



Pendekatan Terapi *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

Ni Luh Putu Rustiari Dewi
Rumah Sakit Universitas Udayana, Denpasar, Indonesia

ABSTRAK

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) juga dikenal sebagai *hyperandrogenic anovulation* (HA), merupakan kelainan sistem endokrin yang menyebabkan gangguan kesuburan wanita usia reproduktif. PCOS melibatkan ketidakseimbangan kadar *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH), resistensi insulin, dan kelainan metabolisme. *Clomiphene citrate* masih menjadi pilihan terapi utama untuk menstimulasi ovulasi pada kasus PCOS. *Metformin* juga menurunkan kadar androgen yang dapat meningkatkan terjadinya ovulasi spontan. Terapi lini kedua adalah gonadotropin dan bedah laparoskopi ovarium.

Kata kunci: PCOS, *Polycystic Ovary Syndrome*, sistem endokrin, terapi

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS), also referred to as *hyperandrogenic anovulation* (HA), is an endocrine system disorders that affect women in their reproductive age. PCOS typically involves hormonal imbalances between *luteinizing hormone* (LH) and *follicle-stimulating hormone* (FSH), insulin resistance, and metabolic abnormalities. *Clomiphene citrate* (CC) is considered the first line treatment for ovulation induction in women with *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS). *Metformin* also decreases androgens in both lean and obese women, leading to increased rates of spontaneous ovulation. Second choice is gonadotropin and ovarian laparoscopy. Ni Luh Putu Rustiari Dewi. **Therapeutic Approach for *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)**

Keywords: Endocrine system, PCOS, *Polycystic Ovary Syndrome*, therapy

PENDAHULUAN

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) juga dikenal sebagai *hyperandrogenic anovulation* (HA), merupakan kelainan sistem endokrin yang menyebabkan gangguan kesuburan wanita usia reproduktif.¹ Etiologi penyakit ini belum diketahui pasti.² Penyakit ini termasuk oligogenik yaitu dipengaruhi faktor genetik dan lingkungan; faktor genetik yang terlibat adalah *X-Linked* dominan.³

Wanita PCOS mengalami kelainan metabolisme androgen dan estrogen, sehingga terjadi peningkatan hormon testoteron, *androstenedione*, dan *dehydroepiandrosterone sulfate* (DHEAS).³ Ketidakseimbangan hormon pada PCOS juga erat kaitannya dengan hiperinsulinemia, resistensi insulin perifer, dan obesitas.⁴ Ciri-ciri ini berhubungan dengan hipersekresi *luteinizing hormone* (LH) dan androgen dengan konsentrasi serum *follicle-stimulating hormone* (FSH) rendah atau normal. Tingginya kadar

LH dibandingkan FSH mengganggu proses ovulasi karena menyebabkan perkembangan folikel tidak sempurna menjadikan morfologi ovarium polikistik. Gejala yang sering terjadi adalah siklus menstruasi yang panjang dan infertil. Namun, pada beberapa pasien mungkin didapatkan kadar hormon androgen yang normal.⁴

DIAGNOSIS

Manifestasi klinis PCOS bervariasi dari gangguan menstruasi ringan hingga gangguan fungsi reproduksi dan metabolisme.⁴ Wanita PCOS memiliki kecenderungan diabetes melitus tipe 2 atau kelainan kardiovaskular.⁴ *National Institutes of Health* (NIH) dalam 1990 menetapkan kriteria diagnosis PCOS.⁵ *Rotterdam European Society for Human Reproduction/American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) melakukan revisi kriteria diagnosis tersebut di tahun 2003.⁵ Diagnosis PCOS harus memenuhi 2 dari 3 kriteria. Pada tahun 2006, *Androgen*

Excess Society (AES) menyarankan bahwa kriteria NICHD/NIHS dapat digunakan dengan modifikasi mencakup kriteria Rotterdam (**Tabel 1**).⁵ AES mendefinisikan PCOS sebagai gangguan yang terutama melibatkan kelebihan androgen, bersama berbagai kombinasi fitur fenotipik (seperti hiperandrogenemia, hirsutisme, oligo-ovulasi/anovulasi, dan/ atau ovarium polikistik) yang dapat mendiagnosis lebih akurat.⁵

TATALAKSANA

1. Perubahan Gaya Hidup dan Nutrisi
Perubahan gaya hidup merupakan langkah utama seperti pengaturan pola makan dan olahraga mengingat obesitas menjadi faktor pencetus resistensi insulin dan sindrom metabolik.³ Penurunan berat badan menurunkan sirkulasi androgen dan insulin, memperbaiki lipid dan meningkatkan FSH, sehingga mengurangi gejala fisik seperti hirsutisme, alopecia, jerawat, *skin tags*, menormalkan siklus menstruasi, dan

Alamat Korespondensi email: rustier69@gmail.com



menstimulasi ovulasi.³ Keseimbangan energi negatif (dengan defisit 350-1.000 kkal/ hari) menjadi faktor kunci penurunan berat badan dan lemak, perbaikan siklus menstruasi, dan sensitivitas insulin, terlepas dari pola dietnya.⁷ Dengan keseimbangan energi negatif didapatkan penurunan berat badan yang signifikan (-4 kg) dan penurunan testosteron (-9 ng/ dL), insulin puasa (-5 mIU/ L), *area under the curve* (AUC) untuk insulin (-5.823 mIU/L.min), leptin puasa (-11 ng / mL), AUC untuk leptin (-1.854 ng / mL.min), kolesterol total (-22 mg/ dL), dan kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) (-12 mg / dL).⁷ Defisiensi vitamin D juga sering terjadi pada pasien PCOS. Namun, penelitian terkait pemberian vitamin D untuk meningkatkan fungsi reproduksi dan sensitivitas insulin masih terbatas.⁷ *Pterocarpus marsupium* ditemukan memiliki efek reproduksi potensial pada hewan coba tikus albino betina yang diinduksi testosteron propionat. Temuan ini dapat digunakan sebagai terapi alternatif pengobatan PCOS.⁷

2. Pendekatan Farmakologi

■ Anovulasi.

Clomiphene citrat masih menjadi pilihan terapi utama untuk menstimulasi ovulasi pada kasus PCOS.² Dosis awal adalah 50 mg/hari selama 5 hari sejak haid hari ke-3.⁴ Bila terjadi ovulasi tetapi tidak terjadi pembuahan pada siklus pertama dosis masih bisa dilanjutkan 50 mg/ hari pada siklus berikutnya.⁴ Namun, bila pada siklus awal tidak terjadi ovulasi, pada siklus

berikutnya dosis bisa dinaikkan menjadi 100 mg/hari. Peningkatan dosis ini juga berisiko memicu terjadinya resistensi *clomiphene*.⁴ Pemberian dapat diulang maksimal 6 siklus.² Efek samping terapi ini adalah *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS), distensi, dan rasa tidak nyaman gastrointestinal, dan kehamilan kembar atau lebih.²

■ Obat Antidiabetes

Resistensi insulin disertai hiperinsulinemia memiliki peran penting terhadap hiperandrogenemia dan resistensi insulin.² Selain pemberian *clomiphene*, pemberian antidiabetes yaitu metformin 3 x 500 mg/ hari meningkatkan sensitivitas insulin perifer dengan mengurangi produksi glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin.⁵ Metformin juga menurunkan kadar androgen pada wanita kurus dan wanita gemuk, sehingga meningkatkan kemungkinan ovulasi spontan.⁵ Metformin secara signifikan mengurangi indeks massa tubuh (IMT) dengan dosis >1500 mg/ hari dan durasi pengobatan jangka panjang juga menunjukkan efek berkelanjutan pada penurunan berat badan >8 minggu.⁵ Metformin efektif meningkatkan ovulasi pada PCOS dengan OR 3,88 (95% CI 2,25 - 6,69) dibandingkan plasebo, sedangkan kombinasi metformin dan *clomiphene* dengan OR 4,41 (95% CI 2,37 - 8,22) dibandingkan terapi *clomiphene* saja.⁸ Selanjutnya, pengobatan metformin meningkatkan induksi ovulasi pada 46% wanita PCOS dibandingkan 24%

pada kelompok plasebo.⁸ Dalam terapi kombinasi metformin dan *clomiphene*, 76% wanita mencapai ovulasi dibandingkan 42% pada pengguna *clomiphene* saja.⁸ Namun, penelitian terbatas pada kemungkinan peningkatan kelahiran hidup pada PCOS.⁸

■ Aromatase Inhibitors

Aromatase inhibitor biasa digunakan sebagai terapi kanker payudara hormon responsif, dan telah dipelajari untuk menginduksi ovulasi pada PCOS; secara fungsional menekan produksi estrogen melalui stimulasi aksis hipotalamus-pituitari yang berimplikasi meningkatkan *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) and *follicle stimulating hormone* (FSH).² Dibandingkan *anastrozole*, penelitian terkait penggunaan *letrozole* lebih banyak.⁴ Berdasarkan hasil *review* sistematik dan meta-analisis, *letrozole* meningkatkan tingkat ovulasi dan kelahiran hidup secara signifikan serta menurunkan risiko kehamilan kembar dibandingkan *clomiphene citrate*.⁴

■ Kontrasepsi Oral

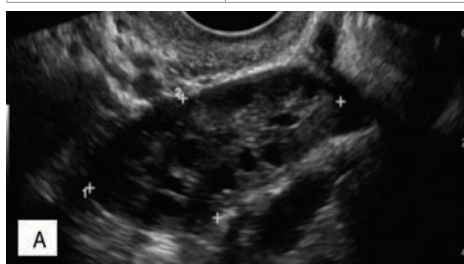
Regulasi pil KB mengatasi PCOS terutama dalam mengatur siklus menstruasi.⁹ Obat-obatan ini juga mengurangi hirsutisme, jerawat, dan kadar androgen.⁹ Kombinasi estrogen dan progestin adalah kontrasepsi oral primer yang digunakan dalam pengobatan hirsutisme dan jerawat yang berhubungan dengan PCOS.⁹ Meskipun datanya jarang, beberapa kontrasepsi oral baru yang mengandung progestin antiandrogenik, seperti *drosperenone* dan *dienogest* secara teoritik lebih efektif untuk mengobati gejala androgenik. Wanita dengan hirsutisme biasanya menunjukkan perbaikan klinis setelah sekitar 6 bulan pengobatan dengan kontrasepsi oral.⁹

■ Obat Kategori Lainnya

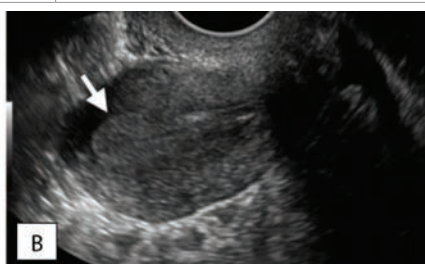
Medroxyprogesterone acetate 5-10 mg/hari selama 10-14 hari setiap bulan bertujuan mengatasi pendarahan uterus disfungsi dan amenore pasien PCOS yang tidak berencana hamil.¹⁰ Terapi progestin setiap bulan menekan pertumbuhan dinding endometrium abnormal tetapi tidak menekan produksi androgen ovarium.¹⁰ Terapi ini juga meningkatkan sensitivitas insulin dan metabolisme lemak.¹⁰ Statin dapat mengatasi PCOS karena dapat menurunkan kadar testosteron serta kolesterol lipoprotein (LDL-C), trigliserida, dan kolesterol total.¹⁰

Tabel . Kriteria diagnosis PCOS⁵

Kriteria NICHD/NIH (1990)	Kriteria ESHRE/ASRM Rotterdam (2003)	Kriteria Androgen Excess Society (AES) (2006)
<ul style="list-style-type: none"> ■ Memenuhi kedua kriteria ■ Oligo-ovulasi/anovulasi kronis ■ Hiperandrogenemia dengan eksklusi kemungkinan lain seperti kelainan kongenital hiperplasia adrenal dan sindrom Cushing. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Memenuhi 2 dari 3 kriteria ■ Hiperandrogenemia ■ Oligo-ovulasi/anovulasi ■ Ovarium polikistik dari hasil ultrasonografi. Tampak lebih dari 12 folikel berdiameter 2-9 mm atau peningkatan volume ovarium >10 mL (Gambar a) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Memenuhi kedua kriteria ■ Oligo-ovulasi/anovulasi dan/atau ovarium polikistik dari hasil ultrasonografi. ■ Gambaran klinis dan/atau laboratorium menunjukkan peningkatan hormon androgen



Gambar a. Potongan sagital ultrasonografi menunjukkan gambaran ovarium polikistik kiri.⁶



Gambar b. Potongan sagital uterus menunjukkan penebalan dinding uterus.⁶



■ Terapi Lini Kedua: Gonadotropin
Pemberian hormon gonadotropin eksogen, yaitu kombinasi *follicle-stimulating hormone* (FSH) atau *human menopausal gonadotropin* (HMG). Mekanisme kerja hormon gonadotropin adalah menstimulasi ovulasi dan memaksimalkan perkembangan folikel. Berbeda dengan *clomiphene*, terapi gonadotropin tidak mencetuskan antiestrogenik perifer sehingga meningkatkan kemungkinan pematangan folikel yang multipel, meningkatkan kejadian *hyperstimulation syndrome* (OHSS) dan kehamilan multipel dibandingkan *clomiphene*, sehingga perlu diawasi pemberiannya yang dimulai dari dosis rendah yaitu 3,75-7,5 IU/hari. Evaluasi dilakukan setiap minggu dengan bantuan USG dan dipertimbangkan peningkatan dosis 50% bila tidak ada folikel yang berkembang. Penurunan dosis juga dilakukan 50% jika pasien telah mencapai respons perkembangan folikel yang maksimal.⁹

■ Terapi Lini Kedua: Bedah Laparoskopi Ovarium

Bedah laparoskopi ovarium juga dipertimbangkan sebagai terapi lini kedua tetapi merupakan metode invasif dan memerlukan anestesi umum.¹¹ Terapi ini dipilih untuk pasien yang sulit dipantau dengan terapi gonadotropin. Kelebihan terapi ini dibandingkan terapi gonadotropin mengurangi risiko kehamilan multipel. Terapi ini lebih efektif pada pemeriksaan awal hormon LH yang tinggi, karena didapatkan penurunan hormon LH dan androgen yang

bermakna setelah terapi. Siklus menstruasi yang teratur setelah terapi pada 63-85% wanita dan meningkatkan kesuburan.¹¹

■ Terapi Lini Ketiga: *In vitro Fertilization* (IVF)
IVF merupakan pilihan bila terjadi kegagalan terapi lini pertama dan kedua. Biasanya IVF menjadi pilihan pada kelainan berat pada perempuan (*endometriosis*, *obstruksi tuba*, dan kelainan obstetri lain yang mengganggu kesuburan) dan laki-laki (*azoospermia* dan kelainan kesuburan pria). Sindrom hiperstimulasi ovarium (OHSS) adalah efek samping umum terapi gonadotropin.¹² OHSS adalah kumpulan gejala jika ovarium bereaksi berlebihan dan menghasilkan terlalu banyak kantung telur (folikel).

IVF merupakan transfer embrio tunggal pada endometrium, sehingga merupakan alternatif untuk mengurangi kemungkinan komplikasi tersebut. Protokol yang dapat dipilih sebelum tindakan IVF di antaranya kombinasi atau dosis tunggal *clomiphene*, *human menopausal gonadotropins* (hMG), rekombinan FSH, agonis GnRH, dan antagonis GnRH. Protokol yang paling sering dipilih yaitu desensitisasi FSH yang dimulai pada fase awal, tengah, dan akhir luteal untuk mengawali siklus dari fase folikel hingga pemberian hCG. Keberhasilan IVF pada PCOS sama dengan pasien tanpa PCOS yang menandakan PCOS sama sekali tidak mengganggu proses implantasi embrio.¹²

3. Pengobatan Alternatif

Sebagai modalitas pengobatan alternatif

antara lain kinesiologi, herbalisme, homeopati, refleksiologi, akupresur, akupunktur, induksi ovulasi, dan terapi pijat.¹ Akupunktur merupakan modalitas yang paling umum dan terbukti dapat mengatur siklus menstruasi pasien PCOS, menurunkan berat badan, memperbaiki suasana hati, dan mengurangi nyeri kepala.¹ Aplikasi jarum akupunktur dapat meningkatkan aliran darah, menstimulasi organ, berkontribusi menormalkan kadar hormon, dan meningkatkan fungsi sistem reproduksi.¹ Penelitian di Universitas Göteborg di Swedia (2000) melibatkan 24 wanita PCOS yang menerima akupunktur selama 2-3 bulan. Pada akhir penelitian, sembilan (38%) mengalami ovulasi teratur. Namun, hasil berlawanan ditemukan pada pasien yang memiliki kadar testosteron dan insulin tinggi serta obesitas.¹

SIMPULAN

PCOS dipengaruhi oleh beberapa faktor ekstra ovarian, seperti obesitas, resistensi insulin, dan faktor lingkungan. Terapi nonfarmakologi terpenting adalah perubahan pola hidup dengan mengurangi berat badan dan berolahraga. Terapi farmakologi pilihan pertama adalah *clomiphene citrat* yang kadang dikombinasi dengan metformin, aromatase inhibitor *letrozole*. Pasien yang belum berencana hamil bisa menggunakan pil kontrasepsi untuk mengatur siklus menstruasi. Terapi lini kedua terdiri dari terapi gonadotropin dan bedah laparoskopi ovarium. Terapi lini ketiga *in vitro fertilization*. Terapi alternatif dapat dipertimbangkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abhishek S, Shivali S. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis, treatment and secondary associated diseases. *J Drug Delivery and Therapeut*. 2018;8(5):107-12
2. Londonkar RL, Hugar AL, Kanjkar AP. Polycystic ovary syndrome (PCOS)-A mini review. *J Gynecol*. 2018;2(1):000148.
3. Guang Hui-jan, Li Feng, Letrozole for all patients with polycystic ovarian syndrome: A retrospective study. *Medicine* 2018;97:44(e13038).
4. Qadr A, Adetunji H. Systematic review and meta-analysis of letrozole and clomiphene citrat in polycystic ovarian syndrome. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23:163-70.
5. Crasto W, Rao P. The effect of metformin on reproduction—A short review. *J Endocrinol. Diabetes Obesity* 2014;2(2):1038
6. Pasquali R. Contemporary approaches to the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeut Advances in Endocrinol Metabolism J*. 2017;9(4):123 –34
7. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: Approach to clinical practice. *Clinics* 2015;70(11):765-9.
8. Jaganmohan C, Vannan M, Ali A, Parasuraman S. Evaluation of clinical efficacy of metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *J Young Pharm*. 2017;9(2):277-9.
9. Hayek ES, Bitar L, Hamdar LH, Mirza FG, Daoud G. Polycystic ovarian syndrome: Update overview. *Front Physiol*. 2016;7:124.
10. Anadu NU. Polycystic ovary syndrome a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *Pharmacy and Therapeutic Journal*. 2013;38(6):336-55
11. Lee Tony T, Rausch Mary E. Polycystic ovarian syndrome: Role of imaging in diagnosis. *RadioGraphics J*. 2012;32:1643–57
12. Barbosa G, Rocha DRTW, Arbex A, de Sa LBPC. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertility. *J Endocrine and Metabolic Dis*. 2016;06(01):58-65