotalamus. Blokade reseptor estrogen ini akan meningkatkan produksi GnRH dari hipotalamus yang kemudian akan menstimulasi perkembangan folikel. (Gambar 5.3)<sup>79,80</sup> (*level of evidence IA*)



Gambar 5.3. Mekanisme kerja klomifen sitrat

#### 5.4.1.2 Dosis Kломifen Sitrat untuk Induksi Ovulasi

Pemberian klomifen sitrat diawali dengan dosis 50 mg/hari melalui rute oral selama 5 hari yang dimulai pada hari ke-2 hingga ke-5 siklus menstruasi. Dosis dapat ditingkatkan hingga 100 mg/hari jika tidak terdapat respons atau dikurangi menjadi 25 mg/hari jika respons terlalu berlebihan. Resistensi terhadap klomifen sitrat terjadi jika

tidak terdapat ovulasi setelah diberikan klomifen sitrat selama enam siklus berturut-turut dengan dosis 150 mg.<sup>80,81</sup> (*level of evidence IV*)

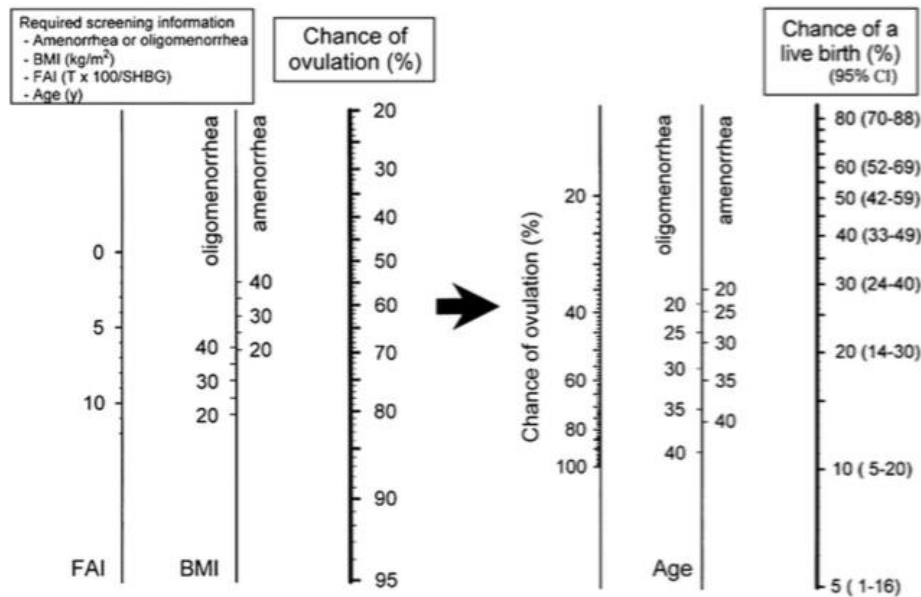
Rostami-Hodjegan dkk pada tahun 2004 melaporkan meta-analisis dari 13 studi mengenai dosis pemberian klomifen sitrat. Hasil meta-analisis menunjukkan 46% perempuan yang berespon dengan dosis 50 mg/hari, 21% perempuan berespon dengan dosis 100 mg/hari dan 8% dengan dosis 150 mg/hari, dan 25% perempuan membutuhkan dosis diatas 150 mg/hari.<sup>82</sup> (*level of evidence IA*)

#### **5.4.1.3 Resistensi Klomifen Sitrat pada Pasien SOPK**

Sebanyak 20-25% perempuan termasuk kedalam kelompok yang resisten dengan klomifen sitrat namun penyebabnya belum dapat dipastikan secara jelas. Studi melaporkan adanya *follicular arrest* atau kegagalan pemilihan dan maturasi folikel dominan sehingga menyebabkan anovulasi pada pasien SOPK. Anti-Müllerian Hormon (AMH) diduga kuat merupakan salah satu faktor yang berkontribusi terhadap abnormalitas tersebut.<sup>83,84</sup> (*level of evidence IV*)

Sebuah studi potong lintang yang dilakukan di Indonesia terhadap 50 perempuan menunjukkan bahwa kadar AMH serum dapat digunakan sebagai faktor peramal resistensi terhadap klomifen sitrat. Sampel AMH serum diambil sebelum subjek menjalani terapi induksi ovulasi dengan klomifen sitrat. Setelah pemberian klomifen sitrat dengan dosis 100 mg/hari selama lima hari, perkembangan folikel dinilai melalui pemeriksaan ultrasonografi pada hari ke-12 dari siklus menstruasi. Hasil studi menunjukkan bahwa pasien dengan perkembangan folikel yang baik memiliki kadar AMH lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang perkembangan folikelnya buruk. Nilai titik potong AMH yaitu 8.58 ng/mL (sensitivitas = 78%, spesifisitas = 67%).<sup>85</sup> (*level of evidence III*) Selain kadar AMH serum, faktor lain yang berpengaruh dalam menentukan keberhasilan induksi ovulasi dengan klomifen sitrat adalah asupan serat, obesitas, hiprandrogenemia dan usia pasien.<sup>85</sup> (*level of evidence III*)

Selain kadar AMH serum, faktor lain yang berpengaruh dalam menentukan keberhasilan induksi ovulasi dengan klomifen sitrat adalah asupan serat, obesitas, hiprandrogenemia dan usia pasien.<sup>85,86</sup> Terdapat normogram untuk menentukan peluang kelahiran hidup pada konsensus penanganan infertilitas pada SOPK yang dibuat oleh Imani et al. (Gambar 5.4)



**Gambar 5.4. Normogram untuk memperkirakan laju kehamilan pada pasien yang menjalani induksi ovulasi dengan klomifen sitrat.**

Kombinasi pemberian klomifen sitrat dan deksametason dengan dosis 0.5 mg/hari dapat menekan sekresi androgen dan meningkatkan responsivitas terhadap klomifen sitrat pada pasien perespon buruk.<sup>82</sup> Hasil meta-analisis Cochrane menyimpulkan bahwa pemberian klomifen sitrat dan deksametason memberikan keuntungan konsisten terhadap laju kehamilan (OR 9.46; 95% CI 5.05-17.7).<sup>79</sup> (*level of evidence IA*)

#### 5.4.1.4 Efek Samping

Efek samping pemberian klomifen sitrat diantaranya adalah gangguan penglihatan, semburan panas (*hot flushes*), perut kembung, perubahan *mood*, pusing, dan mual. Pemberian klomifen sitrat harus segera dihentikan terutama jika terjadi gangguan penglihatan.<sup>81</sup> Pada beberapa penelitian dilaporkan bahwa klomifen sitrat dapat meningkatkan kejadian kehamilan kembar sebesar 5-7% dan triplet sebesar 0.3%. Efek samping lainnya seperti hiperstimulasi ovarium juga dapat terjadi namun insidensnya kurang dari 1%.<sup>87</sup> (*level of evidence III*) Pemeriksaan ultrasonografi dibutuhkan untuk menilai respons ovarium, menentukan waktu bersenggama yang tepat kepada pasien, menilai perkembangan endometrium, dan mengkonfirmasi terjadinya ovulasi.<sup>80</sup> (*level of evidence IV*)

## Rekomendasi

**Klomifen sitrat merupakan terapi pilihan utama untuk induksi ovulasi pada pasien SOPK dengan siklus anovulasi. Keuntungan penggunaan klomifen sitrat yaitu biaya pengobatan rendah, rute administrasi oral yang lebih nyaman bagi pasien, efek samping minimal dan banyak tersedianya penelitian mengenai keamanan klomifen sitrat. (Rekomendasi A)**

**Pemberian tambahan deksametason dapat meningkatkan responsivitas pada kelompok pasien perespon buruk terhadap klomifen sitrat. (Rekomendasi A)**

**Induksi ovulasi dengan klomifen sitrat dapat menyebabkan risiko terjadinya kehamilan multipel yaitu sebesar 5-7%, sehingga perlu evaluasi secara cermat untuk menilai respons ovarium melalui pemeriksaan ultrasonografi. (Rekomendasi C)**

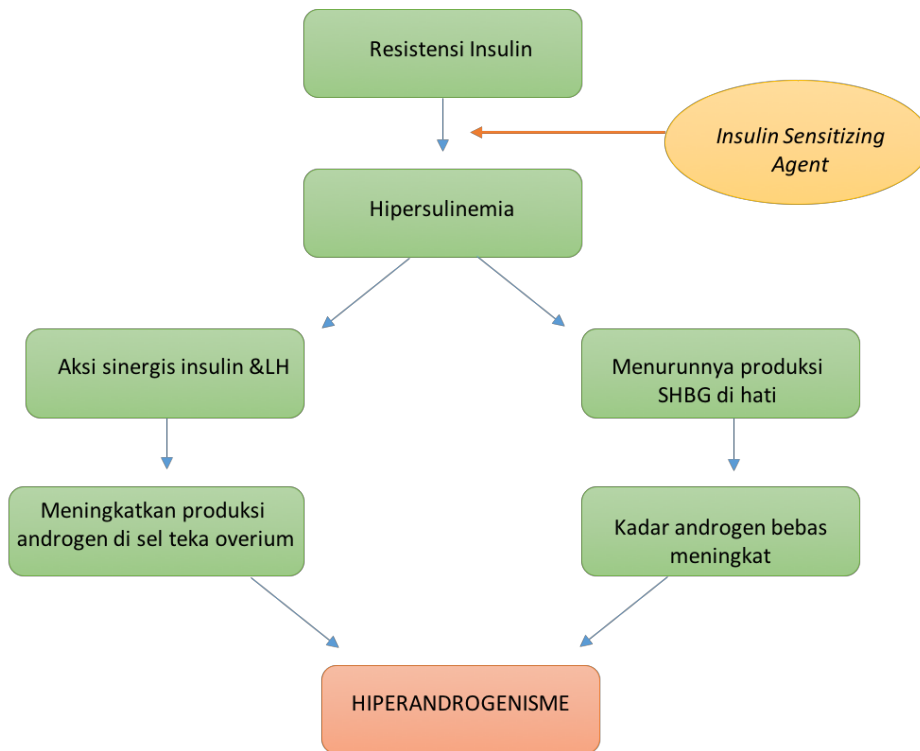
### 5.4.2. Strategi Penggunaan *Insulin Sensitizing Agent*

#### 5.4.2.1. Resistensi Insulin pada SOPK

Resistensi insulin, yang nantinya menimbulkan hiperinsulinemia, umum terdapat pada pasien SOPK. Resistensi insulin didefinisikan sebagai berkurangnya respon ambilan (*uptake*) glukosa terhadap insulin pada jumlah tertentu. Penurunan sensitivitas insulin ini terjadi karena abnormalitas transduksi sinyal yang dimediasi reseptor insulin. Sensitivitas insulin menurun hingga 35-40% pada pasien SOPK. Prevalensi resistensi insulin pada pasien SOPK dengan obesitas mencapai 50-75%.<sup>88</sup>

Kondisi hiperinsulinemia memiliki peran langsung dan tidak langsung terhadap patofisiologi hiperandrogenemia pada SOPK. Hiperinsulinemia dapat berperan secara langsung dengan bekerja sinergis bersama LH dalam meningkatkan produksi androgen pada sel teka ovarium. Hiperinsulinemia juga berperan tidak langsung dengan meningkatkan *unbound* atau *free testosterone* melalui hambatan sintesis SHBG di hati. Tingginya produksi androgen di ovarium akan mengakibatkan atresia folikel dan akhirnya terjadi siklus anovulasi. (Gambar 5.5)<sup>81,83</sup>





**Gambar 5.5. Mekanisme kerja *Insulin sensitizing agent***

#### **5.4.2.2. Jenis *Insulin Sensitizing Agent***

*Insulin Sensitizing Agent* (Metformin, pioglitazon, rosiglitazon, inositol) bekerja dengan cara meningkatkan sensitivitas jaringan perifer terhadap insulin sehingga kadar insulin menjadi rendah dalam sirkulasi.

##### **5.4.2.2.1. Metformin**

Metformin menghambat glukoneogenesis dan meningkatkan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer serta menurunkan oksidasi lemak. Dengan demikian, hiperinsulinemia dapat ditekan sehingga terjadi penurunan kadar androgen. Pemberian metformin dapat menggeser keseimbangan endokrin terhadap ovulasi dan kehamilan. Metformin dapat menurunkan kadar insulin puasa tetapi tidak mempengaruhi indeks massa tubuh atau rasio pinggang-pinggul.<sup>89,90</sup>

Selain dapat memicu terhentinya proses folikulogenesis, kondisi hiperandrogenisme juga dapat meningkatkan kadar AMH serum sebanyak dua setengah kali lipat pada perempuan SOPK bila dibandingkan perempuan normal ( $9,5 \pm 5,11$  vs  $3,53 \pm 1,95$ , p

< 0,001).<sup>28</sup> AMH diketahui berperan dalam menghambat rekrutmen primordial folikel ke dalam *growing pool* dan juga menurunkan sensitivitas folikel ovarium terhadap FSH. Namun bila kadar AMH dapat diturunkan, maka efek inhibisi AMH dapat ditekan sehingga sensitivitas folikel terhadap AMH dapat kembali normal.<sup>91</sup>

**(Level of Evidence III)**

Salah satu jenis *Insulin Sensitizing Agent* (ISA) yang telah banyak diteliti yaitu metformin, dan meta analisis oleh Lord telah menunjukkan bahwa metformin telah dibuktikan pilihan terapi yang baik untuk keadaan resistensi insulin dengan OR 3,88; IK 95% 2,25 - 6,69.<sup>92</sup> **(Level of Evidence IA)**

Hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Lord dkk tahun 2003, tambahan pemberian metformin dengan klomifen sitrat pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat meningkatkan laju ovulasi (OR 9.34, 95% CI 3.97–21.97) dan laju kehamilan (OR 4.4, 95% CI 1.96–9.85) yang bermakna dibandingkan dengan pemberian klomifen sitrat dengan plasebo.<sup>93</sup> **(level of evidence IA)**

Hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Lord dkk tahun 2003, tambahan pemberian metformin dengan klomifen sitrat pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat meningkatkan laju ovulasi (OR 9.34, 95% CI 3.97–21.97) dan laju kehamilan (OR 4.4, 95% CI 1.96–9.85) yang bermakna dibandingkan dengan pemberian klomifen sitrat dengan plasebo.<sup>93</sup> **(level of evidence IA)**

#### **5.4.2.2.2. Tiazolidindion (Troglitazon, Rosiglitazon, Pioglitazon)**

Tiazolidindion merupakan ligan selektif pada faktor transkripsi nuklear *peroxisome-proliferator-activated receptor g* (PPARg) yang diekspresikan terutama pada jaringan adiposa, namun juga dapat ditemukan di sel beta pankreas, endotel vaskular dan makrofag. Obat golongan tiazolidindion yang pertama kali diizinkan penggunaannya yaitu troglitazon namun telah ditarik kembali dari pasar karena sifat hepatotoksik yang ditimbulkannya. Obat golongan tiazolidindion lainnya yang masih beredar yaitu rosiglitazon dan pioglitazon.<sup>94</sup>

Tiazolidindion bekerja sebagai *insulin sensitizing agent* melalui dua mekanisme: (1) Mekanisme langsung atau disebut juga hipotesis '*fatty acid steal*' yaitu dengan

meningkatkan ambilan asam lemak pada jaringan adiposa sehingga massa jaringan adiposa akan meningkat dan menyelamatkan jaringan lain yang sensitif terhadap insulin seperti sel beta pankreas, hepar dan otot rangka dari efek buruk asam lemak. (2) Mekanisme tidak langsung yaitu dengan meningkatkan ekspresi adiponektin dan menurunkan ekspresi 11 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenase tipe 1 (enzim yang mengkatalisasi perubahan kortison inaktif menjadi kortisol aktif)<sup>95</sup> (*level of evidence IV*)

#### **5.4.2.2.3. Inositol**

Peran inositol dalam mengembalikan proses ovulasi pada pasien dengan penurunan sensitivitas insulin telah banyak dikemukakan, di mana inositol memiliki aksi sensitisasi insulin. Baru-baru ini dihipotesiskan bahwa inositol dapat memiliki mekanisme kerja yang berbeda pada jenis sel yang berbeda, di luar mekanismenya mengurangi resistensi insulin.<sup>96</sup> Inositol, meski tidak bisa disebut sebagai vitamin, dianggap sebagai faktor vitamin yang termasuk dalam B kompleks. Inositol dan derivatnya (garam, fosfat, lipid) ditemukan pada berbagai jenis makanan terutama buah-buahan dan kacang-kacangan. Pada manusia, inositol terdapat pada fosfolipid, dan dapat menstimulasi produksi lesitin endogen. Inositol berperan dalam aktivitas biologis yang mengendalikan metabolisme lemak dan gula, serta pada fungsi selular sistem saraf. Studi ilmiah menunjukkan bahwa pasien yang diabetik mengeliminasi inositol lebih besar secara signifikan dibandingkan dengan subjek yang tidak diabetik.<sup>46,97</sup>

Bukti ilmiah menunjukkan bahwa suplementasi inositol berkontribusi terhadap penurunan kadar FSH yang diperlukan untuk ovulasi, meningkatkan kualitas oosit (menurunkan jumlah total *germinal vesicle* dan oosit yang berdegenerasi) dan meningkatkan jumlah oosit yang terkumpul setelah stimulasi ovarium pada pasien yang menjalani *Assisted Reproductive Technology* (ART), baik IVF atau ICSI. Terapi-terapi ini sepertinya mempengaruhi steroidogenesis, dengan menurunkan produksi androgen di sel teka. Pemberian D-Chiro-Inositol meningkatkan aktivitas insulin pada pasien SOPK, meningkatkan fungsi ovulasi, dan menurunkan konsentrasi testosteron serum.<sup>96</sup> (*level of evidence III*)

#### 5.4.2.2.4. DLBS-3233

Di Indonesia, terdapat pilihan ISA baru berupa ekstrak herbal produksi lokal dengan nama DLBS3233. Sampai dengan saat ini, mekanisme kerja dari fraksi bioaktif yang mengandung ekstrak dari *Lagestroemia spesiosa* L. dan *Cinnamomum burmanii* L. dalam menurunkan kadar AMH belum diketahui. Namun telah dijelaskan sebelumnya bahwa DLBSdaftar33 telah terbukti dapat mengontrol gula darah pada penderita DM tipe II dengan meningkatkan ambilan glukosa oleh sel dan sekresi adiponektin dan memicu peningkatan translokasi *glucose transporter* (GLUT-4) dari sitoplasma menuju membran serta meningkatkan ekspresi gen *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR $\gamma$ ) pada level mRNA sehingga terjadi sintesis GLUT-4 yang baru.<sup>98,99</sup> **(level of evidence IB)**

Obat ini juga sudah diteliti oleh Tjandrawinata dkk sebagai obat antidiabetik pada penderita Diabetes Melitus (DM) tipe 2. Setelah pemberian DLBS3233 dengan dosis 1 x 50 mg selama enam minggu, didapatkan rerata penurunan kadar insulin puasa yang bermakna yaitu  $10,2 \pm 1,6$  mg/dL saat *baseline* menjadi  $7,8 \pm 0,8$  mg/dL ( $p=0,048$ ). Selain itu ditemukan juga kecenderungan penurunan indeks *Homestasis model assessment of insulin resistance* (HOMA-IR) dan profil lipid walaupun hasilnya tidak bermakna secara statistik. Dalam penelitian tersebut, ditemukan juga bahwa DLBS3233 cukup aman dikonsumsi dan memiliki efek samping yang minimal dibandingkan metformin.<sup>100</sup> **(level of evidence IB)**

Pada penelitian Wiweko dkk (2016) ditemukan adanya penurunan rerata AMH sebesar  $1,52 \pm 0,07$  ng/mL setelah pemberian ISA, dengan nilai  $p < 0,001$ . Pada kelompok yang diberikan metformin dengan dosis 2 x 750 mg per oral selama enam bulan, ditemukan penurunan rerata AMH sebesar  $1,83 \pm 2,43$  ng/mL, yang bermakna baik secara klinis maupun secara statistik ( $p 0,003$ ).<sup>101</sup> **(Level of Evidence III)**

Secara keseluruhan, efek samping yang dikeluhkan oleh subjek lebih banyak ditemukan pada kelompok metformin dan terbukti signifikan secara statistik ( $p = 0,01$ ). Sehingga DLBS3233 memiliki toleransi yang lebih baik bila digunakan para penderita SOPK bila dibandingkan dengan metformin.<sup>102</sup> **(level of evidence IA)**

#### **5.4.2.3. Pemilihan Jenis *Insulin Sensitizing Agents***

*Insulin Sensitizing Agent* yang tersedia di pasaran saat ini yaitu metformin, rosiglitazon dan pioglitazon namun belum banyak penelitian mengenai penggunaan rosiglitazon dan pioglitazon pada SOPK. Dalam beberapa penelitian, troglitazon memiliki efek yang cukup baik pada SOPK namun bersifat hepatotoksik sehingga penggunaannya dilarang oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Saat ini, metformin digunakan sebagai *insulin sensitizing agent* terpilih yang digunakan dalam tatalaksana SOPK. Penelitian mengenai laju ovulasi banyak dilakukan dengan penggunaan metformin sehingga bukti ilmiahnya lebih kuat.<sup>102</sup> (*level of evidence IV*)

Menurut FDA, penggunaan metformin pada perempuan hamil dikategorikan sebagai kategori B yang berarti studi pada reproduksi hewan percobaan tidak memperlihatkan adanya risiko terhadap janin tetapi belum ada studi terkontrol yang diperoleh dari perempuan hamil. Efek samping penggunaan metformin pada perempuan hamil masih diperdebatkan karena metformin dapat menembus sawar plasenta sehingga mungkin dapat berpengaruh terhadap ibu maupun janin. Pioglitazon dan rosiglitazon adalah obat kategori C yang berarti studi pada hewan percobaan memperlihatkan adanya efek samping terhadap janin (teratogenik) dan studi terkontrol pada perempuan dan hewan percobaan tidak tersedia atau tidak dilakukan. Obat yang masuk kategori ini hanya boleh diberikan jika besarnya manfaat terapeutik melebihi besarnya risiko yang terjadi pada janin.<sup>94,102</sup> (*level of evidence IV*)

Hingga saat ini, belum ada panduan penggunaan metformin pada perempuan hamil. Oleh karena itu, durasi penggunaan metformin pada perempuan hamil ditentukan oleh dokter berdasarkan penilaian klinis dan pengalaman atas dasar kasus per kasus.<sup>94,102</sup>

#### **5.4.2.4. Dosis Metformin**

Dosis awal metformin yang diberikan yaitu 250-500 mg/hari melalui rute oral dan ditingkatkan hingga dosis optimal yaitu 1500-2250 mg yang dibagi dalam 3 kali pemberian. Metformin seringkali menyebabkan efek samping pada sistem gastrointestinal seperti kembung, mual, muntah hingga diare sehingga sebaiknya dikonsumsi bersama makanan. Metformin kerja panjang (Glumetza) juga dapat diberikan dua kali sehari sebanyak 850 mg/kali pemberian untuk meningkatkan kepatuhan berobat.<sup>103</sup>

Pemberian metformin selama enam bulan dengan dosis 1000-1500 mg/hari dapat menurunkan kadar AMH, jumlah folikel, dan volume ovarium perempuan dengan SOPK sehingga risiko terjadinya hiperstimulasi ovarium dapat dikurangi.<sup>94</sup> Hasil meta-analisis Cochrane menunjukkan bahwa pemberian metformin efektif dalam membantu tercapainya ovulasi pada perempuan SOPK (OR 3.88; 95% CI 2.25-6.69), untuk pemberian metformin dibanding plasebo (OR 4.41; 95% CI 2.37-8.22) dan pemberian metformin+klomifen sitrat dibanding klomifen sitrat saja (OR 4.4; 95% CI 1.96-9.85).<sup>92</sup> (*level of evidence IA*)

#### **5.4.2.5. Efek Samping**

Efek samping penggunaan metformin yaitu mual, muntah hingga gangguan gastrointestinal lainnya seperti kembung. Metformin dikontraindikasikan bagi pasien dengan gangguan ginjal karena berhubungan dengan kondisi asidosis laktat dan penurunan absorpsi vitamin B12.<sup>93</sup> (*level of evidence IV*)

#### **Rekomendasi**

**Berdasarkan hasil telaah Cochrane tahun 2012, pemberian metformin kombinasi dengan klomifen sitrat merupakan salah terapi yang efektif untuk membantu induksi ovulasi pada perempuan PCOS. Laju ovulasi didapatkan lebih tinggi pada kombinasi pemberian metformin dan klomifen sitrat terutama bagi perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. (Rekomendasi A)**

**DLBS3233 dapat dipertimbangkan sebagai salah satu ekstrak herbal dengan efek sensitisasi insulin yang memiliki efek samping gastrointestinal lebih kecil dibandingkan metformin. (Rekomendasi A)**

#### **5.4.3. Aromatase Inhibitor**

Pada awalnya aromatase inhibitor (AI) digunakan sebagai salah satu terapi untuk kanker payudara pada perempuan menopause. Pada tahun 2001, AI diusulkan untuk pertama kalinya sebagai obat baru untuk induksi ovulasi pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. Letrozol dan anastrozol merupakan obat golongan

AI yang digunakan untuk induksi ovulasi, namun letrozol merupakan obat yang lebih sering digunakan.<sup>104</sup> (*level of evidence IA*)

#### **5.4.3.1. Cara Kerja**

Aromatase inhibitor menekan biosintesis estrogen dengan cara menghambat proses aromatisasi androgen menjadi estrogen sehingga menurunkan respon umpan balik negatif hipotalamus-hipofisis. Kadar androgen intraovarium akan meningkat dan memicu sekresi FSH sehingga pemilihan dan pematangan folikel dominan akan terjadi. Walaupun AI memiliki efek antiestrogenik seperti klomifen sitrat, namun waktu paruh AI yang lebih pendek (45 jam) dibandingkan klomifen sitrat (2 minggu) sehingga efek negative terhadap endometrium dan serviks minimal. Aromatase inhibitor generasi ketiga yaitu letrozol telah digunakan sebagai agen induksi ovulasi pada perempuan SOPK dengan siklus anovulatoar yang resisten terhadap klomifen sitrat.<sup>93,103</sup> (*level of evidence IV*)

#### **5.4.3.2. Dosis**

Letrozol digunakan paling sering untuk induksi ovulasi yang diberikan melalui rute oral. Dosis letrozol yaitu antara 2.5-7.5 mg/hari yang diberikan selama lima hari dan dimulai di hari ke-3 pada siklus ovulasi.<sup>105</sup> Anastrozol telah diteliti sebagai obat induksi ovulasi, namun penelitian fase II menunjukkan bahwa laju ovulasi dan kehamilan pada pemberian anastrozol lebih rendah dibandingkan klomifen sitrat. Laju ovulasi pada kelompok yang diberikan anastrozol dengan dosis 1 mg/hari dan 5 mg/hari yaitu 36.7% dan 38.8% berturut-turut. Angka tersebut lebih rendah dibandingkan laju ovulasi pada kelompok yang diberikan klomifen sitrat yaitu 65%. Selain itu, laju kehamilan pada pemberian anastrozol dengan dosis 1 mg/hari dan 5 mg/hari juga lebih rendah dibandingkan pada kelompok yang diberikan klomifen sitrat (5.1%, 9.2% dan 13% berturut-turut). Anastrozol telah berhenti diproduksi karena tidak adanya efek yang menguntungkan untuk induksi ovulasi.<sup>106</sup> (*level of evidence IB*)

#### **5.4.3.3. Efek Samping dan Efektivitas**

Bukti ilmiah mengenai efek samping dan efektivitas letrozol sebagai salah satu strategi induksi ovulasi masih belum cukup kuat. Meta-analisis yang dilakukan oleh Misso dkk pada tahun 2012 yang membandingkan letrozol dan klomifen sitrat untuk

induksi ovulasi menunjukkan bahwa letrozol meningkatkan laju ovulasi per pasien dengan OR 2.90 (95%CI 1.72, 4.88),  $I^2$  1/4 0%, P , 0.000. Tidak terdapat perbedaan signifikan mengenai laju kehamilan antara letrozol dan klomifen sitrat [OR 1.53 (95% CI 0.91, 2.58),  $I^2$  1/4 50%, P 1/4 0.11], laju abortus [OR 0.66 (95% CI 0.22, 1.95),  $I^2$  1/4 0%, P 1/4 0.45], laju kelahiran hidup [OR 0.48 (95% CI 0.07, 3.55),  $I^2$  1/4 0%, P 1/4 0.48] ataupun laju kehamilan multipel [OR 2.53 (95% CI 0.53, 12.16),  $I^2$  1/4 0%, P 1/4 0.25]. Namun kesimpulan meta-analisis menyatakan bahwa studi mengenai letrozol masih dibutuhkan karena bukti ilmiah yang ada masih belum cukup kuat sehingga AI tidak direkomendasikan sebagai terapi medikamentosa lini pertama untuk induksi ovulasi.<sup>104</sup> (*level of evidence IA*).

Hingga saat ini, keamanan letrozol sebagai terapi induksi ovulasi dan efek teratogeniknya masih diperdebatkan oleh peneliti. Letrozol diduga memiliki potensi teratogenik yang dapat mengganggu fungsi fisiologis enzim aromatase jaringan sehingga meningkatkan risiko timbulnya kelainan jantung dan tulang pada bayi baru lahir. Isu ini timbul pada tahun 2005 sehingga letrozol tidak dianjurkan digunakan sebagai obat induksi ovulasi dan hanya digunakan untuk kasus kanker payudara.<sup>103</sup> (*level of evidence IV*)

### Rekomendasi

**Bukti ilmiah mengenai laju ovulasi, kehamilan, abortus, kelahiran hidup, kehamilan multipel pada pemberian letrozol belum cukup kuat. Letrozol diduga memiliki efek teratogenik yaitu meningkatkan risiko timbulnya kelainan jantung dan tulang pda bayi baru lahir sehingga letrozol tidak direkomendasikan untuk digunakan pada induksi ovulasi. (Rekomendasi A)**

#### 5.4.4. Pemberian Gonadotropin pada Pasien dengan Resistensi Klomifen Sitrat

##### 5.4.4.1 Cara Kerja

Strategi alternatif induksi ovulasi pada kasus resistensi klomifen sitrat adalah dengan terapi gonadotropin. Konsep metode induksi ovulasi dengan gonadotropin yaitu



memicu dan mempertahankan pertumbuhan folikel sesuai dengan fungsi fisiologis. Untuk dapat memicu dan mempertahankan pertumbuhan folikel, diperlukan peningkatan kadar FSH sementara. Prinsip utama induksi ovulasi dengan FSH yaitu untuk mendapatkan siklus monofolikel yang didefinisikan dengan adanya satu folikel yang berukuran  $\geq 16$  mm. Hal ini penting untuk diperhatikan saat melakukan induksi ovulasi karena terdapat risiko terjadinya hiperstimulasi ovarium.<sup>94</sup>

#### **5.4.4.2 Dosis**

Protokol konvensional pemberian gonadotropin untuk siklus anovulasi yaitu dimulai dengan dosis 150 IU setiap hari. Protokol meningkatkan risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium. Salah satu upaya untuk mengurangi terjadinya risiko ini yaitu dengan menggunakan protokol dosis rendah 50-70 IU/hari selama 7-14 hari dan dosis ditingkatkan bertahap setiap minggu hingga terjadi perkembangan folikel. Saat ini, terdapat dua pilihan regimen pada pemberian gonadotropin, yaitu step-up regimen dan step-down regimen:<sup>81,93,94</sup> (*level of evidence IV*)

1. *Step-up regimen*: Prinsip pemberian pada regimen ini adalah dengan memberikan dosis rendah FSH kemudian ditingkatkan secara perlahan untuk menentukan ambang batas dosis FSH dan menginisiasi perkembangan folikel. Evaluasi perkembangan folikel dilakukan dengan pemeriksaan ultrasonografi setelah satu minggu pemberian FSH. Jika tidak terdapat perkembangan folikel maka dosis ditingkatkan, namun jika telah ditemukan adanya perkembangan folikel maka dosis dipertahankan hingga proses seleksi folikel selesai. Dosis ini kemudian ditingkatkan setiap minggunya sebesar 37.5 IU dari dosis awal hingga didapatkan ukuran folikel dominan  $\geq 18$  mm. Regimen ini dikenal juga sebagai regimen dosis rendah jangka panjang (*chronic low dose regimen*) atau *low dose step-up*.
2. *Step-down regimes*: Pada regimen ini, FSH diberikan mulai dengan dosis 150 IU/hari dan kemudian dikurangi jika tampak adanya perkembangan folikel melalui ultrasonografi (ukuran folikel  $\geq 10$  mm). Dosis FSH kemudian diturunkan bertahap sebesar 37.5 IU/hari.

Suatu penelitian multicenter yang membandingkan pemberian gonadotropin regimen *step-up* dan *step-down* menunjukkan terdapat laju perkembangan folikel tunggal yang lebih tinggi pada regimen *step-up* dibandingkan dengan pemberian regimen *step-down*. Pemberian regimen *step-down* menunjukkan durasi pengobatan yang lebih singkat, tetapi risiko hiperstimulasi ovarium lebih tinggi dibandingkan dengan regimen *step-up*. Dengan demikian, penggunaan regimen *step-up* lebih dianjurkan karena lebih aman dan memiliki risiko kehamilan multipel yang lebih kecil dibandingkan dengan regimen *step-down*.<sup>106</sup> (**level of evidence IB**)

Laju perkembangan monofolikular (satu folikel dominan dengan diameter >16mm) pada regimen *step-up* lebih tinggi dibandingkan dengan regimen *step-down* (68.2 dan 32% berturut-turut). Perbandingan presentasi siklus dengan perkembangan satu dan dua folikel yang mencapai diameter >16mm pada regimen *step-up* dan *step-down* berbeda bermakna secara statistik (83.5 dan 55.6% berturut-turut). Pada regimen *step-down*, laju perkembangan multifolikular (minimal tiga folikel dengan diameter > 16mm) lebih tinggi dibandingkan dengan regimen *step-down* (36 dan 4.7% berturut-turut). Laju hiperstimulasi ovarium pada induksi ovulasi dengan regimen *step-down*, lebih besar dibandingkan regimen *step-up* (11% dan 2.25%).<sup>106</sup> (**level of evidence IB**)

Hasil telaah cochrane menyimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara penggunaan rekombinan FSH (rFSH) dan FSH urin terhadap laju ovulasi (OR 1.26, 95% CI 0.8-1.99) maupun laju kehamilan (OR 1.08, 95% CI 0.83-1.39). Perbandingan laju kelahiran hidup pada penggunaan *Human Menopausal Gonadotropin* (HMG) atau *Highly Purified HMG* (HP-HMG) dibandingkan dengan FSH urin juga tidak berbeda bermakna (OR 1.36, 95% CI 0.58- 3.18). Pertimbangan pemilihan jenis gonadotropin tergantung pada *cost effectiveness* dan pemilihan keputusan berdasarkan diskusi dokter dan pasien.<sup>107</sup> (**level of evidence IA**)

#### **5.4.4.3 Efek Samping**

Pemberian gonadotropin meningkatkan risiko hiperstimulasi yang berkaitan dengan risiko terjadinya kehamilan multipel. Selain itu, rute pemberian gonadotropin yang mungkin kurang nyaman bagi pasien serta biaya yang dikeluarkan lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian klomifen sitrat sehingga gonadotropin bukan

merupakan pilihan utama bagi perempuan SOPK yang akan menjalani induksi ovulasi.<sup>94,108</sup> (*level of evidence IB*)

#### **Rekomendasi**

**Gonadotropin dapat digunakan sebagai terapi alternatif lini kedua untuk induksi ovulasi bagi perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. (Rekomendasi A)**

**Tidak ada perbedaan hasil klinis yang signifikan antara penggunaan rekombinan FSH, FSH urin dan hMG. (Rekomendasi A)**

**Penelitian uji klinis dengan randomisasi menunjukkan terdapat laju perkembangan monofolikular, laju kehamilan dan laju kelahiran hidup yang lebih tinggi pada penggunaan FSH dengan regimen *step-up* serta laju perkembangan multifolikular yang lebih tinggi pada penggunaan regimen *step-down*. (Rekomendasi A)**

### **5.4.5. Pembedahan Laparoskopi Ovarium**

#### **5.4.5.1 Metode**

Terdapat dua metode pembedahan laparoskopi ovarium yakni melalui elektrokauterisasi (diatermi) dan laser. Pada pembedahan laparoskopi, ovarium ditusuk menggunakan elektrokauter atau laser di 4-10 titik dengan kedalaman 4-10 mm pada masing-masing ovarium. Secara umum, pembedahan laparoskopi ovarium berperan dalam memperbaiki gangguan mekanisme umpan balik hipofisis-ovarium. Akan tetapi mekanisme secara jelas belum diketahui secara pasti. Beberapa kemungkinan mekanisme kerja pembedahan laparoskopi ovarium diantaranya: (1) Pengrusakan folikel ovarium dan sebagian dari stroma sehingga menyebabkan penurunan sistemik kadar androgen dan inhibin yang kemudian diikuti oleh peningkatan kadar FSH dan menginisiasi pematangan folikel; (2) Adanya perbaikan aliran darah di ovarium setelah tindakan sehingga meningkatkan penghantaran gonadotropin; (3) Adanya perubahan proses inflamasi pasca operasi pada ovarium yang mengakibatkan pelepasan faktor pertumbuhan lokal seperti *Insulin-like Growth*

*Factor* (IGF-1) yang berperan dalam perkembangan folikel dan ovulasi serta memperbaiki sensitivitas insulin.<sup>94</sup> (*level of evidence III*)

Belum ada bukti mengenai metode terbaik pada tindakan ini namun telah ditemukan bahwa efektivitas akan menjadi baik jika dilakukan tusukan sebanyak 4-10 tusukan. Jika dilakukan lebih dari 10 tusukan, maka akan meningkatkan risiko terjadinya kegagalan ovarium dini.<sup>94</sup> (*level of evidence IV*)

#### **5.4.5.2 Efektivitas**

Keberhasilan laparoskopi ovarium lebih tinggi pada perempuan SOPK langsing dibandingkan dengan perempuan SOPK obesitas yang dilihat dari laju ovulasi dan kehamilan. Penjelasan mengenai hal ini yang paling mungkin yaitu karena jaringan adiposa merupakan lokasi utama penyimpanan enzim p450 yang mengkatalisasi proses konversi androstenedion dan testosteron menjadi estron dan estradiol. Laparoskopi ovarium tidak bisa memperbaiki siklus anovulasi pasca operasi karena masih terdapat sumber estrogen diluar ovarium yang mengganggu mekanisme umpan balik ovarium-hipofisis.<sup>109</sup>

Hasil meta-analisis Cochrane tahun 2012 yang membandingkan laju kelahiran hidup antara pembedahan laparoskopi ovarium dan terapi medikamentosa lain (klomifen sitrat+tamoksifen, gonadotropin dan inhibitor aromatase) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna: (1) klomifen sitrat+tamoksifen (OR 0.81; 95% CI 0.42-1.53); (2) gonadotropin (OR 0.97; 95% CI 0.59-1.59); (3) aromatase inhibitors (OR 0.84; 95% CI 0.54-1.3). Selain itu, terdapat bukti ilmiah adanya laju kelahiran hidup yang lebih rendah pada pembedahan laparoskopi ovarium dibandingkan dengan pemberian klomifen sitrat+metformin (OR 0.44; 95% CI 0.24-0.82).<sup>88</sup> (*level of evidence IA*)

Berdasarkan hasil penelitian Hasyim dkk pada tahun 2014, didapatkan beberapa faktor yang dapat meramalkan keberhasilan pembedahan laparoskopi ovarium pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. Keberhasilan akan lebih rendah pada perempuan SOPK obesitas (IMT >25 kg/m<sup>2</sup>), lama infertilitas (>3 tahun),

kadar LH basal rendah (<10 IU/L), hiperandrogenisme biokimiawi (kadar testosteron  $\geq 4.5$  nmol/L, indeks androgen bebas >15), dan kadar AMH >7.7 ng/mL.<sup>109</sup> (*level of evidence IA*)

Selain untuk pasien SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat, laparoskopi ovarium juga direkomendasikan kepada pasien dengan hipersekresi LH menetap, perempuan SOPK yang memerlukan penilaian pada pelvis atau pada pasien yang tinggalnya jauh dari rumah sakit sehingga evaluasi intensif selama pemberian gonadotropin sulit dilakukan.<sup>110</sup>

#### **5.4.5.3 Efek Samping**

Pembedahan laparoskopi ovarium telah diakui sebagai baku emas terapi lini kedua pada pasien SOPK yang tetap mengalami siklus anovulasi dan resisten terhadap klomifen sitrat. Tindakan ini memiliki efikasi yang hampir sama dengan pemberian gonadotropin pada kasus resisten terhadap klomifen sitrat, namun risiko terjadinya hiperstimulasi ovarium dan kehamilan multipel lebih rendah.<sup>80</sup> (*level of evidence IV*)

Komplikasi jangka pendek dari pembedahan laparoskopi ovarium jarang terjadi. Dari 778 pasien yang menjalani pembedahan, perdarahan dilaporkan terjadi pada dua pasien sehingga membutuhkan laparotomi dan perforasi usus dilaporkan terjadi pada satu pasien. Komplikasi jangka panjang yang dapat terjadi yaitu perlekatan dan kegagalan ovarium dini.<sup>94</sup> (*level of evidence IV*)

### **Rekomendasi**

**Tidak terdapat perbedaan signifikan antara pembedahan laparoskopi ovarium dan terapi medikamentosa lainnya untuk induksi ovulasi terhadap laju kelahiran hidup, kehamilan, keguguran atau sindrom hiperstimulasi ovarium namun terdapat penurunan risiko terjadinya kehamilan multipel. (Rekomendasi A)**

#### **5.5.6. Penanganan Kehamilan pada Pasien SOPK**

Terdapat bukti bahwa SOPK memberikan efek negatif pada perempuan hamil. Kondisi kehamilan akan memicu keadaan resistensi insulin yang dapat berkembang menjadi toleransi glukosa terganggu atau diabetes gestasional. Resistensi insulin akan

menyebabkan terjadinya kondisi hiperinsulinemia yang dapat dikaitkan dengan preeklamsia. Sebesar 25-70% perempuan SOPK yang hamil mengalami resistensi insulin dan akan berisiko terjadi diabetes gestasional. Selain itu, 'hipotesis Barker' mengatakan bahwa terjadi pemrograman janin *in utero* dimana lingkungan endokrin (hiperinsulinemia) dan nutrisi janin dapat mempengaruhi regulasi sistem tubuh terhadap berat badan, asupan makanan dan metabolisme di kemudian hari.<sup>111</sup>

Kehamilan pada SOPK meningkatkan risiko terjadinya komplikasi serius baik bagi ibu maupun janin. Dari sebuah hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Boomsma dkk pada tahun 2006 dilaporkan bahwa perempuan dengan SOPK berisiko lebih tinggi menderita diabetes gestasional (OR 2.94; 95% CI 1.70-5.08), hipertensi dalam kehamilan (OR 3.67; 95% CI 1.98-6.81), preeklamsia (OR 3.47; 95% CI 1.95-6.17) dan kelahiran prematur (OR 1.75; 95% CI 1.16-2.62). Bayi-bayi yang dilahirkan juga memiliki risiko lebih tinggi untuk dirawat di unit perawatan intensif neonatus (OR 2.31; 95% CI 1.25-4.26) dan mortalitas perinatal yang lebih tinggi (OR 3.07; 95% CI 1.03-9.21).<sup>111</sup> (*level of evidence IA*)

Penelitian yang dilakukan oleh Mikola dkk tahun 2001 menunjukkan bahwa indeks massa tubuh  $>25 \text{ kg/m}^2$  merupakan prediktor utama terhadap risiko diabetes gestasional (OR 5.1; 95% CI 3.2-8.3), sedangkan SOPK tetap sebagai prediktor independen lainnya (OR 1.9; 95% CI 1.0-3.5). Namun, pada penelitian ini, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara SOPK dan risiko preeklamsia. Perempuan SOPK yang hamil memiliki risiko lebih tinggi untuk mengakhiri kehamilan dengan operasi sesar. Pada penelitian ini didapatkan bahwa laju operasi sesar pada perempuan hamil dengan SOPK lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (OR 2.1; 95% CI 1.4-3.4).<sup>112</sup> (*level of evidence III*)

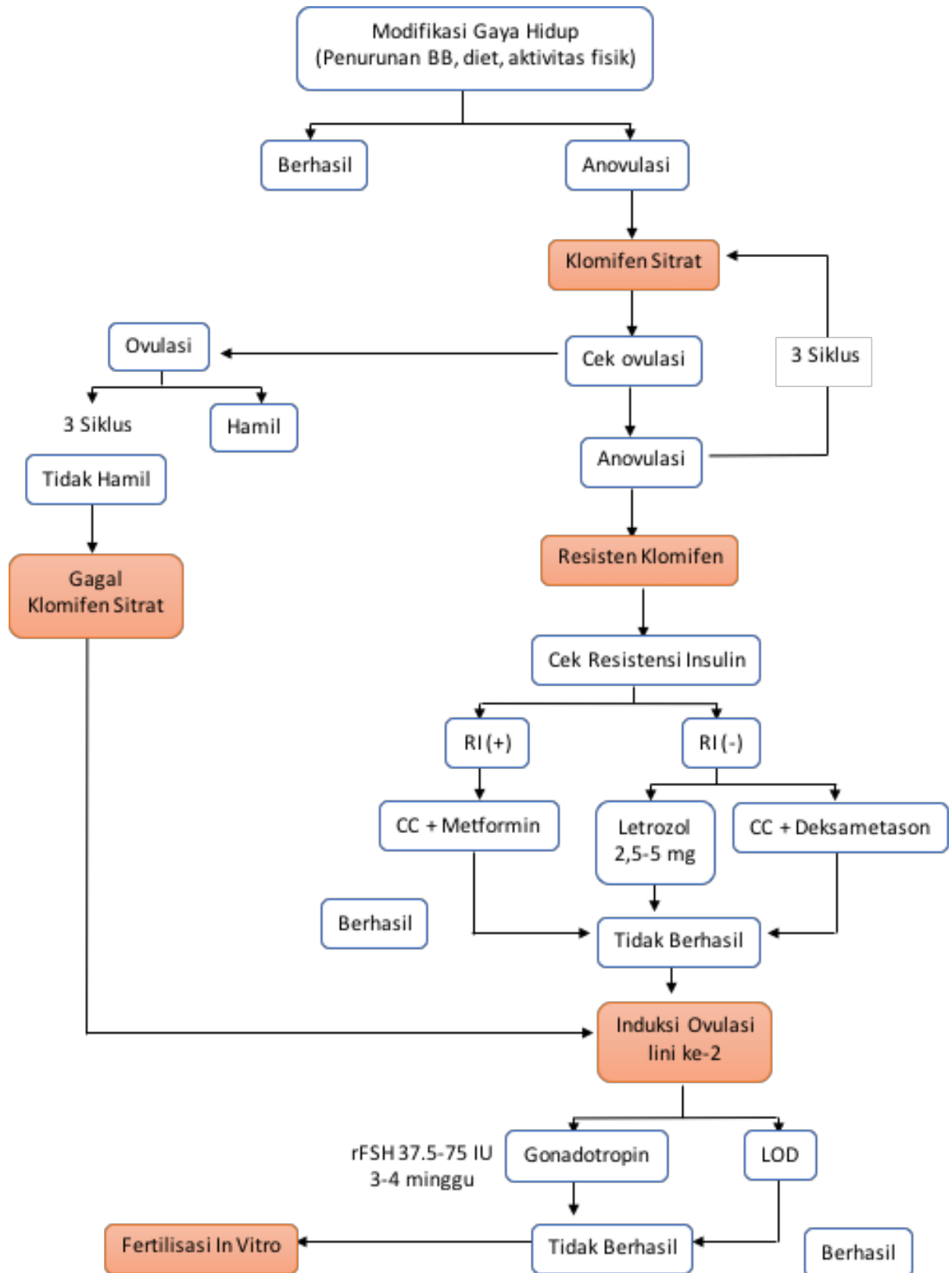
Dari hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Feng dkk tahun 2015 mengenai lanjutan pemberian metformin pada perempuan SOPK yang hamil didapatkan bahwa pemberian metformin dapat menurunkan risiko terjadinya abortus spontan (RR 0.32; 95% 0.19-0.56). Laju kelahiran prematur juga menurun dengan lanjutan pemberian metformin selama kehamilan dengan RR 0.40 (95% CI 0.18-0.91).<sup>113</sup> (*level of evidence IA*)

Pada ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional, metformin dapat diberikan dengan dosis antara 500-2500 mg/hari yang terbagi dalam 2 hingga 3 kali pemberian. Penggunaan metformin pada perempuan hamil dikategorikan sebagai kategori B yang berarti studi pada reproduksi hewan percobaan tidak memperlihatkan adanya risiko terhadap janin tetapi belum ada studi terkontrol yang diperoleh dari perempuan hamil. Dari beberapa studi efek samping penggunaan metformin pada perempuan hamil masih diperdebatkan karena metformin dapat menembus sawar plasenta sehingga mungkin dapat berpengaruh terhadap ibu maupun janin.<sup>89,94,111</sup>

### **Rekomendasi**

**Pemberian metformin dengan dosis 500-2500 mg/hari yang terbagi dalam 2 hingga 3 kali pemberian dapat dilanjutkan pada kehamilan untuk mengurangi risiko diabetes gestasional dan abortus spontan. (Rekomendasi A)**

## ALGORITMA PENANGANAN INFERTILITAS DENGAN SOPK





## DAFTAR PUSTAKA

1. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic ovary syndrome. *Endocrin Metab Clin* 2014;43(1):123-47.
2. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol* 2013;6(1):1-13.
3. Michelmore K, Balen A, Dunger D, Vessey M. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol Oxf*; 1999;51:779–86.
4. Diamanti-Kandarakis E, Economou F. Stress in women: metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2006;1083:54-62.
5. Knochenhauer E, Key T, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots L, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-82.
6. Sumapraja K, Pangastuti N. Profile of Polycystic Ovarian Syndrome Patients in Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital Jakarta March 2009 - March 2010. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;35(1).
7. Marshall J, Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? *Fertil Steril* 2012;97(1):18-22.
8. Norman R, Dewailly D, Legro R, Hickey T. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370:685-97.
9. Escobard-Morreale H, LuquedRamirez M, Millan J. The molecular genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005;26(2):251-82.
10. Franks S, Berga S. Does PCOS have developmental origins? *Fertil Steril* 2012;2012(97):2-6.
11. 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.
12. Baillargeon J-P. Insulin Action in Polycystic Ovary Syndrome: In Vivo and In Vitro. In: Azziz R, editor. *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. Springer 2007:43-68.
13. Glintborg D, Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010;26(4):281-96.
14. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;22(2):261-74.
15. Rojas J, Chavez M, Olivar L, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiological Labyrinth. *Intl J Reprod Med* 2014;2014(1):1-17.
16. Escobar-Morreale H, San Millan J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(7):266-72.
17. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(5):685-706.

18. 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.
19. Petersen A, Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98(4):1154-62.
20. Ruan X, Dai Y. Study on chronic low-grade inflammation and influential factors of polycystic ovary syndrome. *Med Princ Pract* 2009;18(2):118-22.
21. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical hypotheses* 2012;79(1):104-12.
22. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 2016;106(1).
23. Guastella E, Longo R, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil steril* 2010;94(6).
24. Fauser, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil steril* 2012;97(1).
25. Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil steril* 2009;91(2):456-88.
27. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: Investigations and management. *Best Prac Res CL OB* 2016:1-21.
28. Wiweko, et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. *J assist reprod genet* 2014.
29. Pellat L, Hanna L, Brincat M. Granulosa cell production of anti-mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):240-5.
30. Karimah P, Hestiantoro A. in preparation for publication.
31. Dewailly D, Hieronimus S, Mirakian P, Hugues J. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *ANN ENDOCRINOL-PARIS* 2010;71:8-13.
32. Martins W, et al. Agreement among insulin sensitivity indexes on the diagnosis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome and ovulatory women. *EUR J OBSTET GYN R B* 2007;133:203-7.
33. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr Metab* 2010;7:26.
34. Muharam, Kadarusman Y. Mengetahui Nisbah Gula Darah Puasa/Insulin Puasa pada Ovarium Polikistik. *Indones J Obstet Gynecol* 2001;25(2):109-19.
35. Witchel S, Roumimper H, Oberfield S. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2016;45:329 - 44.
36. Carmina E, Oberfield S, Lobo R. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:201.
37. Hestiantoro A, Natadisastra RM, Sumapraja K, et al. Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK). *Best Practices On Imperial (Infertility, Menopause, PCOS, Endometriosis, Recurrent Miscarriage, In vitro fertilization, Adolescent gynecology, Abnormal uterine bleeding)*2012:55.

38. Kowalik A, Rachon D. Dietary interventions in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery* 2014;1:14–9.
39. Hestiantoro A, Wiweko B, Maidarti M, Fernando D, Puspita C. Sindrom Ovarium Polikistik. *PEACE : Current Updates on Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis, Adenomyosis*: Sagung Seto; 2014:1-52.
40. In: Jean-Hailes-for-Women’s-Health, ed. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2015.
41. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikis I. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: lifestyle interventions, medications and surgery. *Front horm res* 2013;40:128-41.
42. Moran L, Pasquali R, Teede H, Hoeger K, Norman R. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome : a position statement of the androgen excess and polycystic ovary syndrome society. *Fertil Steril* 2009;92:1966-82.
43. American Diabetes Association (ADA): Nutrition recommendations and intervention for diabetes (a position statement). *Diabetes Care* 2007;30:S48–65.
44. Foster-Powell, Miller B. International tables of glycemic index. *Am J Clin Nutr* 1995;62(4):871-90.
45. Barr S, Reeves S, Sharp K, Jeanes Y. An Isocaloric Low Glycemic Index Diet Improves Insulin Sensitivity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. . *J Acad Nutr Diet* 2013;113(11):1523-31.
46. Bizzarri M, Carlomagno, G,. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1896-903.
47. Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy R. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:762-73.
48. Riccardi G, Rivellese A. Dietary treatment of the metabolic syndrome--the optimal diet. *Br J Nutr* 2000;83(Suppl 1):S143-8.
49. Vessby B. Dietary fat, fatty acid composition in plasma and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2003;14(1):15-9.
50. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia* 2001;44(3):312-9.
51. Mohammadi E, Rafrat M. Benefits of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Serum Paraoxonase 1 Activity and Lipids Ratios in Polycystic Ovary Syndrome. *Health Promotion Perspectives* 2012;2(2):197-204
52. Forouhi N, Shab-Bidar S, Djafarian K. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr Sci & Diet* 2015;1(3):165-70.
53. Piraloo Z, Forouhari S, Ghaemi S, et al. The Effect of High Fiber Diet on Sex Hormones in Early Pubertal Obese Girls; a Randomized Crossover Clinical Trial. *International Electronic Journal of Medicine (IEJM)* 2014;3(1):3-11.
54. Katcher H, Kunselman A, Dmitrovic R, Demers L, et al. Comparison of hormonal and metabolic markers after a high-fat, Western meal versus a low-fat, high-fiber meal in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009 91(4):1175–82.

55. Nowak D, Snyder D, Brown A, Demark-Wahnefreid W. The Effect of Flaxseed Supplementation on Hormonal Levels Associated with Polycystic Ovarian Syndrome: A Case Study. *Curr Top Nutraceutical Res* 2007 5(4):177–81.
56. Rebecca L, Thomson, Spedding S, Buckley J. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2012;77:343–50.
57. Firouzabadi R, Aflatoonian A, Modarresi S, Sekhavat L, Taheri S. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2012;18 85-8.
58. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian J. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. *Steroids* 1999;64(6):43-5.
59. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;48(2):142-7.
60. He C, Lin Z, Robb S, Ezeamama A. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2015;7:4555-77.
61. Holick M. Sunlight and Vitamin D for Bone Health and Prevention for Autoimmune Diseases, Cancer and Cardiovascular Disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1678-88.
62. Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004;79:362-71.
63. Lehmann U, Hirche F, Stangl G, Hinz K, Westphal S, Dierkes J. Bioavailability of Vitamin D2 and D3 in Healthy Volunteers, a Randomized Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;98(11):4339-45.
64. Haskell W, et al. American College of Sports Medicine, American Heart Association: Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081.
65. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* 2008;23(3):642–50.
66. Moran L, Hutchison S, Norman R, Teede H. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Library* 2011;7.
67. WHO. Family Planning A Global Handbook for Providers-Evidence-Based Guidance Developed. 2011.
68. HIFERI, POGI. Konsensus Tatalaksana Pendarahan Uterus Abnormal Karena Kontrasepsi:14-5.
69. Saifuddin A. Konseling dan Persetujuan Tindakan Medis. *Buku panduan praktis pelayanan kontrasepsi* 2010;2:U1-U7.
70. Yildiz B. Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1295– 305.
71. Legro R, Silvia A, Arslanian, David A, Ehrmann, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013.
72. Costello M, Shrestha B, Eden J, Johnson N, Moran L. Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes,

cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2007.

73. HIFERI. Konsensus Tatalaksana Nyeri Haid pada Endometriosis 2013:21.
74. Ndefo U, Eaton A, Green M. Polycystic Ovary Syndrome A Review of Treatment Options With a Focus on Pharmacological Approaches. *P T* 2013;38(6).
75. Ozdemir S, Gorkemli H, Gezginc K, Ozdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2008;103:44–9.
76. Madsen G, Zakar T, Ku C, Sanborn B, Smith R, Mesiano S. Prostaglandins differentially modulate progesterone receptor-A and -B expression in human myometrial cells: evidence for prostaglandin-induced functional progesterone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1010-3.
77. Fleming R, McQueen D, Yates R, Coutts J. Spontaneous follicular and luteal function in infertile women with oligomenorrhoea: role of luteinizing hormone. *Clin Endocrinol* 1995;43:735-9.
78. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11:277-91.
79. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2009;4.
80. Alchami A, O'Donovan O, Davies M. PCOS: diagnosis and management of related infertility. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine* 2015;25(10):279-82.
81. Costello M, Ledger W. Evidence-based lifestyle and pharmacological management of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Women's Health* 2012;8(3):277-90.
82. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? a mini-review. *Hum Reprod* 2005;20(8):2043-51.
83. Webber L, Stubbs S, Stark J, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 2003;27:1017–21.
84. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004;10:107–17.
85. Hestiantoro A, Negoro Y, Afrita Y, Wiweko B, Sumapraja K, Natadisastra R. Anti--Mullerian hormone as a predictor of polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate. in preparation for publication.
86. Imani B, Eijkemans M, te-Velde E, Habbema J, Fauser B. A normogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91–7.
87. Misso M, Teede H, Hart R, et al. Status of clomiphene citrate and metformin for infertility in PCOS. *Trends Endocrin Met* 2012;23(10):533-43.
88. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;9.
89. Dunaif A. Drug Insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008;4(5):272-83.

90. Lashen H. Review: Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* 2010;1(3):117-28.
91. Gruijters M, Visser J, Durlinger A, Themmen A. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:85-90.
92. Tang T, Norman R, Balen A, Lord J. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;2.
93. Messinis I. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20(10):2688-97.
94. Thessaloniki, ESHRE/ASRM, Sponsored-PCOS-Consensus-Workshop-Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505–22.
95. Pasquali R, Gambineri A. Insulin-sensitizing agents in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;154:763-75.
96. Caprio F, D'Eufemia M, Trotta C, et al. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *J Ovarian Res* 2015;8(37).
97. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of Myo-Inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:509-14.
98. Tjandrawinata R, Suastika K, Nugrahini N, Sawarwasti R, Dwipayana R. DLBS3233, a novel bioactive fraction of *Lagerstroemia speciosa* and *Cinnamomum burmanii*, in the management of Type 2 Diabetes. . in preparation for publication.
99. Nailufar F. DLBS3233 increases glucose uptake by mediating upregulation of PPAR-gamma and PPAR-delta expression. *Biomed and Prev Nutr* 2011;2011:71-8.
100. Tjandrawinata R, Suastika K, Nofiamy D. DLBS3233 extract, a novel insulin sensitizer with negligible risk of hypoglycemia: A phase-I study. *Int J Diabetes & Metab* 2012;21:13-20.
101. Susanto C, Wiweko B. Efek metformin dan DLBS3233 terhadap kadar anti-mullerian hormon pada wanita sindrom ovarium polikistik: Uji klinis acak tersamar ganda. in preparation for publication.
102. Nestler J, Stovall D, Akhter N, Luorno M, Jakubowicz D. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77(2):209-15.
103. Misso M, Wong J, Teede H, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. . *Hum Reprod Update* 2012;18(3):301-12.
104. Pritts E. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. . *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:289–94
105. Tredway D, Schertz J, Bock D, Hemsey G, Diamond M. Anastrozole vs. clomiphene citrate in infertile women with ovulatory dysfunction: a phase II, randomized, dose-finding study. . *Fertil Steril* 2011;95(5):1720-4.
106. Christin-Maitre S, Hugues J. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18(8):1626-31.
107. Weiss N, et al. Gonadotrophins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015:9.

108. Dungan J. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Yearbook of Obstetrics, Gynecology and Women's Health* 2012;2012:233-4.
109. Hashim A. Predictors of success of laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome: an evidence-based approach. *Arch Gynecol Obstet* 2014;291(1):11-8.
110. Misso M, Costello M, Garrubba M, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;19(1):2-11.
111. Boomsma C, Eijkemans M, Hughes E, Visser G, Fauser B, Macklon N. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):673-83.
112. Mikola M. Obstetric outcome in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001;16(2):226-9.
113. Feng L, Lin X, Wan Z, Hu D, Du Y. Efficacy of metformin on pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(11):833-9.