

**PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN
ANASTROZOLE TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM
DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA
KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

***THE CLOMIPHENE CITRATE DELIVERY WITH ANASTROZOLE ON
DEVELOPMENT OF OVARIAN FOLICLE AND ENDOMETRIAL
THICKNESS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME***

YASHINTA SAMPELILING



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

TESIS

PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN ANASTROZOLE
TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM DAN
KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA KASUS
SINDROM OVARIUM POLIKISTIK

Disusun dan diajukan oleh :

YASHINTA SAMPELILING

Nomor Pokok : C105214105

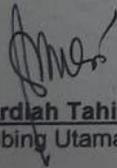
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 14 November 2019

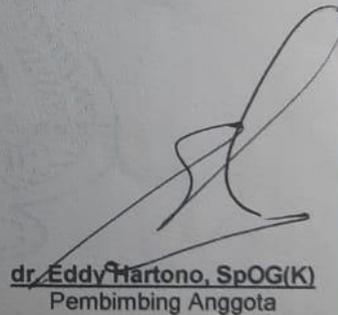
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI

KOMISI PENASEHAT



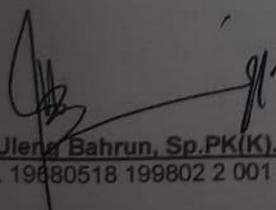
Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, SpOG(K)
Pembimbing Utama



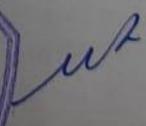
dr. Eddy Hartono, SpOG(K)
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Dekan
Wakil Dekan Bidang Akademik,
Riset dan Inovasi



dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Yashinta Sampeliling

Nomor Pokok : C105214105

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 November 2019

Yang menyatakan,



Yashinta Sampeliling

**PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN
ANASTROZOLE TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM
DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA
KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**

***THE CLOMIPHENE CITRATE DELIVERY WITH ANASTROZOLE ON
DEVELOPMENT OF OVARIAN FOLICLE AND ENDOMETRIAL
THICKNESS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME***

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis dan mencapai sebutan
Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Disusun oleh

YASHINTA SAMPELILING

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

TESIS

PERBANDINGAN PEMBERIAN KLOMIFEN SITRAT DENGAN ANASTROZOLE
TERHADAP PERKEMBANGAN FOLIKEL OVARIUM DAN
KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA
KASUS SINDROM OVARIUM POLIKISTIK

Disusun dan diajukan oleh

YASHINTA SAMPELILING

Nomor Induk : C105214105

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

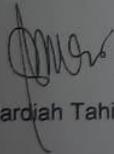
Pada tanggal 14 November 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

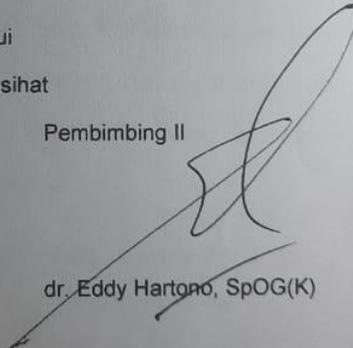
Komisi Penasihat

Pembimbing I



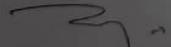
Dr. dr. A. Mardiah Tahir, SpOG(K)

Pembimbing II



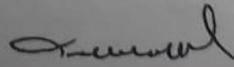
dr. Eddy Hartono, SpOG(K)

Ketua Program Studi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Deviana S. Riu, SpOG(K)

Kepala Departemen
Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K)

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Yashinta Sampeliling

Nomor Pokok : C105214105

Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 14 November 2019

Yang menyatakan,

Yashinta Sampeliling

PRAKATA

Dengan memanjatkan Puji syukur ke khadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat, karunia dan perlindungan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian klomifen sitrat dengan anastrozole terhadap diameter folikel dan ketebalan endometrium pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penanganan sindrom ini dan sebagai bahan penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. A. Mardiah Tahir, SpOG(K)** sebagai pembimbing I dan **dr. Eddy Hartono, SpOG(K)** sebagai pembimbing II dan sebagai pembimbing statistik **dr. Muh. Firdaus Kasim, M.Sc** atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan dan **dr. Josephine L.T, SpOG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K)**, Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana S. Riu, SpOG(K)**, Sekretaris Program Studi **Dr. dr. Nugraha UP, SpOG(K)**, **Prof. dr. John Rambulangi, SpOG(K)**, **Prof.Dr.dr.Nusratuddin Abdullah,Sp.OG(K),MARS**, **Dr. dr. Samrichard Rambulangi, SpOG**, **dr. Darma Syanty, SpOG(K)** dan seluruh staf pengajar beserta pegawai yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasihat akademik **dr. Susiawaty, SpOG(K),M.Kes** yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan Staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Terima kasih yang tulus kepada orang tua saya **J.T. Sampeliling, Johana Bida Kalua**, saudara saya **Alexander Sampeliling,SE, MM**,

Hendrina Sampeliling,ST, Jemmy Sampeliling,ST yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar,14 November 2019

Yashinta Sampeliling

ABSTRAK

YASHINTA SAMPELILING. Perbandingan pemberian klomifen sitrat dengan anastrozole terhadap perkembangan folikel ovarium dan ketebalan endometrium pada kasus sindrom ovarium polikistik (dibimbing oleh Mardiah Tahir, Eddy Hartono, Firdaus Kasim).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek klomifen sitrate dengan anastrozole terhadap diameter folikel dan ketebalan endometrium pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik. Penelitian ini menggunakan metode prospective randomised controlled trial yang dilakukan di praktek dokter obgin di Makassar. Kelompok penelitian terdiri dari 14 pasien yang diberikan klomifen sitrat 50mg dan 14 pasien diberikan anastrozole 1mg masing-masing pada hari ke-3 haid selama 5 hari. Diameter folikel dan ketebalan endometrium diukur dengan USG transvaginal pada hari ke-12 haid. Rerata diameter folikel pada kelompok klomifen sitrat ($13,35 \pm 4,72$ mm) lebih besar dibandingkan anastrozole ($10,92 \pm 4,29$ mm). Sebaliknya, endometrium lebih tebal terdapat pada kelompok anastrozole ($8,51 \pm 1,88$ mm) dibandingkan klomifen sitrat ($7,49 \pm 2,09$ mm). Tidak terdapat perbedaan bermakna rerata diameter folikel dan ketebalan endometrium (semua $p > 0,05$) antara kedua kelompok penelitian. Klomifen sitrat memiliki efek yang lebih baik terhadap diameter folikel sedangkan anastrozole terhadap endometrium yang lebih tebal.

Kata kunci : klomifen sitrat, anastrozole, diameter folikel, ketebalan endometrium, SOPK

ABSTRACT

YASHINTA SAMPELILING. The Clomiphene Citrate Delivery with Anastrozole on Development of Ovarium Follicle and Endometrium Thickness in Polycystic Ovar Syndrome Case (Supervised by Mardiah Tahir, Eddy Hartono, Firdaus Kasim).

The research aimed to compare the Clomiphene Citrate effect with the anastrozole on the follicle diameter and endometrium thickness in the patients with the polycystic ovary Syndrome.

The research used the prospective randomized controlled trial method which was conducted in the obstetric and gynecologic practitioners in Makassar. The research group comprised 14 patients given 50 mg Clomiphene Citrate and 14 patients given 1 mg anastrozole each of whom was given on the third day of menstruation for 5 days. The follicle diameter and endometrium thickness were measured using the transvaginal USG on the twelfth day on the menstruation.

The research result indicated that the follicle diameter means in the clomiphene citrate group (13.54 ± 4.72 mm) is greater than the anastrozole (10.92 ± 4.29 mm). On the other hand, the endometrium is thicker in the anastrozole group (8.52 ± 1.88 mm) than the clomiphene citrate group (7.49 ± 2.09 mm). There is no significant difference of the follicle diameter means and endometrium thickness (all $p > 0.005$) between both research groups. The clomiphene citrate has the better effect on the follicle diameter than the anastrozole on the thicker endometrium.

Keywords: clomiphene citrate, anastrozole, follicular diameter, endometrial thickness, PCOS

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	4

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan	52
	B. Saran	52
DAFTAR PUSTAKA		54
LAMPIRAN		60
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK		69
DATA PENELITIAN		70

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Kelompok gen pada SOPK	9
2	Cara mengeksklusi kelainan androgen selain SOPK	11
3	Karakteristik sampel penelitian	40
4	Perbandingan diameter folikel pada pemberian klomifen sitrat dan anastrozole pada pasien SOPK	41
5	Perbandingan perkembangan diameter folikel antara pemberian klomifen sitrat dan anastrozole pada SOPK	42
6	Perbandingan ketebalan endometrium pada pemberian klomifen sitrat dengan anastrozole pada pasien SOPK	42
7	Perbandingan ketebalan endometrium antara pemberian klomifen sitrat dengan anastrozole pada pasien SOPK	43
8	Selisih perkembangan diameter folikel dan ketebalan endometrium antara klomifen sitrat dan anastrozole pada SOPK	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Mekanisme patogenesis sindrom ovarium polikistik (Hestiantoro dkk, 2014)	8
2	Patofisiologi Sindrom Ovarium Polikistik (Dumesic et al., 2015)	12
3	Struktur klomifen sitrat (Fritz and Speroff, 2011)	20
4	Mekanisme pemberian klomifen sitrat untuk induksi ovulasi (Fritz and Speroff, 2011)	22
5	Struktur aromatase inhibitor anastrozole dan letrozole (Fritza and Speroff, 2011)	25
6	Inhibisi aromatisasi yang menurunkan produksi estrogen di darah	27
7	Kerangka teori	30
8	Kerangka konsep	31
9	Alur penelitian	38

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	60
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	63
3	Formulir penelitian	66
4	Rekomendasi persetujuan etik	69
5	Data primer penelitian	70

DAFTAR ARTI LAMBANG/SINGKATAN

Lambang/singkatan Arti dan keterangan

AI	Aromatase inhibitor
AMH	Anti Mullerian hormone
AR	Androgen receptor
AZ	Anastrozole
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
CC	Clomiphene citrate
CVD	Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
E2	Estradiol
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
FBN	Fibrillin
FSH	Follicle-stimulating hormone
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
hCG	Human chorionogenic gonadotropin
IGF	Insulin-like growth factor
IGT	Impaired Glucose Tolerance
IMT	Indeks massa tubuh
IRS	Insulin receptor substrate
LH	Luteinizing hormone
LTZ	Letrozole
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
NIH	National Institutes of Health
OHP	Hydroxyprogesterone
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PON	Paraoxonase
RCT	Randomized control trial
SERM	Selective estrogen receptor modulator

SHBG	Sex-hormone binding globulin
SOPK	Sindrom ovarium polikistik
TSH	Tyroid stimulating hormone
TSHS	Tyroid stimulating hormone sensitiv
TVS	Transvaginal sonography
USG	Ultrasonografi

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) terjadi pada sekitar 15%-20% wanita usia produktif menurut *European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)* dan *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* dan 50%-70% disebabkan oleh resistensi insulin (Sirmans and Pate, 2013). Sindrom Ovarium Polikistik ditandai dengan anovulasi kronis dengan bukti biokimia dan/atau klinis androgen yang berlebihan dan tanpa penyakit lainnya dari kelenjar adrenal, tiroid atau pituitari dalam manifestasi yang serupa. Manifestasi klinis Sindrom Ovarium Polikistik termasuk disfungsi menstruasi, hirsutisme, jerawat, alopecia, obesitas, infertilitas, meningkatnya libido, dan tingginya tingkat keguguran. Kelainan endokrin dari Sindrom Ovarium Polikistik meliputi konsentrasi tinggi serum androgen, peningkatan konsentrasi *luteinizing hormone (LH)*, kadar *follicle stimulating hormone (FSH)* normal atau rendah, peningkatan rasio LH/FSH, dan hiperinsulinemia. Akan tetapi, etiologi Sindrom Ovarium Polikistik sampai saat ini tidak jelas. Hipotesis tentang patogenesis Sindrom Ovarium Polikistik termasuk kelainan sentral utama pada aksis hipotalamus/hipofisis, kelainan utama ovarium steroidogenesis, dan resistensi insulin (Diamanti-Kandarakis, 2012).

Klomifen sitrat telah menjadi terapi oral andalan untuk induksi ovulasi pada pasien Sindrom Ovarium Polikistik selama 40 tahun terakhir, namun penggunaannya sering dikaitkan dengan kejadian kehamilan kembar dan hiperstimulasi ovarium sehingga *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* merekomendasikan penggunaan metformin sebagai terapi tambahan untuk mencegah hiperstimulasi ovarium (Legro et al., 2013; Orio, 2014). Selain itu, waktu paruh yang panjang sekitar 12 hari dapat menyebabkan efek antiestrogenik perifer yang tidak diinginkan seperti penurunan ketebalan endometrium dan perubahan serviks lendir meskipun signifikansi klinis temuan ini masih diperdebatkan (Dickey, 2015). Baru-baru ini, inhibitor aromatase telah diperkenalkan sebagai pilihan baru untuk induksi ovulasi yang mungkin menghindari efek negatif karena waktu paruh yang lebih pendek dan mekanisme kerja yang berbeda dari klomifen sitrat (Sekhon, 2015).

Saat ini terdapat tiga jenis inhibitor aromatase generasi ketiga yang tersedia untuk pengobatan kanker payudara dengan reseptor estrogen positif: letrozole (Femara), anastrozole (Arimidex), dan exemestane (Aromasin). Beberapa penelitian menunjukkan anastrozole sebagai agen alternatif terapi induksi ovulasi (Sekhon, 2015). Dosis ideal untuk anastrozole untuk tujuan induksi kehamilan belum ditentukan meskipun dosis 1, 5, dan 10 mg setiap hari selama 5 hari banyak digunakan pada beberapa penelitian (Tredway, 2011). Penelitian yang membandingkan efektifitas keberhasilan

induksi ovulasi antara klomifen sitrat dengan anastrozole belum banyak dilakukan di Indonesia khususnya di Makassar sehingga belum banyak diketahui regimen yang memberikan efek terapi yang lebih baik terhadap wanita Indonesia dengan Sindrom Ovarium Polikistik.

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk membandingkan efektifitas kedua regimen di atas terhadap perkembangan folikel ovarium dan ketebalan endometrium pada wanita Indonesia dengan Sindrom Ovarium Polikistik.

B. RUMUSAN MASALAH

Apakah terdapat perbedaan efektifitas regimen antara klomifen sitrat dan anastrozole terhadap keberhasilan perkembangan folikel ovarium dan ketebalan endometrium pada pasien sindrom ovarium polikistik?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. Tujuan Umum

Membandingkan efek terapi antara klomifen sitrat dan anastrozole terhadap keberhasilan perkembangan folikel ovarium dan ketebalan endometrium pada pasien sindrom ovarium polikistik.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur diameter folikel dan ketebalan endometrium sebelum dan setelah pemberian klomifen sitrat pada pasien SOPK.

- b. Mengukur diameter folikel dan ketebalan endometrium sebelum dan setelah pemberian anastrozole pada pasien SOPK.
- c. Membandingkan diameter folikel dan ketebalan endometrium sebelum dan setelah pemberian klomifen sitrat dengan anastrozole pada pasien SOPK .

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Memberikan informasi ilmiah tentang efektifitas pemberian terapi klomifen sitrat dan anastrozole terhadap diameter folikel pada pasien sindrom ovarium polikistik.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang efektifitas pemberian terapi klomifen sitrat dan anastrozole terhadap ketebalan endometrium pada pasien sindrom ovarium polikistik.
3. Menjadi data dasar klinis untuk pemberian selanjutnya tentang terapi klomifen sitrat dan anastrozole terhadap keberhasilan induksi ovulasi pada pasien sindrom ovarium polikistik.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. SINDROM OVARIUM POLIKISTIK (SOPK)

1. DEFENISI

Polycystic ovary syndrome (PCOS) atau sindrom ovarium polikistik (SOPK) merupakan kelainan yang ditandai oleh hiperandrogenisme, disfungsi ovulasi dan ciri morfologi polikistik ovarium. Sindrom ini paling banyak diperdebatkan dan menimbulkan kontroversi dalam bidang ginekologi endokrinologi dan reproduksi. Sampai saat ini belum ada definisi Sindrom Ovarium Polikistik yang diterima secara internasional dan belum ada kriteria diagnosis yang baku. Namun, *National Institutes of Health* (NIH) mendefinisikan kriteria diagnostik sindrom ovarium polikistik yaitu hiperandrogenisme dan disfungsi ovarium. Sindrom Ovarium Polikistik terjadi pada 6-10% wanita usia reproduksi dan gejalanya sangat beragam. Hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologi sering didapatkan dalam batas normal sehingga menimbulkan kesulitan dalam menentukan suatu batasan yang dapat diterima secara umum. Sindrom ovarium polikistik secara klasik digambarkan dengan adanya anovulasi kronik (80%), menstruasi yang tidak

teratur (80%) dan hiperandrogen yang dapat disertai dengan hirsutisme (60%), jerawat (30%), seborrhea dan obesitas (40%) (McCartney, 2016).

Gambaran klinis dan patologis dari sindrom ovarium polikistik atau mikropolikistik pertama kali dideskripsikan oleh Antonio Vallisneri pada tahun 1721. Sindrom ini sendiri diperkenalkan jauh setelah itu oleh Stein dan Leventhal pada tahun 1935 berdasarkan hasil observasinya terhadap beberapa gejala terdiri dari amenore, hirsutisme dan obesitas pada wanita dengan ovarium yang membesar disertai kista folikel yang banyak dan penebalan fibrotik dari tunika albuginea dan cortical stroma. Kriteria *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* merupakan langkah penting pertama terciptanya definisi Sindrom Ovarium Polikistik yang diterima secara universal. Namun, definisi ini didasarkan pada asumsi dan bukan pada bukti percobaan klinis. Sindrom Ovarium Polikistik didefinisikan sebagai adanya androgen berlebih dan oligo-anovulasi (Nandi, 2014).

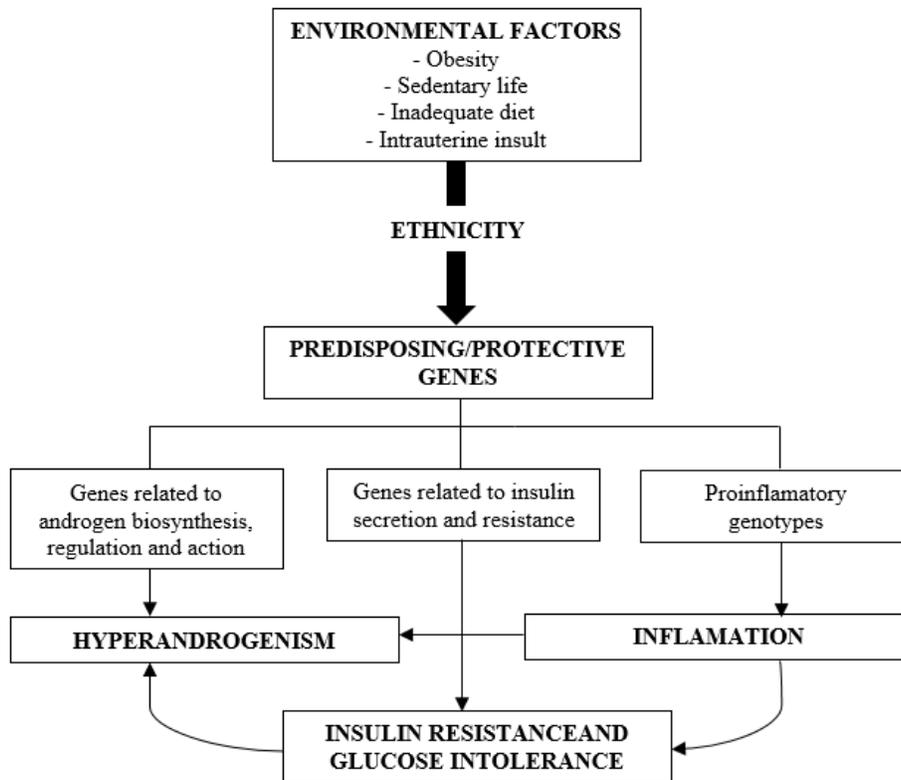
2. ETIOLOGI

Etiologi sindrom ovarium polikistik sampai saat ini masih belum diketahui sepenuhnya. Berbagai sumber menjelaskan bahwa Sindrom Ovarium Polikistik terjadi sebagai interaksi kompleks antara faktor genetik dan lingkungan (gambar 1). Penelitian pada keluarga (family studies) menunjukkan bahwa prevalensi sindrom ovarium polikistik secara bermakna

lebih tinggi pada anggota keluarga dibandingkan populasi umum. Meskipun demikian, pola penurunan mendelian Sindrom Ovarium Polikistik yang jelas belum ditemukan karena dasar genetik pada keadaan ini sangat rumit. Penurunan sindrom ovarium polikistik dahulu diperkirakan terjadi secara autosomal dominan atau terpaut kromosom Xn tetapi kedua metode penurunan ini tidak didukung dengan bukti ilmiah yang kuat.

Beberapa penelitian juga melaporkan adanya penetrasi inkomplit, penurunan poligenik, dan faktor epigenetik. Beberapa penelitian yang mencoba mencari kelainan gen pada sindrom ovarium polikistik mengelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu gen kandidat yang menjanjikan (*promising*), gen kandidat dengan bukti terbatas (*limited edition*), dan gen kandidat tanpa dasar yang kuat. Gen pada dua kategori pertama ditunjukkan pada tabel 1 (Hestiantoro dkk, 2014).

Kebanyakan kasus ditransmisikan secara genetik, akan tetapi faktor lingkungan juga dapat terlibat karena sindrom ovarium polikistik juga didapatkan dengan adanya eksposur terhadap androgen yang berlebihan pada saat tertentu dalam masa fertil. Fokus penelitian untuk mencari penyebab sindrom ovarium polikistik terus berubah dari faktor ovarium, poros hipotalamus-hipofisis-ovarium sampai gangguan aktivitas insulin. Ketiga faktor ini berinteraksi dalam pengaturan fungsi ovarium (Hestiantoro dkk., 2014).



Gambar 1. Mekanisme patogenesis sindrom ovarium polikistik

(Hestiantoro dkk, 2014).

Terdapat peningkatan penemuan tentang hipotesa etiologi yaitu adanya paparan terhadap androgen yang berlebihan pada fetus wanita di dalam uterus dapat menyebabkan sindrom ovarium polikistik. Sumber dari kelebihan androgen in utero tidak diketahui, percobaan pada hewan coba menunjukkan bahwa adanya bukti yang kuat bahwa reseptor androgen merupakan mediator kunci berkembangnya Sindrom Ovarium Polikistik (Walters, 2016).

Tabel 1. Kelompok gen pada SOPK

Gen	Jalur yang terlibat
Menjanjikan (<i>promising</i>)	
FBN3	Fungsi ovarium
SHBG	<i>Sex-hormone binding globulin</i>
Bukti terbatas (<i>limited evidence</i>)	
AR	Reseptor androgen
Calpain-10	Resistensi insulin
CYP21	Regulasi dan fungsi steroid
Reseptor dopamine D3	Pengaturan gonadotropin
FSH β	Pengaturan gonadotropin
IGF2	Resistensi insulin
IRS1	Resistensi insulin
IRS2	Resistensi insulin
PON1	Inflamasi kronik

4. DIAGNOSIS

Sindrom Ovarium Polikistik adalah sindrom klinis yang hingga saat ini belum ada kriteria tunggal yang cukup untuk mendiagnosis penyakit ini. Kriteria diagnosis yang paling dapat diterima secara internasional pada saat ini seperti yang diadopsi pada tahun 2003 oleh *European Society for Human Reproduction dan Embryology and the American Society for Reproductive Medicine* yang dikenal dengan *ESHRE/ASRM Rotterdam* konsensus. Dalam konsensus ini diperlukan adanya dua dari tiga kriteria diagnosis yaitu (Hestiantoro dkk, 2014):

- a. Oligo/anovulasi
- b. Gejala hiperandrogen baik secara klinik maupun biokimia
- c. Adanya gambaran morfologi ovarium yang polikistik dengan USG (12 atau lebih folikel-folikel dengan ukuran diameter antara 2-9 mm dan/atau peningkatan volume ovarium (>10 ml)

Selain kriteria di atas, etiologi lain seperti *Cushing Syndrome*, *androgen producing tumours* dan *congenital adrenal hyperplasia* harus disingkirkan (Hestiantoro dkk, 2014). Menurut kriteria diagnosis Rotterdam ini, kebanyakan wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik dapat didiagnosa tanpa memerlukan pemeriksaan laboratorium, meliputi :

- a. Oligo/anovulation : ovulasi yang terjadi kurang dari satu kali dalam 35 hari.
- b. Hiperandrogenisme, tanda-tanda klinik yang meliputi hirsutisme, jerawat, alopecia (*male pattern balding*) dan virilisasi yang jelas. Indikator biokimia meliputi meningkatnya konsentrasi total testosteron dan androstendion dan meningkatnya *free androgen index* yang diukur dengan membandingkan total testosteron dan *sex hormone binding globulin* (SHBG). Akan tetapi, pengukuran penanda biokimia untuk hiperandrogenisme sering memberikan hasil yang tidak konsisten. Hal ini disebabkan oleh pemakaian berbagai metode pengukuran yang berbeda.

- c. Ovarium polikistik yaitu adanya 12 atau lebih folikel pada salah satu ovarium dengan diameter 2-9 mm dan/atau meningkatnya volume ovarium (>10 ml).

Tabel 2. Cara mengeksklusi kelainan androgen selain SOPK

Diagnosis	Cara mengeksklusi
Hiperplasia adrenal kongenital non-klasik	Kadar 17OHP serum pada pagi hari, fase folikuler <2 ng/ml
Tumor yang mensekresi androgen	Anamnesis dan pemeriksaan fisis; testosteron serum
Sindrom resistensi insulin berat	Anamnesis dan pemeriksaan fisis; kadar gula dan insulin pada TTGO 2 jam
Sindrom Cushing	Anamnesis dan pemeriksaa fisik; tes supresi deksametason
Hirsutisme idiopatik	Riwayat menstruasi, kadar progesteron pada fase luteal putatif, kadar tertosteron

Pemeriksaan SOPK mencakup eksklusi penyakit yang memberikan gambaran serupa seperti yang dijelaskan pada tabel 2 (Hestiantoro et al., 2014). Pemeriksaan fungsi tiroid (TSH) dan prolaktin juga dilakukan pada semua pasien dengan anovulasi untuk mengeksklusi gangguan fungsi tiroid dan hiperprolaktinemia. Kriteria Rotterdam 2003 yang telah dijelaskan sebelumnya mencakup tiga kriteria utama untuk melakukan diagnosis pada pasien Sindrom Ovarium Polikistik. Meskipun demikian, terdapat spektrum fenotip dan gambaran klinis luas yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti usia, ras dan status obesitas pasien. Gambaran klinis maupun biokimia Sindrom Ovarium Polikistik dilaporkan berubah sesuai dengan usia

Beberapa teori telah diajukan untuk menjelaskan patogenesis Sindrom Ovarium Polikistik. Salah satunya adalah kerusakan neuroendokrin yang menyebabkan peningkatan pulsatil frekuensi dan amplitudo LH dan FSH yang relatif rendah. Hal ini menyebabkan kerusakan intrinsik pada produksi ovarium androgen. Selain itu, terdapat perubahan dalam metabolisme kortisol dan produksi berlebihan adrenal androgen. Resistensi insulin dengan kompensasi hiperinsulinemia selanjutnya meningkatkan produksi ovarium androgen baik secara langsung maupun tidak langsung melalui penghambatan produksi SHBG hepatic. obesitas, resistensi insulin, dan tingginya sirkulasi androgen dihubungkan dengan meningkatnya aktivitas saraf simpatetik estradiol (Dumesic et al., 2015).

Terdapat 4 kelainan utama yang terlibat dalam patofisiologi dari Sindrom Ovarium Polikistik, yaitu (Dumesic et al., 2015) :

a. Produksi androgen ovarium yang berlebihan

Produksi androgen ovarium yang berlebihan adalah penyebab utama dari Sindrom Ovarium Polikistik. Hampir semua mekanisme enzimatik pada Sindrom Ovarium Polikistik yang merangsang produksi androgen meningkat. Peningkatan insulin dan LH, baik tunggal ataupun kombinasi akan meningkatkan produksi androgen. Adanya gen tunggal dengan kode cytochrome P450c17a, berfungsi sebagai enzim yang memediasi aktifitas 17a-hydroxylase dan 17-20-desmolase pada tingkat ovarium.

Wanita dewasa dengan Sindrom Ovarium Polikistik sering memiliki kadar serum LH di atas normal atau meningkat dengan steroid ovarium yang tinggi. Hal ini terkait dengan frekuensi sekresi pulsatil LH meskipun pulsatil LH dapat ditekan setelah ovulasi yang jarang. Frekuensi pulsatil LH secara terus-menerus berada pada level yang tertinggi, kira-kira satu pulsatil per jam sebelum gelombang midcycle. Hambatan reseptor androgen dengan flutamide membalik ketidaksensitifan progesteron, membalikkan faktor penyebab pada gangguan umpan balik hormone steroid. Wanita remaja hiperandrogenemik memiliki pola yang sama dengan frekuensi sekresi LH terjadi sebelum menars. Wanita remaja pada awal pubertas sangat sensitif terhadap efek inhibitor sekresi progesteron pada pulsatil sekresi GnRH-LH dan sensitivitasnya menurun selama pubertas berlangsung, mirip dengan wanita dewasa dengan Tanner stadium III.

b. Disfungsi ovarium dan perkembangan folikel

Hasil ovulasi dari sinyal disinkronisasi oleh hipotalamus, pituitari, ovarium sel theca, sel-sel granulosa ovarium, dan folikel yang berkembang. Perkembangan folikel primordial gonadotropin-independen. Pada tahap preantral, reseptor LH diekspresikan, menyebabkan LH-stimulasi sekresi androgen sel theca, yang menyediakan substrat untuk produksi estradiol sel granulosa. Koordinasi dan interaksi LH, FSH, insulin, IGF 1, AMH, fungsi enzim steroidogenic, dan faktor-faktor lain mencapai puncak pada saat terjadi ovulasi. Proses ini berjalan tidak sesuai pada wanita dengan sindrom ovarium

polikistik di mana perkembangan folikular menjadi abnormal dan terjadi kegagalan untuk memilih folikel dominan sehingga anovulasi (Dumesic et al., 2015).

Kurang lebih enam sampai delapan kali lebih banyak folikel pre-antral dan small antral pada ovarium polikistik dibandingkan dengan ovarium normal. Folikel ini tertahan pertumbuhannya pada ukuran 2-9 mm, mempunyai rerata atresia yang lambat dan sensitif terhadap FSH eksogen. Hampir selalu terdapat pembesaran volume stroma yang menyebabkan volume total dari ovarium >10 klomifen sitrat. Penyebab kelainan dari morfologi ini diduga disebabkan oleh adanya androgen yang berlebihan. Androgen merangsang pertumbuhan folikel primer sampai dengan stadium folikel pre-antral dan small antral, dan proses ini dipercepat dengan adanya androgen yang berlebihan dibandingkan dengan ovarium yang normal. Faktor lain yang ditemukan pada Sindrom Ovarium Polikistik yang ikut berpengaruh pada morfologi ovarium adalah kelebihan beberapa faktor yang menghambat kerja dari FSH endogen (seperti follistatin, epidermal growth factor, dan lain-lain), kelebihan factor anti-apoptotic (Bcl-2) yang dapat memperlambat pembalikan dari folikel yang terhambat ini. Kombinasi dari faktor-faktor tersebut yang menyebabkan morfologi ovarium yang karakteristik pada ovarium polikistik.

c. Sensitifitas dan sekresi insulin

Resistensi insulin dan kompensasinya hiperinsulinemia adalah tanda dari Sindrom Ovarium Polikistik dan hal ini yang menjadikan wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik memiliki peningkatan risiko gangguan toleransi glukosa dan DM tipe 2. Hiperinsulinemia yang disebabkan oleh resistensi insulin terjadi pada 50-80% wanita dengan sindrom ovarium polikistik dan obesitas sentral dan juga pada kurang lebih 30%-40% wanita dengan sindrom ovarium polikistik. Dibandingkan dengan wanita gemuk, wanita kurus memiliki resistensi insulin tidak begitu parah. Wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik berada pada risiko yang lebih tinggi berkembang IGT dan DM tipe 2. Prevalensi IGT dan DM tipe 2 pada wanita Sindrom Ovarium Polikistik masing-masing adalah 31,3% dan 7,5%. Kelainan pada post-receptor yang berefek pada transport glukosa, dan ini adalah kelainan yang unik pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik. Resistensi insulin secara bermakna dieksaserbasi oleh obesitas dan merupakan faktor utama dalam patogenesis anovulasi dan hiperandrogenisme. Kelainan fungsi dari sel beta pankreas juga ditemukan pada Sindrom Ovarium Polikistik (Nandi, 2014).

d. Kadar serum LH yang berlebihan

Kadar serum LH yang berlebihan dapat dideteksi pada sampel darah pada satu kali pemeriksaan dalam kurang lebih 40%-50% wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik. Tingginya kadar LH lebih banyak terdapat pada

wanita dengan berat badan yang kurus dibandingkan dengan yang obesitas. Walaupun kadar serum FSH dalam batas normal tetapi didapatkan penghambatan intrinsik pada kerja FSH. Kadar prolaktin pun mungkin sedikit meningkat.

e. Terapi

Sindrom Ovarium Polikistik sebagai penyakit dengan manifestasi yang meliputi hiperandrogenisme, anovulasi atau oligomenore, infertilitas, dan resistensi insulin atau disregulasi glukosa, maka tujuan pengobatan adalah untuk memperbaiki 1 atau lebih aspek dari penyakit ini (Nandi, 2014).

f. Intervensi gaya hidup

Patofisiologi yang mendasarinya Sindrom Ovarium Polikistik belum sepenuhnya diketahui. Namun, rencana perawatan biasanya berfokus pada gejala-gejala tertentu. Perubahan gaya hidup (diet, latihan atau intervensi perilaku) dianggap sebagai pengobatan lini pertama untuk manajemen infertilitas dan komplikasi metabolik pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik termasuk pengurangan tingkat konversi dari IGT DM tipe 2 dan risiko CVD. Gaya hidup intensif modifikasi dan penurunan berat badan telah menunjukkan dapat menurunkan kadar insulin dan androgen sirkulasi serta meningkatkan kadar lipid dan FSH, yang dapat mengurangi banyak gejala fisik, menormalkan siklus menstruasi, menginduksi ovulasi dan meningkatkan kesehatan secara umum. Pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik yang kelebihan berat badan atau obesitas, kehilangan berat badan sekitar

5-10% telah dikaitkan dengan manfaat klinis yang signifikan dalam meningkatkan reproduksi, metabolisme dan kondisi psikologis (Dennett, 2015).

Tidak ada komposisi diet yang spesifik yang telah ditunjukkan memberikan hasil yang menguntungkan. *The Academy of Nutrition and Dietetics* merekomendasikan struktur berikut untuk pelaksanaan MNT (*Medical Nutrition Therapy*) untuk orang dewasa dengan Sindrom Ovarium Polikistik :

1. Penilaian nutrisi yang menyeluruh untuk membantu memprioritaskan MNT
 2. Diagnosis gizi, yang mencakup kehadiran, risiko, atau potensi untuk mengembangkan defisit nutrisi yang dapat diatasi dengan terapi nutrisi
 3. Intervensi gizi, yang merupakan tindakan spesifik untuk memperbaiki gizi diagnosis, serta memilih makanan-perencanaan strategi tertentu untuk mengontrol ukuran porsi makanan.
 4. Monitoring nutrisi dan evaluasi dengan tindak-lanjut yang berkelanjutan untuk mendukung perubahan gaya hidup jangka panjang, mengevaluasi hasil, dan memodifikasi intervensi yang diperlukan
- g. Intervensi farmakologi

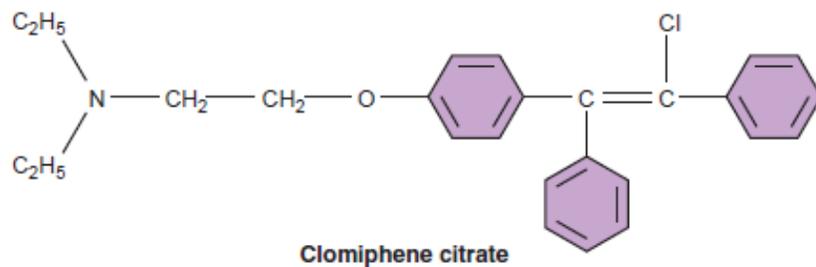
Ketika pengobatan gaya hidup tidak menghasilkan hasil yang diinginkan, farmakoterapi dapat ditambahkan. Pada pasien premenopause yang tidak sedang mencoba untuk hamil, *The Endocrine Society* merekomendasikan kontrasepsi hormon sebagai pengobatan lini pertama

untuk penanganan gangguan menstruasi dan mengurangi hirsutism dan jerawat. Metformin membantu untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada wanita dan remaja dengan Sindrom Ovarium Polikistik, yang pada gilirannya dapat mengurangi sirkulasi tingkat androgen dan menormalkan siklus menstruasi dan ovulasi.

B. KLOMIFEN SITRAT

Klomifen sitrat (gambar 3) merupakan derivat dari trifeniletilen non steroid yang bekerja sebagai *selective estrogen receptor modulator* (SERM) baik sebagai estrogen agonis maupun antagonis. Namun, dalam hampir semua kondisi, klomifen sitrat bekerja sebagai antagonis atau antiestrogen murni. Efek estrogenik klomifen sitrat secara klinis hanya terjadi apabila kadar estrogen endogen sangat rendah. Eliminasi klomifen sitrat melalui hati dan diekskresikan di dalam feses; sekitar 85% dieliminasi dalam waktu 1 minggu tetapi *klomifen sitrat* masih terdapat dalam sirkulasi untuk waktu lama. Klomifen sitrat merupakan senyawa dari dua stereoisomer berbeda yaitu 62% enclomiphene (cis-clomiphene) dan 38% zuclomiphene (trans-clomiphene). Enclomiphene adalah isomer yang lebih kuat dan bertanggung jawab untuk merangsang ovulasi. Waktu paruh enclomiphene relatif singkat sehingga fluktuasi konsentrasinya dalam serum sangat cepat selama dan setelah pengobatan (Fritz and Speroff, 2011).

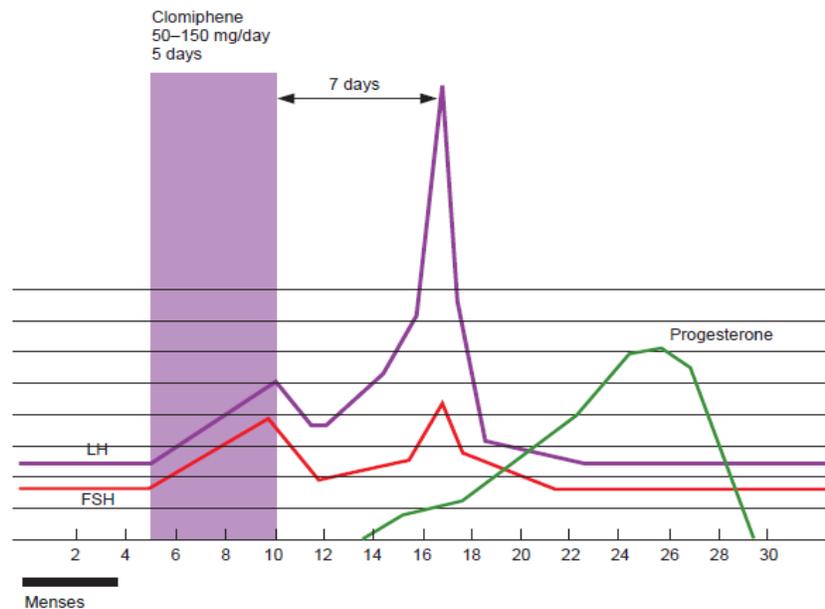
Kemiripan strukturnya dengan estrogen menyebabkan kломifen sitrat berkompetisi dengan estrogen endogen pada situs reseptor estrogen sel dari sistem reproduksi. Akan tetapi, kломifen sitrat terikat pada reseptor estrogen untuk waktu yang lebih lama dibandingkan estrogen sehingga mengurangi kadar reseptor yang mempengaruhi siklus reseptor estrogen dalam sel. Pada tingkat hipotalamus, berkurangnya reseptor estrogen menyebabkan interpretasi kadar estrogen sirkuler tidak akurat sehingga kadar estrogen terdeteksi lebih rendah dari seharusnya. Penurunan umpan balik negatif estrogen memicu mekanisme kompensasi normal yang mengubah pola sekresi *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dan menstimulasi peningkatan pelepasan gonadotropin yang mendorong perkembangan folikuler ovarium. Pada tingkat pituitari, kломifen sitrat juga meningkatkan sensitifitas gonadotropinnya terhadap stimulasi GnRH.



Gambar 3. Struktur kломifen sitrat (Fritz and Speroff, 2011).

Pada wanita anovulasi dengan Sindrom Ovarium Polikistik yang sudah menunjukkan peningkatan frekuensi denyut GnRH, klomifen sitrat hanya meningkatkan amplitudo denyut GnRH. Kadar serum FSH dan LH meningkat saat pengobatan klomifen sitrat dan segera menurun setelah terapi 5 hari selesai. Dalam siklus pengobatan yang berhasil, satu atau lebih folikel muncul dan mencapai maturitas. Perkembangan folikel ini disertai dengan peningkatan progresif estrogen yang akhirnya memicu lonjakan LH dan ovulasi. Singkatnya, klomifen sitrat bekerja terutama dengan merangsang mekanisme endokrin normal sumbu umpan balik hipotalamus pituitari-ovarium.

Klomifen sitrat diberikan secara oral terutama pada hari ke-3 sampai ke-5 setelah onset menstruasi spontan atau yang diinduksi dengan progestin (gambar 4). Tingkat ovulasi dan konsepsi serta luaran kehamilan sama dengan pemberian klomifen sitrat antara hari ke-2 dan ke-5. Pada wanita dengan amenorea, pengobatan dapat dimulai segera setelah tes kehamilan negatif. Dosis klomifen sitrat untuk induksi ovulasi berkorelasi dengan indeks massa tubuh tetapi tidak dapat dipastikan untuk setiap wanita. Meskipun wanita obesitas membutuhkan dosis klomifen sitrat yang lebih tinggi, hasil yang diperoleh sama dengan wanita yang tidak obesitas. Tidak ada parameter klinis atau laboratorium yang membuktikan dosis klomifen sitrat yang digunakan untuk induksi ovulasi.



Gambar 4. Mekanisme pemberian klomifen sitrat untuk induksi ovulasi (Fritz and Speroff, 2011).

Pengobatan dengan klomifen sitrat dimulai dengan dosis tunggal 50 mg selama 5 hari dan apabila perlu, dosis ditingkatkan 50 mg pada siklus berikutnya sampai tercapai ovulasi. Sebagian besar wanita berespon pada dosis 50 mg (52%) atau 100 mg (22%). Dosis yang lebih rendah (12,5-25 mg/hari) perlu dipertimbangkan untuk wanita yang terbukti sangat sensitif terhadap klomifen sitrat atau kista ovarium lebih besar yang menghentikan pengobatan. Pengobatan klomifen sitrat lebih lama (7-10 hari) berhasil pada beberapa wanita jika pengobatan standar tidak berhasil dan tidak ada metode pengobatan lainnya. Siklus ovulasi yang diinduksi dengan klomifen sitrat pada wanita anovulatorik, lonjakan LH secara khas terjadi 5-12 hari setelah pengobatan terakhir, sering terjadi pada siklus hari ke-16 atau 17 apabila

klomifen sitrat diberikan pada hari ke-5 sampai ke-9 (Fritz and Speroff, 2011). Evaluasi USG bermanfaat untuk menentukan ukuran folikel optimal di mana ovulasinya dipicu dengan injeksi hCG. Tingkat kehamilan yang lebih tinggi dapat terjadi pada ukuran folikel 23-28 mm. Pemeriksaan untuk menyingkikan sisa pembesaran ovarium signifikan dulu dianjurkan sebelum setiap siklus pengobatan baru tetapi saat ini tidak lagi dianjurkan (Palatnik, 2012).

Pertumbuhan endometrium yang terganggu dilaporkan pada wanita yang diinduksi dengan klomifen sitrat. Akan tetapi, ketebalan endometrium pra-ovulasi pada siklus yang diinduksi klomifen sitrat masih dalam batas normal seperti yang teramati pada siklus ovulasi spontan sebagian besar wanita. Inhibisi pertumbuhan endometrium hanya terjadi pada sebagian kecil wanita yang disertai inhibisi produksi mukus serviks. Akan tetapi, efek pemberian klomifen sitrat tidak konsisten, dapat diimbangi dengan tingginya kadar estrogen pada siklus yang diinduksi klomifen sitrat dan kurang penting secara klinis terkecuali pada wanita yang menunjukkan pertumbuhan endometrium sangat buruk (puncak ketebalan endometrium pre-ovulasi kurang dari 5-6 mm).

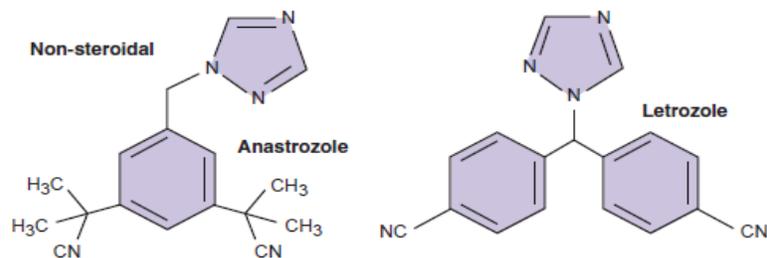
Tingkat keberhasilan induksi ovulasi dengan klomifen sitrat mencapai 70-80% pada kelompok wanita tertentu. Respon pengobatan menurun dengan peningkatan usia dan indeks massa tubuh disertai

hiperandrogenemia pada wanita anovulatorik. Tingkat siklus fekunditas 15% terdapat pada wanita anovulatorik infertil yang berespon terhadap klomifen sitrat. Angka kehamilan kumulatif mencapai 70-75% pada 6-9 siklus pengobatan. Oleh karena itu, siklus fekunditas sangat menurun. Apabila kehamilan tidak tercapai dalam 3-6 siklus induksi ovulasi, pemeriksaan infertilitas lanjutan dilakukan untuk menyingkirkan faktor-faktor infertilitas lainnya yang belum dievaluasi atau merubah strategi pengobatan secara keseluruhan jika pemeriksaan infertilitas sudah lengkap. Perpanjangan pengobatan dengan klomifen sitrat tidak dilakukan khususnya pada wanita berusia >35 tahun (Fritz and Speroff, 2011). Jumlah maksimum siklus umumnya dibatasi hingga 6 siklus ovulasi. Jika ovulasi tidak dapat diinduksi pada dosis 150 mg/hari, pasien dianggap resisten klomifen. Kegagalan untuk mencapai kehamilan setelah enam siklus ovulasi diklasifikasikan sebagai resisten klomifen sitrat (Sirmans, 2013).

C. INHIBITOR AROMATASE

Inhibitor aromatase (gambar 5) terutama digunakan dalam pengobatan kanker payudara pada wanita pascamenopause tetapi dengan cepat digolongkan sebagai agen baru induksi ovulasi (Fritz and Speroff, 2011). Inhibitor aromatase adalah bagian dari sitokrom enzim P450 yang terdapat di

dalam sel manusia termasuk sel granulosa ovarium, syncytiotrophoblast, sel Leydig testis serta di tempat lain pada ektraglandular termasuk jaringan adiposa, otak, dan fibroblast kulit. Kadar tertinggi aromatase ditemukan dalam sel-sel granulosa ovarium wanita premenopause sedangkan jaringan adiposa merupakan tempat utama aromatase diekspresikan pada wanita pascamenopause. Estradiol adalah produk utama sel-sel granulosa ovarium selama fase folikular dari siklus menstruasi. Estradiol biologis aktif yang dihasilkan dari kolesterol melalui proses enzimatik dalam sel theca dan sel granulosa ovarium, bekerja sama dengan cara parakrin (gambar 6). Proses ini telah membatasi tingkat 2 hal yaitu masuknya kolesterol ke mitokondria sel-sel teka, yang diatur oleh modulasi protein akut steroidogenik dan konversi dari androstenedion menjadi ke estron oleh aromatase dalam sel-sel granulosa (gambar 1). Karena menyebabkan penurunan konsentrasi estrogen, aromatase inhibitor digunakan dalam pengobatan kondisi patologis *estrogen-dependent* seperti endometriosis (Pavone, 2013).

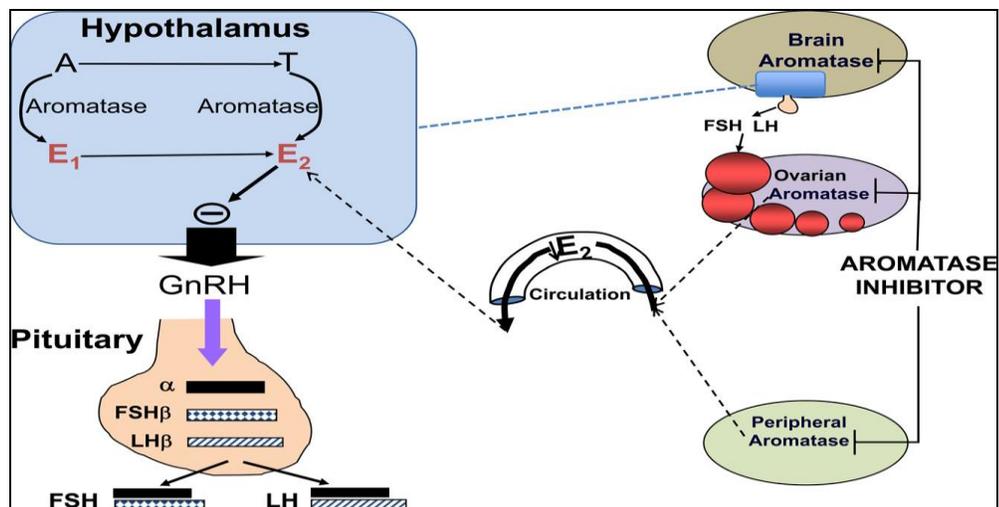


Gambar 5. Struktur aromatase inhibitor anastrozole dan letrozole (Fritz and Speroff, 2011).

Anastrozole and letrozole termasuk derivat triazole (antifungi) yang bekerja sebagai inhibitor aromatase nonsteroid kuat dan kompetitif, enzim yang mengkatalis pembatasan laju produksi estrogen (Fritz and Speroff, 2011). Inhibisi aromatisasi menurunkan sirkulasi estrogen yang diproduksi dari folikel kedua ovarium dan dari konversi perifer androgen dan juga menurunkan secara lokal produksi estrogen di otak. Pemberian inhibitor aromatase pada awal siklus menstruasi akan mempengaruhi sumbu hipotalamus-pituitari dari hasil umpan balik negatif estrogenik yang mengakibatkan peningkatan sekresi gonadotropin dan pertumbuhan folikuler ovarium (Pavone, 2013). Mekanisme aksi inhibitor aromatase mirip dengan klomifen sitrat tetapi terdapat perbedaan. Meskipun kedua agen induksi ovulasi ini menstimulasi peningkatan sekresi gonadotropin melalui penurunan efek umpan balik negatif estrogen selama pengobatan, klomifen sitrat bekerja dengan cara menurunkan reseptor estrogen sentral sedangkan inhibitor aromatase menurunkan produksi estrogen secara langsung (Fritz and Speroff, 2011).

Dorongan utama pengembangan inhibitor aromatase sebagai agen induksi ovulasi adalah mencegah beberapa efek samping dari induksi ovulasi dengan klomifen sitrat seperti efek anti-estrogenik perifer terhadap endometrium dan mukus servikal (Healey et al., 2003) serta meningkatnya risiko kehamilan ganda (Casper, 2003). Tidak seperti klomifen sitrat, inhibitor

aromatase tidak mempengaruhi reseptor sentral estrogen atau penipisan endometrium (Holzer et al., 2006). Peningkatan kadar E₂ yang disekresikan oleh perkembangan folikel ovarium multipel terjadi pada hari ke-7 dan menormalkan umpan balik negatif terhadap sekresi FSH pada fase folikuler berikutnya. Folikel-folikel yang berukuran lebih kecil dari folikel dominan mengalami atresia yang menyebabkan ovulasi folikel tunggal pada sebagian (Casper, 2003).



Gambar 6. Inhibisi aromatisasi yang menurunkan produksi estrogen di darah

Letrozole diberikan pada siklus menstruasi hari ke-3 sampai ke-7 dengan dosis 2,5-7,5 mg/hari dengan peningkatan dosis 2,5 mg (Pritts, 2010). Letrozole juga telah dibandingkan dengan anastrozole untuk induksi ovulasi pada wanita resisten kломifen sitrat dengan Sindrom Ovarium

Polikistik. Dalam sebuah uji acak prospektif pada 220 wanita subur (574 siklus) yang diberikan pengobatan dengan 2,5 mg/hari letrozole atau 1 mg/hari anastrozole untuk 5 hari dimulai pada hari ke-3 siklus menstruasi menunjukkan jumlah folikel dan folikel matang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok anastrozole dibandingkan letrozole. Ketebalan endometrium pada saat pemeriksaan hCG juga secara signifikan lebih tinggi di kelompok anastrozole. Ovulasi terjadi 62% dalam kelompok letrozole dan 63,4% dalam kelompok anastrozole sedangkan kehamilan terjadi dalam 12,2% dalam kelompok letrozole dan 15,1% dalam kelompok anastrozole dan perbedaan tersebut tidak signifikan secara statistik. Penelitian ini menyimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kehamilan atau keguguran antara anastrozole dan letrozole ketika digunakan untuk induksi ovulasi pada wanita Sindrom Ovarium Polikistik dengan resistensi klomifen sitrat (Pavone, 2013).

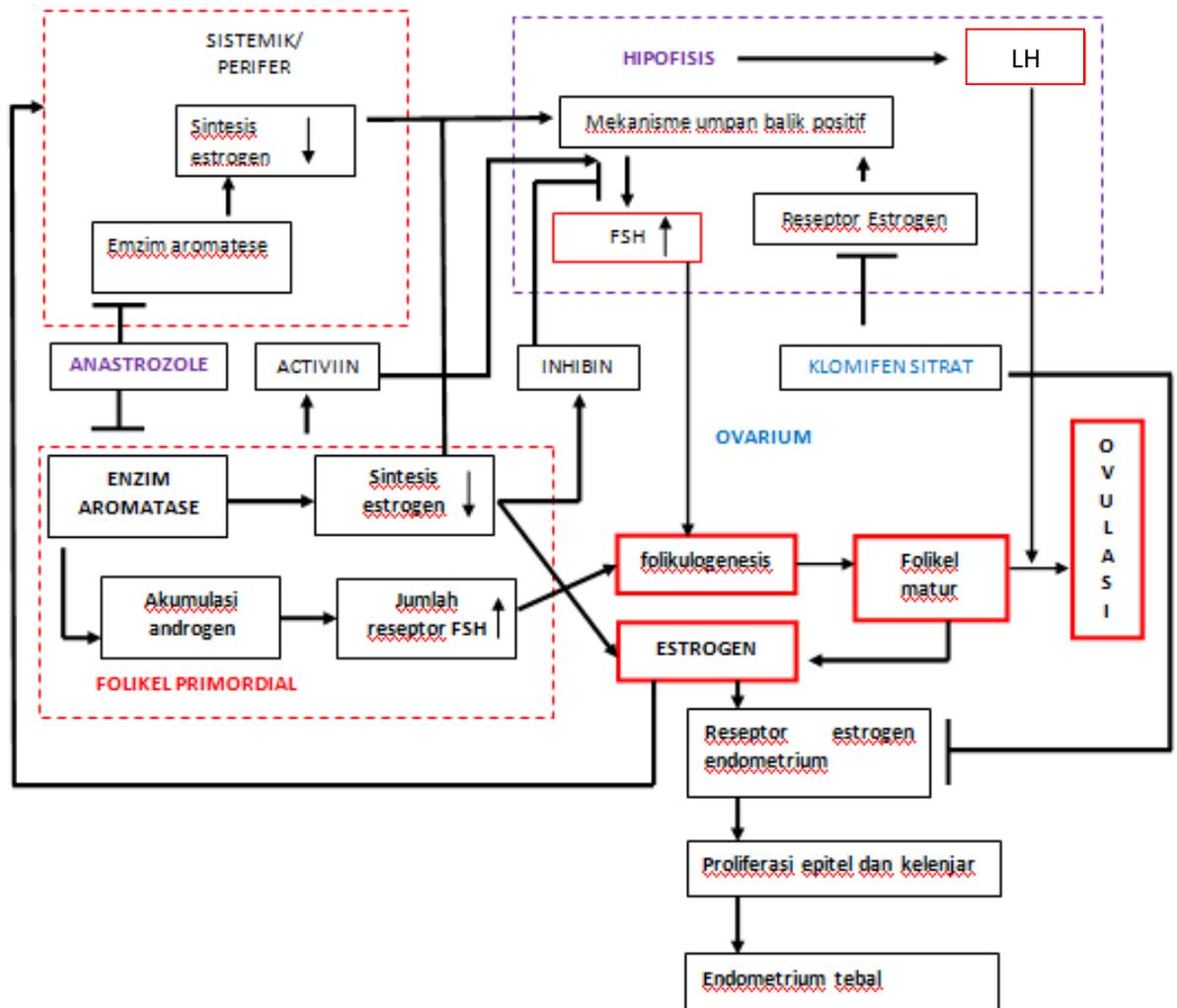
Penelitian Mitwally mendorong klinisi menggunakan inhibitor aromatase sebagai pengganti klomifen sitrat yang telah lama digunakan sebagai lini pertama dalam induksi ovulasi. Mayoritas inhibitor aromatase yang digunakan adalah letrozole tetapi agen yang digunakan dalam dua studi Tredway adalah anastrozole. Keduanya generasi ketiga inhibitor aromatase digunakan dalam pengobatan kanker payudara. Mekanisme induksi ovulasi dari kedua agen sama. Kedua inhibitor aromatase ini merupakan agen reversibel, inhibitor kompetitif aromatase, dengan potensi tinggi dan

selektivitas reseptor. Anastrozole terpilih untuk studi pengembangan klinis oleh Merck Serono, Inc bukan letrozole karena profil praklinis sedikit lebih baik dalam hal teratologi (Mitwally, 2001; Tredway, 2011).

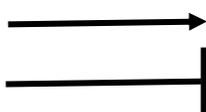
Penelitian oleh Tredway juga selanjutnya menunjukkan pemberian anastrozole dengan dosis 1,5, dan 10 mg/hari selama 5 hari kurang efektif dibandingkan klomifen sitrat 50 mg/hari selama 5 hari dalam hal tingkat ovulasi untuk 1 siklus utama (Tredway, 2011)

Meskipun inhibitor aromatase telah digunakan pada wanita dengan Sindrom Ovarium Polikistik sebagai metode alternatif untuk menghindari efek anti-estrogenic Klomifen sitrat pada endometrium, senyawa ini jarang digunakan dalam praktek klinis untuk mengobati Infertilitas pada pasien Sindrom Ovarium Polikistik. Mekanisme obat ini yaitu dengan cara mengurangi konversi perifer androgen estrogen dalam sel-sel granulosa ovarium dengan menghambat aromatase. Akibatnya, penurunan kadar serum estrogen dan umpan balik negatif di hipotalamus dan kelenjar pituitari, mengakibatkan peningkatan pengeluaran endogen gonadotropin. Efektivitas inhibitor aromatase pada Sindrom Ovarium Polikistik masih kontroversial (Melo, 2015).

D. KERANGKA TEORI



Keterangan :

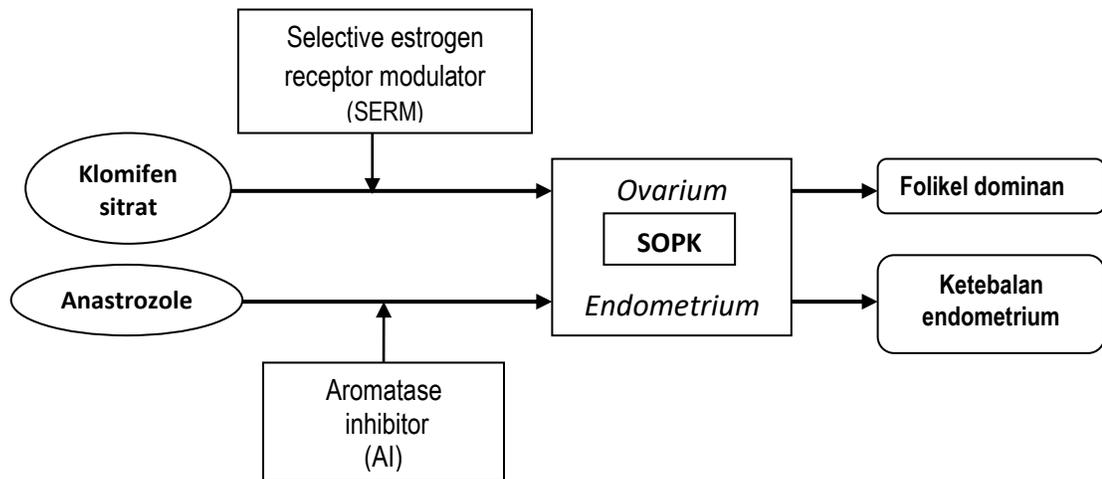


→ : menyebabkan terjadinya/memicu

⊥ : menghambat

Gambar 5. Kerangka teori

E. KERANGKA KONSEP



Gambar 6. Kerangka konsep

Keterangan :

Variabel bebas : 

Variabel antara : 

Variabel tergantung : 