

*Refrat III*

**TERAPI METFORMIN PADA  
SINDROM OVARIUM POLIKISTIK**



Penyaji

dr. Lilia Murfida

Pemandu

dr. Rizani Amran SpOGK-FER

Pembimbing

dr. K. Yusuf Effendi, SpOG

**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
PALEMBANG**

*Dipresentasikan : Kamis, 29 Maret 2001*

## **LEMBAR PENGESAHAN**

Telah dipresentasikan refrat III  
Terapi metformin pada sindrom ovarium polikistik

**Pada Hari/Tanggal : Kamis, 29 Maret 2001**

**Pemandu**

**(Dr. Rizani Amran SpOG K-FER)**

**Pembimbing**

**(Dr. K. Yusuf Effendi, SpOG)**

## DAFTAR ISI

I.	Pendahuluan .....	1
II.	Patofisiologi SOPK .....	2
III.	Diagnosis.....	5
IV.	Gambaran Patologi Anatomi.....	8
V.	Hubungan antara Resistensi Insulin, Hiperinsulinemi dan Hiperandrogenisme .....	9
VI.	Sindrom Polikistik Ovarium dan Resistensi Insulin .....	15
VII.	Anovulasi Kronik pada SOPK .....	19
VIII.	Metformin .....	22
IX.	Peranan Metformin dalam SPOK .....	30
X.	Ringkasan .....	37
XI.	Rujukan .....	38

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Perbandingan SOPK dari pemeriksaan USG .....	6
Tabel 2. Perbandingan akurasi diagnostik uji hormonal .....	6
Tabel 3. Keuntungan dan kerugian uji RTI .....	7

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ovulasi normal dan anovulasi persisten.....	2
Gambar 2. Lingkaran terjadinya SOPK .....	4
Gambar 3. Peningkatan nutrisi menurunkan sirkulasi IGFBP-1 .....	5
Gambar 4. Hubungan hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme .....	4
Gambar 5. Susunan biokimia metformin .....	23
Gambar 6. Steroid androgenic beraksi pada pituitary untuk menghentikan FSH dan LH sehingga menghentikan produksi estradiol, Progesterone.....	34

## **SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK**

### **I. PENDAHULUAN**

Secara alamiah setiap wanita normal akan mengalami siklus haid yang berovulasi dan teratur sejak menars hingga perimenopause. Ternyata 15-25% wanita pada rentang usia siklus yang berovulasi. Itu berkembang menjadi anovulasi kronis dalam bentuk ovarium polikistik. Telah ditemukan bahwa 80% dari kelainan ovarium polikistik ini secara klinis tampil sebagai penyakit ovarium ini akan bergejala lengkap sebagai sindrom ovarium polikistik<sup>1</sup>

Penyebab kausal ovarium polikistik belum jelas terungkap, tetapi beragam teori dikemukakan sebagai dasar terjadinya ovarium polikistik ini. Lobo dan Dunaif telah menjumpai adanya hubungan antara resistensi insulin, penurunan kadar globulin pengikat hormon seks (Sex Hormon –Binding Globulin(SHBG)) serum dan peningkatan kadar Luteinizing Hormon (LH) serum pada POPK dan SOPK. Goldseher dan Young menyatakan bahwa 80% dengan pemberian terapi metformin dan troglitazone pada penyakit ovarium polikistik, baik yang resisten maupun yang tidak resisten terhadap kломifem sitrat yang terbukti dapat memperbaiki siklus haid dan ovulasi.<sup>1</sup>

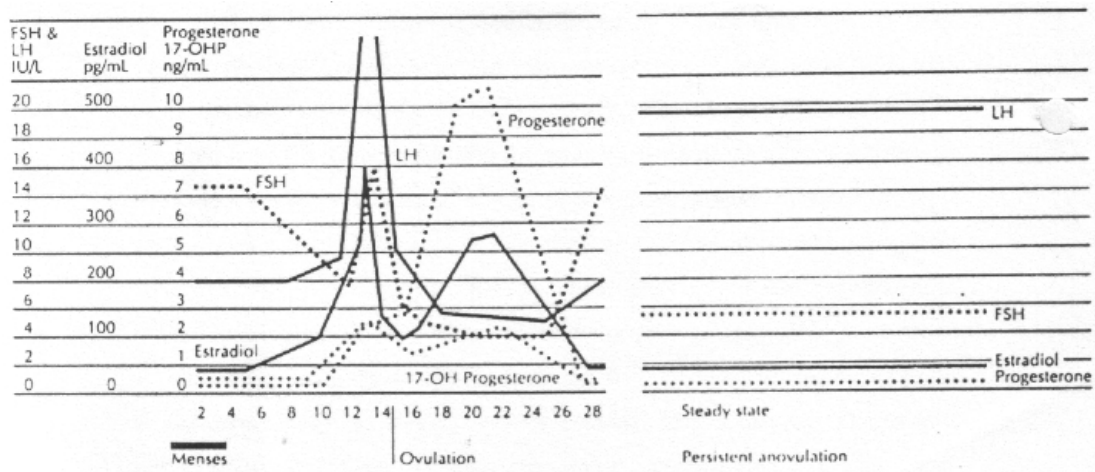
Data-data subjektif dan objektif pada penderita SOPK adalah : infertilitas, gangguan haid, perubahan suara kelaki-lakian, jerawat, hirsutisme, hipertropi klitoris, hipertropi otot, obesitas (+/-), gambaran USG dan gangguan hormonal.<sup>1</sup>

## II. PATOFISIOLOGI SOPK

Stein dan Leventhal Pada tahun 1935 melaporkan suatu kompleks gejala yang berkaitan dengan anovulasi, tetapi hal ini menyebabkan pendekatan yang kaku dalam klinik karena hanya wanita dengan gejala oligomenorea, hirsutisme dan obesitas + dan ovarium polikistik yang membesar. Jadi yang terbaik adalah mempertimbangkan sindrom ini sebagai anovulasi persisten dengan spektrum etiologi dan manifestasi klinis yang luas.

SOPK terjadi jika keadaan anovulasi terjadi dalam suatu periode waktu. Penelitian *Cross sectional* pada wanita yang anovulatoar menunjukkan sekitar 75% memiliki ovarium yang polikistik, karena banyak sekali penyebab anovulasi, maka dengan demikian ovarium polikistik adalah akibat dari penyusunan ulang fungsi-fungsi dan bukanla defek sentral/lokal.

Pada keadaan normal, level hormon akan berfluktuasi, sementara pada anovulasi persisten terdapat keadaan steady state (mantap) dari gonadotropin dan steroid seks. Tetapi keadaan ini relatif hanya menjadi jelas bila ada masalah klinis yang muncul.



Gambar 1 : ovulasi normal dan anovulasi persisten:

Pada anovulasi persisten, produksi harian estrogen dan androgen meningkat dan tergantung pada stimulasi LH. Hal ini merefleksikan level testoteron (T), androstenedion (A), dehidroepiandrostenedion (DHA), DHA Sulfat, 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) dan estron T,A dan DHA di sekresikan oleh ovarium, DHAS oleh adrenal.

Level SHBG dikontrol oleh keseimbangan pengaruh hormonal terhadap sintesisnya di hepar, testosteron sebagai inhibitor, estrogen dan tiroksin sebagai stimulator. SHBG pada SOPK menurun 50% karena adanya peningkatan T, dan pada pasien dengan hiperinsulinemia adalah akibat efek langsung insulit terhadap hati.

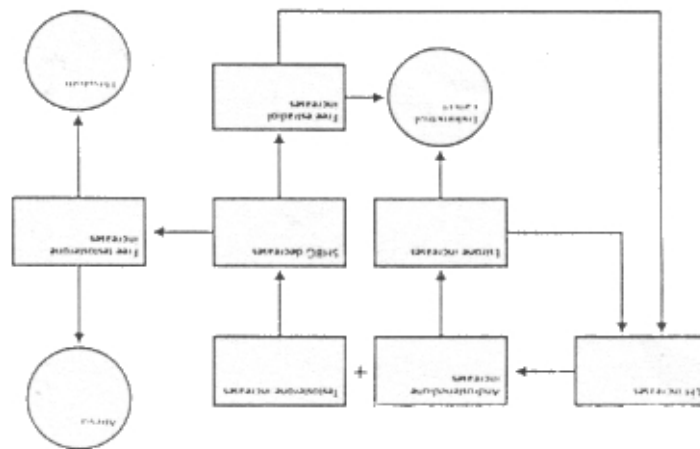
Level LH pada SOPK lebih tinggi dari yang normal, tetapi level FSH rendah/normal. Peningkatan level LH diakibatkan oleh peningkatan sensitifitas pituitary terhadap stimulasi releasing hormon, yang terlihat dari peningkatan amplitudo dan frekuensi pulsa LH. Pola gonadotropin ini (LH meningkat dan FSH menurun) juga dapat diakibatkan oleh desensitisasi pituitary oleh peningkatan frekuensi sekresi GnRH.<sup>2</sup>

Disini terjadi kelebihan androgen dan terjadi disfungsi dari ovarium yang bersifat persisten. Androstenedion dan testosteron yang berlebihan akan mengalami konversi diperifer menjadi estron (E1) dan estradiol (E2).<sup>2,3,5</sup>

Pada POPK sekresi estrogen berlangsung lama dan karena tidak disertai ovulasi proses tersebut tidak diimbangi oleh progesterone. Pada sekresi estrogen yang tidak terkendali ini selanjutnya akan mempengaruhi pelepasan gonadotropin kelenjar hipofise. Karena umpan balik positif dari estrogen pada POPK adalah tetap normal, maka hal ini diduga sebagai penyebab peningkatan sekresi LH. Selain itu pengaruh langsung dari estrogen terhadap pelepasan GnRH juga diduga memegang peranan penting, dengan demikian konsentrasi LH sirkulasi secara keseluruhan meningkat. Peningkatan LH akan menstimulasi sel teka ovarium untuk menghasilkan androgen dalam jumlah besar, akan tetapi sekresi FSH sangat ditekan. Kurangnya stimulasi oleh FSH

menyebabkan kegagalan perkembangan folikel, tidak adekuatnya induksi terhadap enzim aromatisasi yang penting untuk pembentukan estradiol serta menyebabkan kegagalan ovulasi<sup>2,3,4,7</sup>

SOPK adalah akibat lingkaran setan yang dapat dimulai dari titik manapun, ingatlah bahwa SOPK adalah suatu tanda dan bukan penyakitnya. Konsep terakurat adalah bahwa SOPK adalah konsekuensi dari hilangnya ovulasi dan terjadinya keadaan steady state anovulasi persisten.

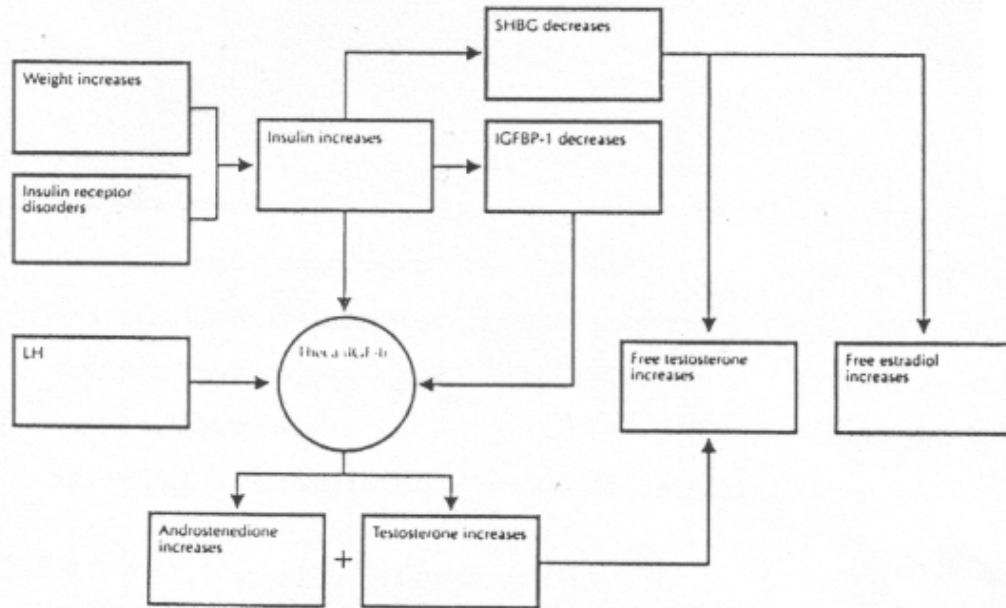


Gambar 1 : Lingkaran terjadinya SOPK

Ciri-ciri SOPK pada ovarium adalah :

1. Luas permukaan area meningkat 2 kali lipat, volume meningkat 8 kali.
2. Jumlah folikel primordial sama, tetapi jumlah folikel yang tumbuh dan stresia (sampai fase folikel sekunder) meningkat 2 kali, setiap ovarium mengandung 20-100 folikel.
3. Ketebalan tunika (lapisan terluar) meningkat 50%.
4. Peningkatan 1/3 pada ketebalan stroma korteks dan peningkatan 5 kali lipat pada stroma subkortikal.
5. Terdapat 4 kali lipat sel nest hilus ovarium (hiperplasi).

Peningkatan ukuran ovarium bukanlah gambaran utama, tetapi kuncinya adalah terhentinya fungsi ovulasi normal.



Gambar 3 : peningkatan nutrisi menurunkan sirkulasi IGFBP-1

Pengukuran IGFBP pada cairan folikel menunjukkan bahwa profil SOPK sama dengan yang ditemukan pada folikel atresia, yaitu level IGFBP 2 dan 4 yang tinggi. Hal ini konsisten dengan keterbatasan aktifitas IGF I dan II sebagai aksi aromatase menurun dan memungkinkan dominasi androgenik pada lingkungan mikro. Perbedaan sel granulosa dari SOPK adalah sel ini sensitif terhadap FSH dan sel teka dari folikel atretik tidak. Gambaran fungsional ini sesuai dengan histologi dan morfologi dari granulosa yang tidak berkembang dan teka yang hiperplastik dan lutein. Perilaku ini sesuai dengan blokade terhadap respon FSH dan bukan karena defek enzim pensintesis steroid. Karena itulah terapi yang sukses tergantung pada perubahan rasio FSH terhadap androgen, baik peningkatan FSH atau penurunan androgen untuk mengatasi blokade androgen pada level granulosa.

### III. DIAGNOSIS

Diagnosis dapat ditegakkan dengan :

#### 1. Data-data subjektif dan objektif :

Infertilitas, gangguan haid, perubahan suara kelaki-lakian, jerawat, hirsutisme, hipertropi klitoris, hipertropi otot, obesitas (+/-), gambaran USG dan gangguan hormonal.

## 2. Temuan penunjang :

Ultrasonografi: pemeriksaan USG transabdominal untuk pemeriksaan ovarium polikistik mempunyai spesifitas yang tinggi, tetapi kurang sensitif terutama pada wanita gemuk. Tetapi kelemahan ini dapat diatasi dengan cara USG transvaginal.

Beberapa kriteria diagnostik ovarium polikistik dengan USG :

Tabel 1 : Perbandingan SOPK dari pemeriksaan USG

Cara USG	Parameter USG	Kriteria untuk OPK
Trans abdominal	Volume ovarium Folikel dengan ukuran 5-8 cm	> 10 cm <sup>3</sup> > 5
Trans vaginal	Volume ovarium Folikel dgn ukuran >6 mm Ukuran folikel rata-rata Stroma ovarium meningkat	> 8 cm <sup>3</sup> > 11 < 4 mm 50% atau > 7,6 cm <sup>2</sup>

## 3. Pemeriksaan hormonal :

Pemeriksaan hormonal yang digunakan untuk mendiagnosis adanya penyakit ovarium polikistik adalah kadar : progesterone, LH, testosteron, androstenedion, nisbah LH/FSH, nisbah testosteron/SHBG, nisbah gula darah puasa/insulin puasa.

Tabel 2: Perbandingan akurasi diagnostik uji hormonal

No	Uji	Akurasi diagnostik			
		Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	Positif (%)	Negatif (%)
1	Progesteron	92	82	94	78
2	LH	60	82	97	46
3	LH/FSH	54	82	100	44
4	Testosteron	60	100	100	49
5	Testosteron/SHBG	96	100	96	83
6	Androstenedion	71	88	92	50
7	Gula darah puasa	95	84	87	94

#### 4. Resistensi insulin

Ada beberapa cara pengukuran untuk menentukan adanya resistensi insulin, antara lain :

- a. Uji Toleransi Glukosa Oral
- b. Uji toleransi insulin
- c. Infus glukosa secara berkesinambungan
- d. Tehnik klem euglikemik, ini merupakan baku emas untuk mengukur sensitivitas jaringan terhadap insulin.
- e. Nisbah gula darah puasa / insulin puasa.

Tabel 3 : keuntungan dan kerugian uji RTI

No.	Uji	Keuntungan	Kerugian
1	Toleransi glukosa oral	Mudah dikerjakan	Dipengaruhi oleh penyerapan glukosa pada usus
2	Toleransi insulin	Dapat menunjukkan indeks aktivitas insulin	Dapat terjadi hipoglikemik
3	Infus glukosa secara berkesinambungan	Dapat menunjukkan kerja insulin	Tergantung dari validitas dari tera
4	Tehnik klem euglikemik	Dapat mengukur secara kuantitatif kerja insulin	Mahal dan sulit
5	Gula darah puasa / insulin puasa	Mudah dikerjakan	Dipengaruhi konsentrasi kadar gula darah sewaktu

Menurut kesepakatan National Institute of Health National Institute of Child heat and Human Development NIH-NIHCHD (April 1997) untuk mendiagnosis SOPK ditetapkan paling sedikit terdapat 1 kriteria mayor dan 2 kriteria minor, kriteria tersebut adalah :

Kriteria mayor : - Anovulasi

- Hiperandrogenisme

- Kriteria minor :
- Resistensi insulin
  - Hirsutisme
  - Obesitas
  - LH/FSH > 2,5
  - Bukti secara USG terdapat ovarium polikistik.

Pada kriteria minimal untuk mendiagnosis adanya SOPK adalah :

1 kriteria mayor yaitu : anovulasi dan 2 kriteria minor yaitu : LH/FSH > 2,5 dan terbukti adanya ovarium polikistik secara USH 1,2,3.

#### **IV. GAMBARAN PATOLOGI ANATOMI**

Secara klasik pada penderita POPK gambaran patologi anatomi ovariumnya mengalami pembesaran, pucat dengan pembukaan yang rata. Kapsul menebal dan skletorik dan dibawahnya terdapat kapsul supkapsuler multipel.<sup>2,3,6</sup> pada beberapa kasus dapat ditemukan gambaran yang tidak sesuai dengan gambaran klasik yaitu polikistik unilateral, bahkan ovarium dalam ukuran normal dapat ditemukan pada beberapa penderita dengan POPK, beberapa penulis ada yang melaporkan sampai 46%. Atas dasar tersebut maka untuk menegakkan diagnosis POKP berdasarkan gambaran morfologi ovarium saja tidak tepat.<sup>2,3,5</sup> Pemeriksaan lebih lanjut mengenai hubungan antara anatomi ovarium dan fungsi ovulasi adalah mutlak diperlukan. Kapsul ovarium menebal dan lebih kurang 65% penebalannya sekitar 0,2 mm – 0,4 mm. Dibawah lapisan epithelial dijumpai penebalan serat kolagen yang bersatu dengan stroma kortikal seluler bagian luar. Penebalan diduga sebagai respons terhadap distensi ovarium yang bersifat kronis. Folikel abnormal ditandai dengan berkurangnya sel granulosa yang menyebabkan berkurangnya jumlah komplemen reseptor FSH permukaan dan aktifitas mitosis pada sel ini berkurang.<sup>2,3,4,5</sup>

## V. HUBUNGAN ANTARA RESISTENSI INSULIN, HIPERINSULINEMI DAN HIPERANDROGENISME

Hiperandrogenisme dan resistensi terhadap insulin (RTI) umumnya berkaitan dengan akantosis nigrikans (warna kulit abu-abu gelap, terkadang verukosa, biasanya di leher, inguinal dan aksila) yang merupakan pertanda RTI. Adanya akantosis ini tergantung dengan beratnya hiperinsulinemia.

Keadaan hiperinsulinemia ini mewakili respon kompensasi terhadap jaringan target. Hubungan ini melibatkan perubahan konsentrasi asam lemak bebas. Jika level insulin tidak ada untuk menekan level FFA ini, akan terjadi peningkatan produksi hepatic dan hiperglikemik.

Mekanisme untuk RTI adalah : resistensi pada jaringan target perifer, penurunan klirens hepatic, peningkatan sensitivitas pankreas. Wanita hiperandrogenik dengan hiperinsulinemia menderita RTI perifer dan penurunan tingkat klirens insulin akibat penurunan ekstraksi insulin hepatic.

Presentasi klinis pasien dengan RTI tergantung pada kemampuan pankreas untuk berkompensasi terhadap jaringan target perifer yang resisten. Terdapat kaitan langsung antara level insulin plasma dengan tekanan darah (hipertensi). RTI berkaitan dengan peningkatan trigliseride dan penurunan HDL.

RTI perifer ini dapat diakibatkan oleh :

1. Mutasi gen reseptor insulin (penurunan jumlah reseptor insulin pada jaringan target).
2. Auto antibody terhadap reseptor.
3. Gangguan pada fungsi reseptor (mutasi gen reseptor) dan inhibitor yang dapat mengganggu fungsi reseptor setelah berikatan dengan insulin.

Pada SOPK, RTI perifer diakibatkan oleh defek pada aktivasi setelah reseptor kinase. Jadi kelainan bukan pada jumlah / fungsi reseptor tetapi pada post reseptor. 2,3,6,8

Apakah ada kaitan antara hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme dapat dijelaskan oleh adanya obesitas android pada pasien hiperandrogenik. Obesitas android adalah deposit fat pada dinding abdomen dan mesentrik viseral. Lemak ini lebih sensitif terhadap katekolamin dan kurang terhadap insulin, sehingga lebih aktif metabolismenya. Distribusi lemak seperti ini berkaitan dengan hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa, DM dan peningkatan produksi androgen dan penurunan level SHBG dan peningkatan level T bebas dan estradiol.

Obesitas sentral (android) berkaitan dengan faktor risiko kardiovaskular, termasuk hipertensi, dan profil lipoprotein kolesterol yang jelek. Rasio pinggang-panggul adalah variabel terkuat dan berbanding terbalik dengan fraksi level HDL. Rasio pinggang-panggul :  $> 0,85$  merupakan indikasi untuk distribusi fat.

Mekanisme kaitan antara obesitas android dengan hiperinsulinemia :

1. Obesitas android lebih aktif metabolisme, sehingga FFA tinggi  $\Pi$  hiperglikemia.
2. Androgen menghambat aksi insulin hepar dan perifer.
3. Androgen + peningkatan FFA menghambat ekstraksi insulin hepatic .

Karena obesitas berkaitan dengan RTI maka korelasi antara peningkatan androgen dan RTI dilaporkan terjadi pada wanita anovulator obese dan non obese, tetapi level insulin lebih tinggi dan LH, SHBG dan IGFBP-1 lebih rendah pada wanita obese dengan SOPK dibandingkan dengan wanita non obese dengan SOPK.

Jadi pada wanita dengan SOPK dapat dibagi menjadi 2 grup :

1. Obese, RTI, hiperinsulinemia dan level LHnya normal/sedikit meningkat.
2. Peningkatan LH, tidak ada RTI dan level insulin normal.

Manakah yang lebih dulu antara hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme ?

Hiperinsulinemia adalah faktor primer karena pemberian agonis GnRH tidak merubah keadaan hiperinsulinemia / RTI. Jadi hiperinsulinemia mendahului hiperandrogenisme. Jadi peningkatan level insulin akan meningkatkan level testosteron dalam sirkulasi.

Ada 6 alasan mengapa hiperinsulinemia menyebabkan hiperandrogenisme :

1. Pemberian Insulin(I) kepada wanita SOPK akan meningkatkan level A didalam sirkulasi.
2. Pemberian glukosa kepada wanita kiperandrogenisme meningkatkan level I dan A didalam sirkulasi.
3. Penurunan BB akan menurunkan level insulin dan A.
4. Invitri, insulin akan menstimulasi produksi A oleh sel theka.
5. Penurunan level insulin pada SOPK akan menurunkan level androgen.
6. Setelah normalisasi anrogen dengan agonis GnRH, respon insulin terhadap test glukosa tetap abnormal pada wanita obese dengan SOPK.

Bagaimana hiperinsulinemia dapat menyebabkan hiperandrogenisme dapat dijelaskan bahwa terdapat koerlasi antara derajat hiperinsulinemia dengan hiperandrogenisme. Pada konsentrasi tinggi, Insulin berikatan dengan reseptor IGF-1 (yang strukturnya hampir sama dengan reseptor insulin) karena aksi IGF-1 akan meningkatkan respon androgen theka terhadap LH, sehingga aktivasi reseptor IGF-1 oleh insulin akan meningkatkan produksi androgen.

Ada 2 aksi hiperinsulinemia sehingga terjadi hiperandrogenisme :

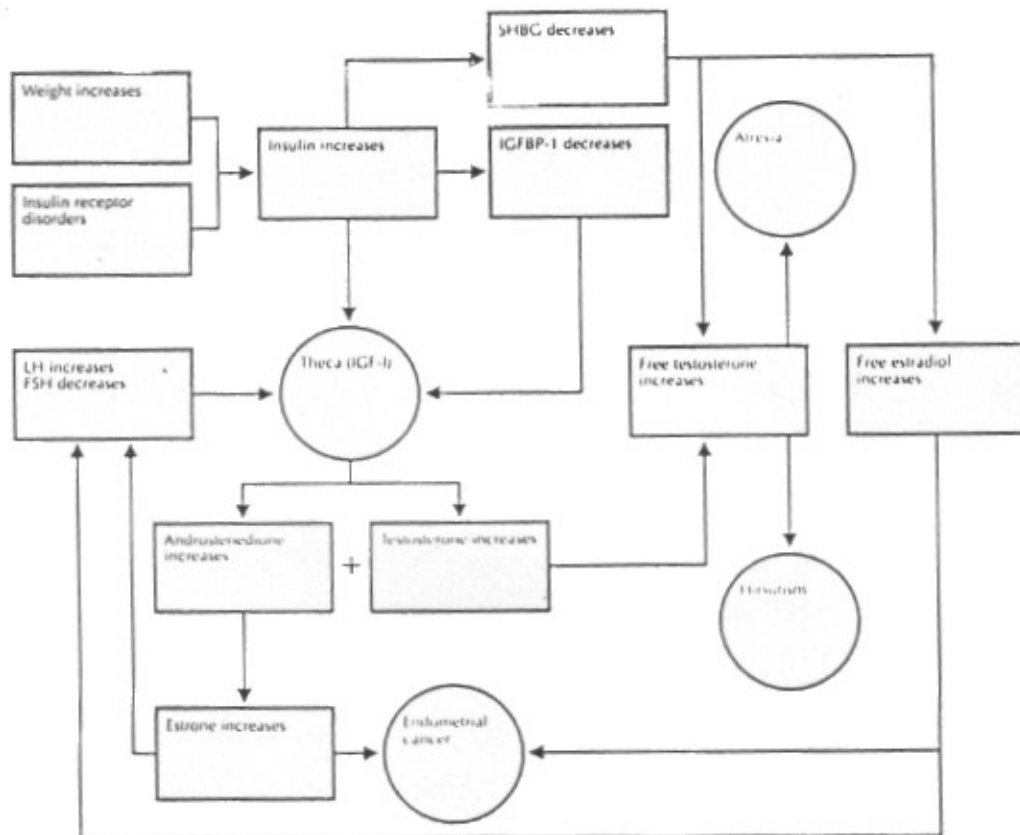
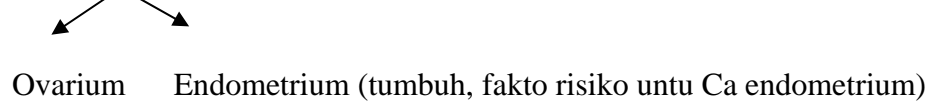
1. Inhibisi sintesis SHBG oleh hepar.
2. Inhibisi produksi IGF-1 oleh hepar.

Penurunan produksi SHBG diketahui sebagai mekanisme korelasi terbalik antara BB dengan level SHBG dalam sirkulasi. Penurunan SHBG juga adalah

faktor resiko independen untuk NIDDM, tanpa memperhitungkan BB dan distribusi fat.

Intake nutrisi akan menurunkan level IGFBP-1 dalam sirkulasi karena peningkatan akan menghambat produksinya oleh hepar.

IGFBP-1 rendah  $\square$  IGF-1 tinggi



Gambar 4 : Hubungan hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme

### **Penyebab resistensi insulin : 3**

#### **1. *Gen***

Walaupun belum dapat diidentifikasi secara lebih spesifik, peranan gen terhadap RTI cukup jelas pada penelitian keluarga suku Indian Pima.

#### **2. *Lemak***

Hubungan antara RTI dan kegemukan cukup erat. Hubungannya menjadi lebih jelas lagi bila kita memperhatikan distribusi lemak dan sensitivitas insulin. Pengukuran ratio lingkaran perut dan lingkaran panggul (waist/hip ratio) sebagai indeks obesitas sentral, telah lama disadari sebagai petanda resistensi insulin dan risiko diabetes tipe 2. Secara metabolik lemak visceral lebih aktif bila dibandingkan dengan lemak subkutan perifer. Respon lipolisis terhadap stimulasi adrenergik lebih besar, sementara hambatan lipolisis oleh insulin lebih kecil.

#### **3. *Gender***

Dibandingkan laki-laki, perempuan perimenopause lebih sensitif terhadap insulin, hal mana dihubungkan dengan jumlah lemak visceral yang lebih kecil (meskipun secara keseluruhan perempuan mempunyai 30% lebih banyak lemak). Kemungkinan sensitivitas insulin yang lebih baik itu berhubungan dengan peran estrogen. Oleh karena itu, setelah menopause perempuan tidak mempunyai keuntungan dibandingkan laki-laki dalam hal insiden diabetes tipe 2.

#### **4. *Diet***

Makanan dengan komposisi tinggi lemak jenuh dalam jangka lama dapat menyebabkan resistensi insulin pada binatang percobaan. Walaupun demikian hal itu tidak terbukti pada manusia. Yang jelas perubahan jumlah asupan kalori yang menyebabkan perubahan berat badan dapat mempengaruhi resistensi ataupun sensitivitas insulin. Pada diabetes tipe 2, pengurangan asupan energi makanan efektif meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Dan yang lebih menarik lagi

efek penurunan berat badan tersebut, terutama terjadi pada pengurangan jaringan lemak viseral.

Asam lemak bebas agaknya berperan dalam kaitan antara obesitas dan resistensi insulin. Pada orang normal, bila asam lemak bebas diinfuskan maka akan timbul resistensi insulin, yang terlihat dengan berkurangnya penggunaan glukosa. Asam lemak bebas juga dapat menghambat kemampuan insulin mensupresi produksi glukosa hati. Lebih lanjut dikatakan bahwa lemak abdominal merupakan sumber aktif asam lemak bebas.

#### **5. *Latihan jasmani***

Penelitian epidemiologis menunjukkan bahwa turunnya kegiatan fisik merupakan faktor yang penting terhadap peningkatan prevalansi diabetes tipe 2. Kegiatan jasmani yang teratur, telah terbukti dapat meningkatkan sensitivitas insulin, mekanismenya ialah : pembuluh darah kapiler pada jaringan otot meningkat, kadar GLUT A meningkat dan mungkin yang paling penting ialah berkurangnya lemak viseral.

#### **6. *Hiperglikemi***

Ini merupakan faktor tambahan terhadap resistensi insulin pada diabetes tipe 2 (glukotoksisitas). Pada keadaan hiperglikemi, asam lemak bebas pada sel otot meningkat, dan pada gilirannya akan menambah berat resistensi insulin yang telah ada.

#### **7. *Obat***

Resistensi insulin dapat diperberat oleh beberapa jenis obat, antara lain : glukokortikoid, penyekat beta dan adrenergik agonis.

#### **8. *Infeksi***

Infeksi akut dapat memperberat resistensi insulin dan hiperglikemi pada pasien diabetes. Kemungkinan TNF alfa berperan dalam proses ini.

Resistensi insulin dan sindroma resistensi insulin bukanlah merupakan keadaan yang sama; tetapi istilah tersebut sering disalah artikan dan digunakan tertukar. Sindroma insulin resisten adalah suatu kumpulan keadaan yang saling terkait secara fisiologis dan faktor klinis lainnya, termasuk: resistensi insulin, hiperinsulinemi, dan perburukan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Faktor penyakit kardiovaskuler yang dimaksud diatas ialah al : dislipidemi, hipertensi, gangguan toleransi glukosa yang progresif, kegemukan/obesitas sentral, gangguan hemoreologi, fibrinolisis, hemostasis dan disfungsi endotel.<sup>3</sup>

Sejak pertama kali dipertemukan oleh Gerald Reaven tahun 1988, sindroma resistensi insulin telah dianggap sebagai faktor resiko untuk penyakit jantung koroner (PJK). Hiperinsulinemi dan resistensi insulin, merupakan keadaan yang tak dapat dipisahkan dan pikirkan sebagai akibat kompensasi terhadap adanya penurunan sensitivitas insulin di jaringan perifer. Beberapa studi prospektif menunjukkan bahwa, hiperinsulinemi merupakan risiko PJK.

Di Indonesia, seperti juga dinegara berkembang lainnya, prevalensi diabetes mellitus (DM) tipe 2 meningkat dengan cepat dan telah menjadi masalah kesehatan masyarakat. Adanya perubahan pola hidup dari kehidupan masyarakat tradisional mengarah pada kehidupan masyarakat modern, degan asupan tinggi kalori dan gaya hidup sedentary, dipikirkan sebagai penyebab meningkatnya prevalensi DM. resistensi insulin dipikirkan sebagai salah satu keadaan yang penting dalam timbulnya DM tipe 2, bahkan keadaan resistensi insulin telah diketahui mendahului keadaan sakit tersebut. Pada pasien-pasien DM tipe 2, gangguan toleransi glukosa serta pasien dengan risiko tinggi DM, prevalensi resistensi insulin tinggi. Dengan demikian lemak viseral mungkin berhubungan dengan resistensi insulin baik diperiper maupun hati.

## **VI. SINDROM POLIKISTIK OVARIUM DAN RESISTENSI INSULIN**

Sindroma polikistik ovarium (SPO) adalah keadaan hiperandrogenism yang sering dijumpai dan merupakan gangguan endokrin yang tersering pada

perempuan. Pada SPO dijumpai adanya hiperinsulinemia yang timbul akibat adanya resistensi insulin sedang dan tidak berkaitan dengan kegemukan. Hiperinsulinemi ini agaknya khas berkaitan dengan SPO itu sendiri dan bukan berkaitan dengan hiperandrogenemi. Diagnosis SPO ditegakkan berdasarkan keadaan hiperandrogen yang disertai anovulasi kronik, tentunya setelah menyingkirkan kemungkinan penyebab lain. Sedangkan morfologi ovarium tidak dimasukkan kriteria diagnosis. Jadi jelas kiranya bahwa SPO sebenarnya merupakan sindroma gangguan metabolisme yang juga mempunyai komplikasi gangguan metabolisme yang juga mempunyai komplikasi gangguan reproduksi.<sup>3,8,10</sup>

Walaupun etiologinya tidak jelas, wanita dengan SOPK berisiko tinggi untuk menderita NIDDM. Pada onset yang lebih muda (dekade  $\frac{3}{4}$ ) daripada NIDDM pada populasi umum (dekade  $\frac{6}{7}$ ). SOPK berkaitan dengan fenotip untuk RTI yang berbeda dengan fenotip RTI lainnya dan NIDDM serta sindrom type A/B. Pada individu dengan obesitas NIDDM, sel adiposit menunjukkan penurunan sensitivitas dan responsibilitas terhadap insulin, sehingga terjadi hiperinsulinemia, glikemia dan atau obesitas. Pada SOPK, RTI tidak tergantung pada parameter ini.

Manifestasi utama dari SOPK adalah hirsutisme dan anovulasi, oligo/amenore. Sekitar  $\frac{1}{2}$  dari wanita dengan SOPK akan obese dan menderita DM. Kelainan biokimia yang paling penting adalah peningkatan testosteron total dan bebas, penurunan konsentrasi SHBG, peningkatan LH, hiperinsulinemia. Tetapi tidak seluruh wanita menunjukkan kelainan ini. Secara anatomis, kebanyakan wanita memiliki ovarium yang polikistik secara USG, tetapi karena sebab tertentu wanita normal pun bisa menunjukkan gambaran ini. Jadi diagnosis tidak boleh berdasarkan kriteria anatomis saja.

Kelainan dasar pada SOPK untuk produksi androgen adalah ovarium, terutama testosteron. Pada ovarium wanita yang normal, progesteron diubah

menjadi  $17\alpha$  hidroksi progesteron diubah lagi menjadi androstenedion di sel theka oleh enzim  $17\alpha$  hidroksilase dan  $17,20$  liase yang berasal dari sitokrom P 450c  $17\alpha$ .

Androstenedion ini pada sel theka juga akan segera diubah menjadi testosteron yang akan diubah menjadi estradiol oleh sel granulosa. Pada SOPK aktivitas  $17\alpha$  hidroksilasi dan  $17,20$  liase meningkat → sehingga testosteron pun meningkat ↓

1. Menurunkan lokal atresia folikuler prematur dan anovulasi.
2. Menurunkan sistemik. Bila testosteron yang meningkat sampai ke sirkulasi → hirsutisme.

Faktor ekstra ovarian yang mempertahankan produksi yang berlebihan ini adalah :

- ✓ LH : stimulator poten untuk pertumbuhan sel theka dan produksi androgen dan sekresinya akan diinhibisi jika konsentrasi serum testosteron turun.
- ✓ Insulin : meningkatkan produksi testosteron (T) pada jaringan stromal (konsentrasi T akan turun bila insulin turun karena pemberian diazoxide inhibisi sekresi, diet, metformin)

Bukti bahwa insulin menstimulasikan fungsi ovarium secara langsung lebih kuat daripada insulin menstimulasi sekresi LH. Insulin juga menurunkan produksi SHBG oleh hepar. Karena itulah hiperinsulinemia adalah kunci terpenting pada SOPK yang disebabkan oleh RTI, spesifiknya resistensi terhadap aksi hipoglikemik insulin, sehingga wanita dengan SOPK lebih mungkin yang gemuk. Beratnya RTI tidak tergantung pada hiperandrogenisme. Penjelasan untuk stimulasi insulin terhadap ovarium adalah mekanisme aksi insulin post reseptor pada ovarium, melalui kelainan persinyalan insulin pada intraseluler/kelainan pada P45 dan  $17\alpha$  (aktivitasnya meningkat/lebih sensitiv

terhadap insulin). Tetapi mekanisme ini tidak terjadi pada sensitivitas produksi SHBG terhadap hiperinsulinemia. Penurunan sensitivitas terhadap efek hipoglikemik insulin adalah :

1. Merefleksikan penurunan sensitivitas (pada jaringan otot dan adiposa).
2. Merefleksikan peningkatan sensitivitas terhadap insulin (pada pituitari dan hati) → merupakan hasil dari interaksi antara insulin dan testosteron meningkatkan estrogen (atau keduanya) pada jaringan ini.<sup>4, 6, 8, 11</sup>

## **VII. PENGELOLAAN SINDROMA RESISTENSI INSULIN**

Fenotip sindroma resistensi insulin sangat bervariasi, dan tidak jarang berkaitan dengan diabetes melitus klinis. Derajat beratnya resistensi insulin juga sangat bervariasi mulai dari yang ringan seperti pada hipertensi esensial, resistensi insulin sedang pada sindroma polikistik ovarium, sampai dengan resistensi insulin berat pada sindroma tipe A. Indikasi terapi pada keadaan hiperinsulinemi sendiri masih tetap kontroversial. Nyatanya tidak ada satupun pengobatan yang seragam dan cukup efektif untuk mengurangi resistensi insulin, sekalipun pada pasien dengan hiperglikemi seperti pada diabetes tipe 2. Tentu bila faktor etiologi sindrom resistensi insulin sudah jelas seluruhnya, arah pengobatan akan menjadi lebih tepat. Kondisi-kondisi tertentu yang biasanya menyertai resistensi insulin, seperti : hiperandrogenisme, oligomenore sampai dengan hiperlipidemi, biasanya berespon terhadap pengobatan spesifik. Sampai sekarang masih belum jelas benar apakah keadaan abnormal terkait tersebut diatas akan membaik sejalan dengan perbaikan resistensi insulin. Sebagai contoh keadaan hiperandrogenism yang sering terkait dengan resistensi insulin, akan membaik dengan penurunan berat badan, walaupun resistensi insulinnya masih tetap ada. Perempuan dengan SPO mempunyai risiko untuk menderita DM pada usia yang lebih muda. Oleh karena itu pasien dengan SPO perlu dilakukan tes toleransi glukosa secara berkala.<sup>3, 7, 9, 14</sup>

## VIII. ANOVULASI KRONIK PADA SOPK

Konsekuensi klinis dari anovulasi persisten :

1. Infertilitas
2. Masalah perdarahan haid, amenorea 50% kasus, dengan perdarahan irreguler dan berat pada 30% kasus.
3. Hirsutisme dan acne.
4. Peningkatan risiko 3 kali lipat untuk Ca endometrium dan Ca payudara (3-4 kali lipat).
5. Peningkatan risiko untuk DM pada pasien dengan hiperinsulinemia.

Pasien tentu akan datang dengan anovulasi dan haid tidak teratur/ amenore dan perdarahan with drawal setelah diberi progestin. Jika tidak ada hirsutisme/virilisme penilaian produksi androgen tidak perlu dilakukan. Biopsi endometrium dianjurkan pada wanita dengan anovulasi yang lama. Pengobatannya pada wanita yang ingin hamil adalah induksi ovulasi, sayangnya risiko untuk abortus spontan meningkat. Karena peningkatan LH yang berpengaruh jelek terhadap oosit, dengan cara menginduksi maturasi prematur dan penyelesaian pembelahan meiosis pertama yang prematur pula. Jadi harus dilakukan supresi sebelum induksi ovulasi dilakukan. Untuk pasien yang tidak ingin hamil dan tidak mengeluh mengenai hirsutismenya dan perdarahan haid tidak teratur, terapi ditujukan untuk mencegah efek steady state ini terhadap endometrium dan payudara. Pasien diberi medroksi progesteron asetat (10 mg/hari untuk 10 hari pertama setiap bulan) agar terjadi perdarahan withdrawal dan mencegah hiperplasia endometrial.

Terapi periodeik perbulan dengan agen progestin tidak mempengaruhi produksi androgen pada SOPK. Jadi risiko untuk penyakit jantung tetap ada. Wanita yang ovulatoar, BB tinggi dan hiperandrogenik berisiko untuk terkena DM. Hiperinsulinemia juga meningkatkan risiko untuk penyakit kardiovaskular dengan cara :

1. Aksi atherogenik langsung
2. Menyebabkan profil lipid yang jelek

Hiperinsulinemia juga menyebabkan stimulasi IGF-1 yang berlebihan dan pada tulang terlihat gambaran seperti akromegali dan meningkatnya risiko Ca endometrial.

Satu-satunya terapi efektif untuk wanita dengan SOPK adalah penurunan BB. Karena : hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme dapat diturunkan oleh penurunan BB sedikitnya 5% dari berat awal. Penurunan BB berkaitan dengan peluang yang baik untuk hamil, penurunan level insulin dan penurunan T bebas pada indeks massa tubuh < 27 (karena pada IMT < 27 27 tidak ada RTI).

Siapa yang seharusnya di test untuk hiperinsulinemia ?

Wanita dengan SOPK baik yang obese dan yang tidak dapat menderita hiperinsulinemia, tetapi tidak semua. Tetapi hiperinsulinemia lebih sering ditemukan pada wanita yang kelebihan BB dan androgenik. Wanita yang tidak obese dengan hiperinsulinemia tidak memiliki risiko yang sama untuk DM/ onset untuk NIDDM yang terjadi pada usia lebih tua dibandingkan dengan pasien obese.

Sangat beralasan jika semua pasien dengan obesitas android di test untuk hiperinsulinemia: rasio pinggang-panggul : > 0,85 → obesitas android.

< 0,75 → obesitas ginekoid.

Wanita usia belasan dengan anovulasi persisten juga adalah kandidat untuk test hiperinsulinemia. Selama pubertas RTI terjadi mungkin karena peningkatan steroid seks dan growth hormon sehingga terjadi peningkatan sekunder insulin dan IGF-1. Peningkatan insulin akan menurunkan SHBG, sehingga terjadi aktivitas steroid seks untuk perkembangan pubertas. Jadi penting sekali untuk mengidentifikasi wanita usia belasan ini yang berisiko tinggi untuk DM. Rasio glukosa puasa terhadap insulin puasa yang < 3,0

menunjukkan hiperinsulinemia, pengukuran rasio ini direkomendasikan sebagai bukti konseling dan arah tindakan.<sup>2,4,6,7</sup>

#### **A. PENATALAKSANAAN ANOVULASI PADA SOPK**

Berbagai regimen pemicu ovulasi telah banyak dicoba baik non bedah maupun bedah. Hal yang perlu diperhatikan adalah bahwa etiologi dan patogenesis anovulasi pada SOPK belum tuntas dipahami, sehingga apapun pengobatan yang diberikan tidak akan memberikan hasil yang menyeluruh dan memuaskan. Hal lain adalah pemicu ovulasi pada penderita SOPK mempunyai risiko efek samping dan komplikasi yang berbeda dibanding pada anovulasi yang hipogonadotropin, yaitu kemungkinan terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium (SHO), kehamilan multipel, dan abortus yang lebih tinggi.

Umumnya penatalaksanaan anovulasi pada SOPK akan dimulai dengan pemberian klomifen sitrat. Bila tidak terjadi ovulasi, dapat ditingkatkan dosisnya atau ditambahkan deksametason atau prednison untuk menekan androgen. Bila hal ini tidak berhasil dapat dipilih regimen lain, umumnya diberikan gonadotropin (hMG atau FSH yang dimurnikan). Seringkali karena faktor biaya, maka pemberian gonadotropin tidak dilakukan, dan pasien berhenti pada tahap klomifen saja. Hal ini pemicuan dengan tindakan bedah merupakan alternatif.

Kegagalan pemicuan ovulasi dengan klomifen sitrat pada penderita SOPK umumnya berhubungan dengan faktor obesitas. Dosis klomifen sitrat yang dibutuhkan seiring dengan peningkatan berat badan. Mengingat meningkatnya obesitas berhubungan dengan makin beratnya hiperinsulinemia, maka keadaan ini mungkin merupakan faktor yang mempengaruhi kegagalan pemicuan ovulasi dengan klomifen sitrat. Telah dilaporkan bahwa sekitar 25% kasus kegagalan pemicuan dengan klomifen sitrat menunjukkan adanya RTI. Berdasarkan patofisiologi ini maka usaha menurunkan kadar insulin dapat memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin diharapkan dapat

memperbaiki keberhasilan pemicuan ovlulasi dengan kломifen sitrat. Beberapa cara untuk mencapai hal itu adlaah modifikasi diet, olahraga dan pemberian obat-obat yang memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin seperti metformin dan troglitazone.<sup>1, 12, 13, 14</sup>

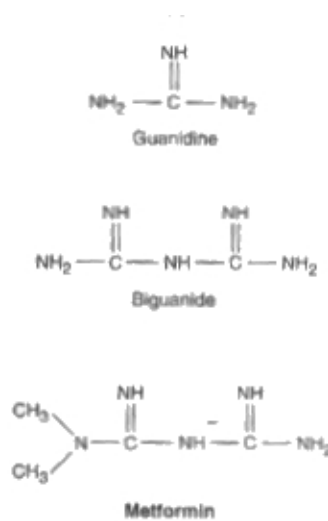
## **VIII. METFORMIN**

Pengobatan pada SPOK pada refrat ini memfokuskan pada metformin.

### **A. Farmakologi**

Metformin biguanid (dimetil biguanid) adalah obat anti hiperglikemik oral yang banyak digunakan pada terapi NIDDM. Dia menurunkan level gula darah dengan cara memperbaiki sensitivitas hepar dan jaringan perifer terhadap insulin tanpa mempengaruhi sekresi insulin. Metformin tampaknya juga berpengaruh baik terhadap level lipid dan aktivitas fibrinolitik, walau efek untuk jangka panjangnya belum jelas.

Metformin memiliki efikasi antihiperglikemik yang sama dengan sulfonilurea pada pasien NIDDM obese dan non ebese. Berdasarkan data United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKDS). Tetapi tidak seperti sulfonilurea dan insulin, metformin tidak meningkatkan BB. Penambahan metformin pada terapi antidiabet akan meningkatkan efikasi, jadi dapat berguna pada NIDDM yang tidak dapat dikontrol oleh sulfonilurea tunggal dan dapat menurunkan/meniadakan injeksi insulin setiap hari. ESO GIT yang reversibel pada terapi metformin dapat dikurangi dengan makan bersama makanan/ setelah makan, dosis rendah dan ditingkatkan sedikit-sedikit bila perlu. Jarang terjadi asidosis laktat dan risiko dapat dikurangi dengan pengawasan terhadap akumulasi obat/laktat didalam tubuh, Metformin juga tidak menyebabkan hipoglikemik.<sup>15,16,17</sup>



Gambar 5 : Susunan biokimia metformin

Metformin juga dapat memperbaiki profil lipid plasma dan fibrinolitik yang berkaitan dengan NIDDM, sehingga ada kemungkinan efeknya terhadap penyakit kardiovaskular, karena tidak meningkatkan BB, maka metformin adalah obat *first line* pada terapi pasien obese dengan NIDDM (tetapi juga baik untuk terapi non obese).

Merupakan satu-satunya golongan biguanid yang pada saat ini banyak digunakan pada pasien DM tipe 2 dengan berat badan lebih dan gemuk. Agaknya obat ini mempunyai peran yang potensial dalam pengobatan sindrom resistensi insulin tanpa gangguan toleransi glukosa, termasuk untuk pasien dengan derajat resistensi insulin berat. Berbeda dengan golongan sulfonilurea, metformin menurunkan kadar glukosa darah tanpa merangsang pelepasan insulin endogen. Metformin tidak menurunkan kadar glukosa darah sampai dibawah kadar glukosa normal. Walaupun mekanisme kerja metformin masih sering diperdebatkan, agaknya jelas bahwa ia meningkatkan disposal glukosa secara langsung di jaringan perifer. Pada pasien DM gemuk dengan resistensi insulin, metformin menekan produksi basal glukosa hati, memperbaiki toleransi

glukosa serta menurunkan kadar insulin, kadar kolesterol, kadar trigliserida dan asam lemak bebas plasma.<sup>16,17,18,19</sup>

Cara kerja metformin sangat kompleks dan multifaktorial, walaupun demikian hasil berbagai penelitian menunjukkan bahwa efek kerja utamanya ialah meningkatkan pemakaian glukosa di jaringan perifer sehingga menurunkan resistensi insulin. Beberapa penelitian lain telah mencoba menilai apakah metformin dapat memperbaiki parameter metabolik pada orang gemuk non DM dan pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa. Hasilnya menunjukkan bahwa tekanan darah, metabolisme glukosa dan lemak membaik secara nyata, meskipun tetap belum jelas apakah pengobatan tersebut dapat mencegah progresifitas dari gangguan toleransi glukosa menjadi DM. Efek samping metformin yang sering dijumpai ialah gejala gastrointestinal, malabsorpsi vitamin B12 tidak terlalu sering, sedangkan kejadian asidosis laktat sangat jarang.<sup>19,20</sup>

#### **B. Farmakodinamik :**

- ✓ Bereaksi terutama meningkatkan sensitifitas jaringan perifer (otot dan skelet), hepar terhadap insulin.
- ✓ Tidak meningkatkan sekresi insulin oleh pankreas dan tidak menimbulkan hipoglikemia.
- ✓ Meningkatkan ambilan glukosa oleh RBC.
- ✓ Meningkatkan transpor glukosa yang distimulasi Insulin melalui membran sel.
- ✓ Menurunkan level FFA, TG, LDL, meningkatkan HDL.
- ✓ Meningkatkan aktivitas fibrinolitik dan menurunkan densitas platelet dan agregasinya pada terapi > 3 gram / hari (6 bulan).

### C. Farmakokinetik :

- ☞ Bioavailabilitas oral 50-60%. Absorpsi selesai di GIT 6 jam.
- ☞ Dosis tinggi malah kurang bioavailabilitasnya (pada dosis 500-1500 mg).
- ☞ Distribusi luas + tidak berikatan dengan protein plasma.
- ☞ Tidak ada metabolit / konjugat.

Ekresi melalui renal, waktu paruh 4-8,7 jam. Memanjang pada gagal ginjal dan berkorelasi dengan kreatinin klirens.

### D. Tolerabilitas

ESO akut, reversibel terutama dari GIT terjadi pada 5-20% pasien. Dikurangi dengan makan obat setelah makan/bersama dengan makanan. Dimulai dengan dosis rendah dan dapat ditingkatkan bertahap. Diare pada 20% pasien dapat diturunkan dosisnya. Diperkirakan, 5% yang tidak dapat mentoleransi.

Eso yang paling berat adalah asidosis laktat jarang ditemukan dan dapat dikurangi dengan mematuhi aturan pakai dan kontra indikasinya (pada gagal ginjal, hepar, pemakaian bersama obat yang meningkatkan produksi asam laktat). Tidak ada hipoglikemia dan insiden asidosis laktat lebih dari penggunaan sulfonilurea.<sup>20,21</sup>

Efek terhadap metabolisme lipid :

- Menurunkan FFA, TG, kolesterol total, LDL, VDRL, rasio LDL/HDL.
- Meningkatkan HDL.

### 6. Efek terhadap utilisasi dan metabolisme glukosa

- Peningkatan utilisasi glukosa sampai 3%, pada terapi metformin dosis 0,5 – 3 gram/hari selama 6 minggu.
- Respons maks pada dosis 1,5 gram/hari (53%)
- Peningkatan ambilan glukosa yang distimulasi insulin berkisar dari 8-29%, setelah terapi 0,5-3 gram/hari selama 12 minggu.

- Penelitian dengan infus arginin untuk menstimulasi sekresi insulin sebelum dan setelah terapi metformin 1,7 gram/hari selama 3 minggu, menunjukkan penurunan pada hiperinsulinemia basal, peningkatan sensitivitas jaringan terhadap insulin (penurunan level FFA basal, penurunan peptida dan level insulin puasa dan perbaikan fase pertama respon insulin pada test glukosa.<sup>20,21</sup>

### **7. Efek terhadap reseptor insulin**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metformin memperbaiki pengikatan insulin ke reseptornya pada RBC dan monosit pada orang normal dan pasien DM baik yang obese maupun yang tidak obese, juga meningkatkan jumlah reseptor pada RBC, tetapi juga ada penelitian yang melaporkan bahwa tidak ada perubahan. Tidak ada korelasi antara pengikatan insulin ke reseptor dengan perbaikan metabolik dan klinis, sehingga diduga aksi langsung dari obat terjadi pada level intraseluler, setelah pengikatan.<sup>21,22</sup>

### **8. Distribusi dan metabolisme**

Didistribusikan dengan cepat dan berakumulasi di esofagus, gaster, duodendum, kelenjar ludah dan ginjal, jaringan usus halus dapat menjadi depot terpenting untuk terjadinya akumulasi metformin. Tidak ada ikatan dengan protein plasma, tetapi peningkatan rasio konsentrasi metformin pada darah sama dengan di dalam plasma setelah 24 jam, terlihat pada dosis oral 1,5 gram tunggal yang menunjukkan pengikatan / kaitan obat yang rendah dengan sel darah. Metformin tidak mengalami metabolisme, dan tidak ditemukan metabolit/konjugatnya.<sup>14,16,18</sup>

## 9. Eksresi

Melalui renal dan waktu paruhnya 4-8,7 jam setelah pemberian oral pada orang yang sehat, memanjang pada pasien gagal ginjal dan berkorelasi dengan kreatinin klirens. Terdapat fase eliminasi lanjut dengan waktu paruh 0,9-19 jam. Rang untuk klirens renal dan total adalah 20,1-36,9 l/h dan 26,5-42,4 lh, yang menunjukkan adanya sekresi metformin melalui tubulus. Tidak ada mengenai sekresi metformin pada ASI / melalui plasenta.<sup>22</sup>

## 10. Interaksi obat

- ↪ Akarbose inhibitor  $\alpha$  glukosidase: menurunkan bioavailabilitas metformin.
- ↪ Guar gum + metformin + standar meal : menurunkan secara bermakna tingkat absorpsi metformin dibandingkan pemberian metformin saja.
- ↪ Simetidin menurunkan sekresi tubuler metformin.
- ↪ Meningkatkan dosis yang diperlukan pada antikoagulan phenprocoumon oral karena metformin meningkatkan eliminasi obat ini.<sup>21,22</sup>

Metformin merupakan derivat biguanid yang mempunyai mekanisme kerja langsung terhadap organ sasaran. Pemberiannya pada orang non diabetik tidak menimbulkan penurunan kadar glukosa darah, tetapi sediaan biguanid ternyata menunjukkan efek potensiasi dengan insulin. Pada penyelidikan in vitro ternyata biguanid merangsang glikolisis anaerob, dan anaerobs tersebut mungkin sekali berakibat lebih banyaknya glukosa memasuki sel otot. Penyerapannya melalui usus baik sekali. Pada penderita dengan gangguan fungsi ginjal atau sistem kariovaskuler, pemberian biguanid dapat menimbulkan peninggian kadar asam laktat dalam darah, sehingga hal ini dapat mengganggu keseimbangan elektrolit dalam cairan badan. Sediaan

biguanid tidak boleh diberikan pada penderita dengan penyakit hati berat, penyakit ginjal dengan uremia, penyakit jantung kongestif.<sup>14,15</sup>

Metformin jangan digunakan pada pasien dengan penurunan fungsi ginjal (kreatinin serum  $> 1,5$ , kreatinin klirens  $< 60\%$ ) karena dapat meningkatkan asidosis laktat. Kegunaan metformin pada terapi SPOK pada saat ini harus dianggap sebagai ekspresimen dan harus digunakan secara optimal berdasarkan protokol Badan Peninjau dengan persetujuan medik seperti yang dilakukan dipusat kolesterol, Cincinnati.

Metformin adalah obat oral yang aman, efektif dan tersedia luas untuk terapi diabet onset dewasa. Obat ini meningkatkan efektifitas insulin pada level sel perifer, menurunkan hiperinsulinemia dan menurunkan hiperandrogenemia, sehingga mengkoreksi efek biokimia dengan melakukan koreksi pada sumbernya. Didapatkan bahwa 1,5-2,55 g/hari dapat mengkoreksi SPOK pada pasien diabet dan non diabet, pada pasien non diabet, metformin tidak menurunkan kadar gula darah. Juga ketika level insulin turun pada pemberian metformin, pasien SPOK akan turun berat badannya (BB), menurunkan tekanan darahnya dan rambut yang berlebihan akan hilang.<sup>15</sup>

Penelitian terbaru pada pasien SPOK non diabet juga menunjukkan bahwa metformin juga menurunkan insulin, akan menurunkan level PAI-1. PAI-1 menurunkan kemampuan tubuh untuk melarutkan bekuan darah dan karena itulah PAI-1 yang tinggi adalah faktor risiko independen untuk serangan jantung dan stroke.<sup>15</sup>

Terapi metformin memiliki 2 efek utama :<sup>21,22</sup>

1. Memperbaiki endokrinopati SPOK, yang memungkinkan haid yang normal, fertilitas, konsepsi dan terkadang kelahiran aterm. Sebagian dari proses ini, metformin akan memfasilitasi penurunan BB, penurunan (hilangnya) rambut yang berlebihan.

2. Metformin menurunkan risiko jangka panjang serangan jantung dan stroke pada SPOK dengan cara menurunkan insulin, menurunkan testosteron bebas, menurunkan tekanan darah, menurunkan trigliserida, kolesterol LDL dan PAI-1 serta meningkatkan kolesterol HDL.

Terapi metformin yang efektif dan aman pada SPOK akan memperbaiki endokrinopati, memulihkan siklus haid yang normal dan infertilitas sehingga memungkinkan terjadinya kehamilan.

Sebanyak 91% wanita yang dulunya amenorea dapat mencapai periode haid ovulator normal. Jika periode siklus normal tercapai, mereka bisa hamil. Sekali lagi, timbul masalah baru, haruskah metformin dilanjutkan? Beberapa penelitian sedang dipelajari, karena obat ini membantu mempertahankan lingkungan endokrin yang normal selama kehamilan dan telah didapatkan beberapa pasien hamil yang dapat melalui kehamilannya tetap makan metformin.<sup>23,23,25</sup>

Tetapi abortus sangat sering terjadi pada wanita dengan SOPK :

1. Dari suatu penelitian di San Diego didapatkan 39% wanita SPOK yang mengalami abortus.
2. Determinan utama pada trimester 1 untuk abortus adalah hormon seks laki-laki yang pertama kali tinggi, androstenedion dan PAI- fx yang menurunkan kemampuan tubuh untuk melarutkan bekuan darah. Lebih lagi, tingginya PAI-fx dan hormon seks laki-laki kedua testosteron mengurangi kemungkinan wanita ini untuk melahirkan bayinya hidup-hidup. PAI-fx tampaknya menyebabkan keguguran pada wanita dengan SPOK dengan menurunkan aliran darah ke plasenta (insufisiensi plasenta) karena kegagalan untuk melarutkan bekuan darah pada plasenta.
3. Terapi dengan metformin untuk selama lebih-kurang 5 bulan dapat menurunkan level testosteron dan PAI-fx.
4. Terapi metformin yang non teratogenik dan aman selama kehamilan.

Menurunkan risiko abortus pada trimester pertama dari 45% menjadi 9% pada wanita dengan SPOK dan menurunkan PAI-fx, testosteron dan androstenedion yang mungkin menyebabkan obat ini dapat mempertahankan kehamilan pada wanita dengan SPOK, metformin selama kehamilan pada wanita SPOK dapat menurunkan abortus pada trimester pertama dari 39% - 58% menjadi 5-11%. Penelitian dengan 43 wanita yang sebelumnya dengan SPOK menunjukkan bahwa 91% dapat mencapai siklus haid yang teratur dan normal ketika diberi terapi metformin 1,5-2,55 g/hari selama 6 bulan. Dari 43 ini, 93% sangat obese dan 74% menderita hiperinsulinemia puasa ( $\geq 20$  nU/ml).<sup>22,26</sup>

Metformin memperbaiki fungsi ovarium yang tidak tergantung pada penurunan BB. Perubahan pada insulin serum puasa berkorelasi dengan perubahan pada testosteron dengan perubahan pada androstenedion. Metformin secara efektif memfasilitasi penurunan BB pada pasien obese non DM dan diabetik hiperlipidemik.

Penderita SPOK memiliki polimorfose 4G heterozigot/homozigot untuk gen PAI-1 dan juga level produk gen PAI-fx yang lebih tinggi yang mengontrol fibrinolisis PAI-fx lebih tinggi ( $\geq 22$  U/ml pada 28% wanita dengan SPOK dibanding wanita normal).<sup>26,27</sup>

Metformin menurunkan endokrinopati SPOK sehingga memungkinkan tercapainya haid normal pada 91% wanita yang sebelumnya amenorea dengan SPOK.

## **IX. PERANAN METFORMIN DALAM SPOK**

### **A. Pada hiperandrogenisme dan hiperinsulinemia pada wanita dengan SPOK**

Beberapa wanita dengan hiperandrogenisme ovarium menunjukkan adanya hiperinsulinemia dan resistensi terhadap insulin dan terdapat kaitan antara insulin serum dan level androgen pada pasien SPOK. Sekresi gonadotropin

yang abnormal dengan peningkatan frekuensi dan amplitudo pulsa Lh merupakan ciri penyakit ovarium polikistik. Disamping LH yang meningkat, peningkatan rasio terhadap FSH juga khas untuk penyakit ovarium polikistik. Tetapi sekresi gonadotropin yang abnormal ini bukanlah gambaran yang konsisten dari penyakit ini. Penelitian Lobo dan kolega menunjukkan bahwa label LH bioaktif dapat menjadi petanda yang lebih berguna dari pada LH atau rasio LH/FSH immunoreaktif untuk diagnosis endokrin dari SPOK.<sup>21,22</sup>

Ovarium manusia mengandung reseptor insulin, insulin dan *insulin like growth factor I* (IGF-I) yang menstimulasi produksi androgen ovarium in vitro. Pada pasien SPOK level insulin yang tinggi bertindak melalui reseptor IGF-I, walaupun ada resistensi terhadap insulin. Pasien obese memiliki level protein pengikat IGF-I yang rendah yang mengindikasikan adanya perubahan lingkungan hormonal pada kelainan ini.

Penyakit ovarium polikistik merupakan kelainan yang heterogen dan tidak ada persetujuan umum untuk kriteria diagnostiknya. Sekresi gonadotropin yang abnormal dipertimbangkan sebagai salah satu gambaran utama penyakit ovarium polikistik, tetapi wanita penyakit ovarium polikistik dan obese memiliki level LH dan rasio LH/FSH yang normal, sementara pasien dengan SPOK dengan BB normal memiliki level LH yang meningkat. Level androgen yang tinggi akan meningkatkan konsentrasi Lh bioaktif pada hewan, hal ini menjelaskan mengapa rasio LH bioaktif/LH immunoreaktif lebih tinggi pada laki-laki daripada wanita.<sup>21</sup> Telah diduga bahwa LH bioaktif dapat menjadi petanda hormonal yang lebih baik untuk penyakit ovarium polikistik daripada LH atau rasio LH/FSH immunoreaktif.

Terapi metformin menyebabkan penurunan bermakna pada insulin puasa, T total serta peningkatan SHBG sehingga terjadi penurunan pada indeks T bebas. Juga terdapat penurunan bermakna padamean IMT, rasio pinggang panggul, hirtutisme, dan jerawat serta perbaikan pada siklus haid.

Tidak ada perubahan rasio LH dan FSH. Penurunan terbesar T dan indeks T bebas pada terapi metformin terlihat pada pasien dengan hiperandrogenisme yang tinggi. Wanita dengan DHEAS tinggi menunjukkan lebih sedikit perbaikan pada keteraturan siklus haidnya, tidak ada perubahan pada hirsutisme dan peningkatan level IGF-1 setelah terapi.<sup>16</sup>

#### **B. Efek terhadap resistensi terhadap insulin dan steroidegenesis ovarium pada wanita dengan SPOK**

Resistensi terhadap insulin (RTI) dan hiperinsulinemia tampaknya merupakan gambaran utama dari SPOK baik yang badannya normal maupun obese dan hal ini tidak tergantung pada obesitas. Karena itulah pasien SPOK berada pada risiko tinggi untuk menderita NIDDM dan dislipidemia pada decade ketiga dan keempat. Dislipidemia yang ditemukan pada SPOK berkaitan dengan resistensi terhadap insulin dan pada keadaan yang lebih berat, yaitu kelebihan androgen. Telah diketahui bahwa insulin meningkatkan produksi androgen reseptor ovarium untuk insulin dan faktor pertumbuhan yang mirip insulin. Secara bersamaan resistensi terhadap insulin dan hiperinsulinemia tampaknya merupakan faktor yang penting dalam patogenesis SPOK, karena itulah penurunan resistensi terhadap insulin (RTI) dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif bagi sindrom ovarium polikistik dan penurunan RTI secara teroritis akan berkaitandengan penurunan level androgen. Perbaikan lipid serta gonadotropin serum.<sup>22</sup>

Regulasi abnormal dari sitokrom P450 c17 $\alpha$  menyebabkan sekresi androgen berlebihan pada SPOK. Tujuan penelitian ini untuk menentukan apakah penurunan level insulin oleh metformin akan mengurangi hiperresposivitas FSH, LH, 17 OHP dan androstenedion pada test buserelin pada wanita dengan SPOK. Jelas bahwa SPOK seringkali berkaitan dengan RTI dan hiperinsulinemia berat. Hal ini menjelaskan peningkatan prevalensi glukosa

intolerans pada wanita dengan SPOK dan metformin memiliki efek yang menguntungkan pada peningkatan sensitifitas terhadap insulin pada wanita dengan SPOK. Penurunan hiperinsulinemia ternyata tidak memiliki efek bermakna terhadap aktifitas enzim sitokrom P450c17 $\alpha$  ovarium, tetapi obat ini dapat digunakan pada wanita obese dengan SPOK sebagai terapi adjuvant dan penelitian jangka panjang harus dilakukan untuk menilai efek endokrin metformin pada wanita dengan SPOK.<sup>17</sup>

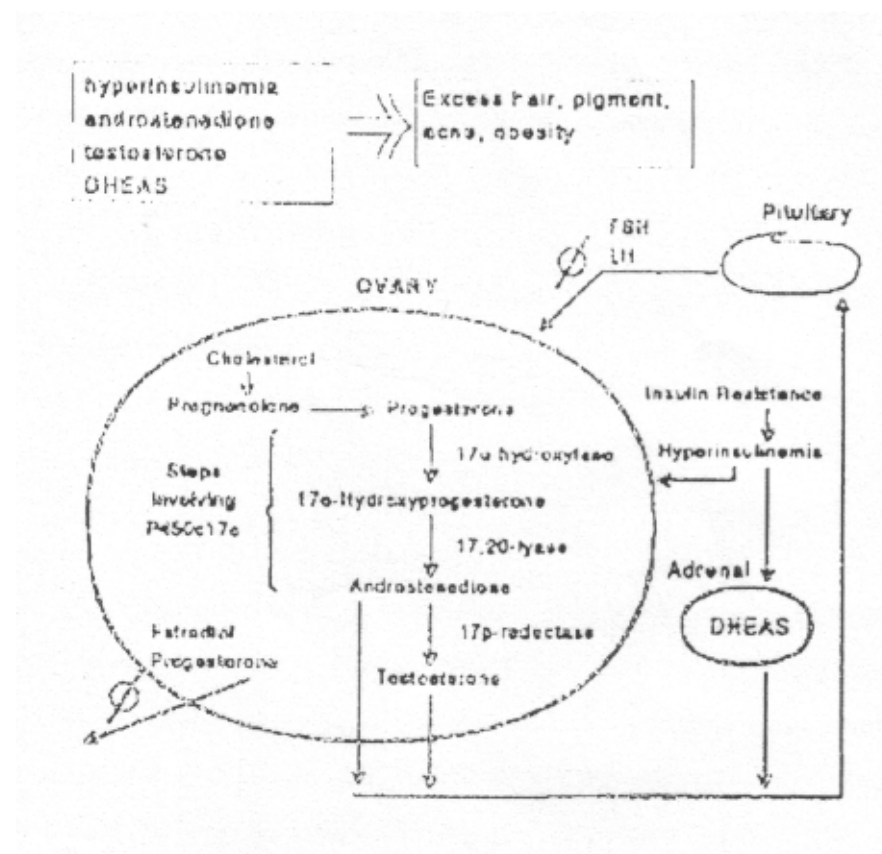
Walaupun mekanisme molekuler RTI pada SPOK belum jelas, fosforilasi sering pada subunit  $\beta$  reseptor insulin yang tergantung insulin yang berlebihan, seperti yang dilaporkan pada beberapa pasien dengan SPOK, telah dimajukan sebagai mekanisme RTI yang baru. Agen sensitizer insulin baru-baru ini diteliti peranannya pada terapi RTI jangka pendek pada SPOK.

Penelitian terkontrol menunjukkan bahwa pemberian metformin dengan menunjukkan BB dapat menurunkan level insulin plasma puasa dan setelah makan. Tetapi penelitian lain menunjukkan bahwa metformin 500 mg 3 kali sehari terbukti menurunkan sekresi insulin dan menurunkan produksi 17 $\alpha$  hidroksi progesteron ovarium dengan ovulasi spontan atau yang diinduksi oleh klomifen, yang tidak tergantung pada penurunan BB. Temuan ini menunjukkan adanya indikasi baru dari metformin dan agen sensitizer insulin sebagai pendekar terbaru dalam terapi hiperadogenisme ovarium dan ovulasi abnormal pada SPOK. Mereka juga menunjukkan bahwa pemberian metformin jangka panjang dapat membantu mengobati RTI sehingga menurunkan risiko untuk NIDDM/DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler pada pasien-pasien ini.<sup>17</sup>

Terdapat 8 data yang menunjukkan penurunan RTI dengan pemberian metformin atau troglitazone. Dengan penurunan hiperinsulinemia dapat memperbaiki endokrinopati SPOK maka terapi dapat menurunkan risiko

untuk penyakit koroner yang diketahui tinggi pada SPOK. Penurunan risiko penyakit koroner ini dimediasi oleh perbaikan profil lipid darah, penurunan BB, penurunan tekanan darah, dan penurunan levelk PAI-fx yang jika tinggi akan menurunkan kemampuan untuk melisiskan thrombus (bekuan darah).

Metformin adalah obat orang pertama yang digunakan pada terapi diabetes onset dewasa adalah obat standar yang disetujui dan tersedia secara luas. ESO utama adalah gangguan perut dan diare, biasanya berat pada minggu pertama penggunaan dan akan hilang setelah beberapa waktu, dimakan 3 kali sehari dengan makanan lain. Dosis 1,5 – 2,55 gram/hari adalah terapi pilihan untuk hiperinsulinemia.<sup>27</sup>



Gambar 6: Steroid androgenic bereaksi pada pituitary untuk menghentikan FSh dan LH sehingga menghentikan produksi estradiol, progesterone.

### C. Metformin dan kehamilan dalam SPOK

Infertilitas merupakan manifestasi utama pada SPOK, suatu kondisi yang ditandai dengan anovulasi kronik, hiperinsulinemia dan hiperandrogenemia. Hiperinsulinemia menyebabkan peningkatan androgen ovarium, sehingga terjadi atresio folikuler dan anovulasi. Metformin, suatu obat yang memperbaiki sensitifitas insulin dan menurunkan level insulin serum, memulihkan siklus haid dan fungsi ovulasi serta memperbaiki tingkat fertilitas pada wanita dengan SPOK. Temuan ini menunjukkan bahwa metformin dapat menjadi terapi adjuvant bagi infertilitas pada pasien dengan SPOK.<sup>18</sup> Segini mungkin jika kehamilan terkonfirmasi pada penderita SPOK harus dipertimbangkan sebagai kehamilan risiko tinggi, seperti DM tipe i/2, hipertensi maternal/preeklampsia. Segera setelah kehamilan dikonfirmasi disarankan untuk test darah sbb :

- HCG
- Estron, Estradiol, Estriol
- Progesteron
- Testosteron total dan bebas
- LH
- PAI-1 dan PAI-2
- Insulin

Jika hasil abnormal dan tetap abnormal setelah diulang 1 minggu maka terapi dengan metformin tetap dipertimbangkan untuk dilanjutkan. Dan terjadinya penurunan abortus pada trimester pertama dan peningkatan kelahiran hidup dengan terapi metformin, serta dari penelitian yang telah ada tidak ditemukan adanya kelainan congenital pada terapi dengan metformin. Pada hasil pemeriksaan USG perkembangan fetus dalam batas normal, tidak dipadatkan ESO terhadap ibu dan fetus.

Sehingga dari penelitian lain dikatakan bahwa jika metformin diberikan pada kehamilan dengan SPOK akan tercapai penurunan 10 kali lipat abortus pada trimester I. Cotzee dkk telah melaporkan bahwa metformin tidak teratogenik, dan tidak memberikan pengaruh negatif terhadap *outcome* fetus. Dan walaupun metformin dimasukkan kedalam kelas obat B oleh FDA tetapi peneliti lain tetap beranggapan berdasarkan pengalaman menunjukkan bahwa metformin biasanya dihentikan selama kehamilan pada wanita dengan SPOK. Kemungkinan besar penyebab keguguran adalah tingginya level PAI-fx. Jika PAI-fx tinggi, maka bekuan darah di plasenta tidak dapat dilisiskan seperti biasa dan terjadilah trombosis plasenta dan insufisiensi sehingga terjadi keguguran dan komplikasi mayor pada kehamilan. PAH-fx hiperfibrinolitik, secara positif berkorelasi dengan abortus (*outcome* kehamilan yang terburuk). Gris dkk mendapatkan bahwa adanya gangguan pada protelisis yang tergantung plasmin pada wanita yang lebih sering mengalami abortus berulang karena terjadi perubahan pada sirkulasi plasenta dengan terbatasnya perkembangan trofoblast atau keduanya. Karena PAI-fx tinggi dapat menyebabkan abortus, mungkin melalui induksi trombotik sehingga terjadi insufisiensi plasenta karena metformin menurunkan PAI-fx maka para peneliti berspekulasi bahwa terapi metformin selama kehamilan akan menurunkan tingkat abortus pada trimester I pada wanita SPOK.

Test diagnostik yang direkomendasikan pada wanita hamil dengan SPOK selain test yang biasa dilakukan adalah test PAI-1 dan PAI-fx. Jika ada  $\geq 1$  abortus sebelumnya, maka ditambah dengan pengukuran faktor-faktor koagulasi yang terbukti menyebabkan trombosis plasenta sehingga terjadinya abortus pada trimester I dan komplikasi kehamilan mayor, beri heparin dengan BM rendah (Lovenox 60 mg/hari) atau heparin konvensional 5000 unit setiap 12 jam, keduanya secara subkutan.

**D. Respon sitokrom  $450c17\alpha$  ovarium terhadap HCG pada wanita dengan RTI pada SPOK**

Baru-baru ini diduga bahwa RTI hiperinsulinemia dan peningkatan aktifitas sitokrom  $P45017\alpha$  ovarium secara patogenesis saling berkaitan. Dari hasil penelitian memberikan petunjuk bahwa metformin menyebabkan penurunan pada aktifitas sitokrom  $P450c17\alpha$  ovarium yang terstimulasi pada wanita dengan SPOK.<sup>19</sup>

**E. Efek metformin terhadap gambaran klinis, endokrin dan profil metabolik dan sensitifitas insulin pada SPOK**

Akhir-akhir ini beberapa penelitian menilai efek penurunan hiperinsulinemia yang disebabkan oleh agen sensitizer insulin pada wanita dengan SPOK yang menunjukkan adanya kemungkinan cakupan obat ini untuk mengobati keabnormalan reproduksi, endokrin dan metabolik yang ditemukan pada pasien dengan SPOK. Dan didapatkan metformin menurunkan hipersinsulinemia dan hiperandrogenemia tanpa tergantung dengan penurunan BB. Perubahan ini berkaitan dengan perbaikan pada kelainan haid dan puluhnya ovulasi. Insulin plasma yang lebih tinggi, androstenedion serum yang lebih rendah dan kelainan haid yang lebih ringan merupakan predictor dasar untuk respon klinis terhadap metformin.<sup>20</sup>

**X. RINGKASAN**

1. Terapi SOPK dengan menggunakan metformin terbukti banyak memberikan hasil yang memuaskan.
2. Efek samping ringan.
3. Pengobatan terbaik untuk SOPK adalah penurunan BB.

## XII. RUJUKAN

1. Yanto K, R. Muharam, Johanes B, Andon, T.Z. Jacob. Sindrom Ovarium Polikistik: Diagnostik dan tatalaksananya. Simposium satelite "Patogenesis dan Penanganan Sindrom OVARIUM Polikistik terkini", KOGI XI, 4 Juli 2000.
2. Sperroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5 th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1994: 463-476.
3. S. Pradana. Sindrom Resistensi Insulin dan Pengelolaannya. Simposium satelite "Patogenesis dan Penanganan sindrome ovarium polikistik terkini", KOGI XI, 4 Juli 2000
4. B.B, Carol, D, Andrea. Insulin Resistance in the Polycystic Ovary Syndrome, In. "Breakthrough Glucotika on Polycystic Ovary Syndrome". Jakarta, Ikapharmindo Putramas; 117-122.
5. D, Robert. MD, Utiger: Insulin and the Polycystic Ovary Syndrome. The new England Journal of Medicine v. 335, no. 9; Agustus 29, 1996.
6. E, John, M.D, Nestle. J, Daniela. M.D., Jakubowich., S. William M>D> Evans, M.D. Pasquali : Effect of Metformin on Spontaneous and Clomiphene – induced Ovulation in Polycystic Ovary Syndrome. The new England Journal of Medicine v. 338, no. 26; June 25, 1998.
7. T. Zachary. MD, Bloomgarden: Studies in Type 2 Diabetes: Highlights From EASD 2000
8. J. Christopher. Dunn. P.H. David. Metformin A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Non Insulin Dependent Diabetes Melitus. In: Drugs reprint Focus on Metformin. Adis International Limited, Aucland, New Zealand. May 1995, vo. 49, No. 5 page 721-749.
9. T.Tom, A. Thomas. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct population. Fertility and sterility 1992;58:487-491.
10. Dahlgren. Eva et al. Woman with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow up focusing on natural history and circulating hormones. Fertility and sterility 1992;57:505-513.
11. Acbay. Ozer, Gundoghu. Sadi. Can metformin reduce insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Fertility and sterility 1996; 65:946-941 Anttila Leena et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertility and sterility 1991;55:1057-1061.
12. M.P. Laure C et.al. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effect in women polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 1998;6:691-696.
13. Atiomo. U William et. al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility 1998;69:236-241 Hopkinson. Zoe. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic comes to gynecology. BMH 1998;317:329-332.

14. Baziad A, Jacoeb TZ., Suryana HF. Alkaff HZ. Endokrinologi ginekologi. Edisi I. Jakarta: KSERI, 1993:35-60.
15. Baziad A. Jacoeb TZ. Anovulasi : patofisiologi dan penanganannya. Jakarta : Balai penerbit FKUI, 1993;26, 41-72.
16. Yen SSC, Jaffe RB, reproductive endocrinology. Third Ed. Philadelphia 1990 ; 33:655 – 667.
17. Cheung AP, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome. Clin Obstet Gynecol. 1990; 33. 655-667.
18. Speroff L. Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Fourth Ed. Baltimore – USA : Williams and Wilkins company. 1989 : 220-227, 583-605.
19. Jones HW, Wentz AC, Burnett LS. Novak's Textbook of Gynecology. 11<sup>th</sup> Ed. Baltimore-USA : Williams and Wilkins company, 1988 ; 359, 369 – 371, 728.
20. Prawirohardjo S. Ilmu Kandungan. Edisi IV : Yayasan Binapustaka, 1989 ; 155-163.
21. Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. Clin obstet gynecol, 1990 ; 33 : 640-654.
22. Lobo RA. Hirsutism in polycystic ovary syndrome current concepts. Clin obstet gynecol 1991 : 34 : 817-834.
23. Smith RG, Besch PK, Dill B. Saliva as matrix for measuring androgen comparison with serum androgens in polycystic ovarium disease fertility and sterility 1979 ; 31 : 513-516.
24. Dinata is Soejono S. Tjokroparwiro A. Samsulhadi seorang penderita dengan hirsutisme naskah lengkap kongres Nasional pertama. PERKENI. Jakarta 1986 : 485-491.
25. Khatim NA, Gadir AA, Mowafi RS, et al. polysti ovaries do these represent a specific endocrinopathy BJ obstet gynaecol 1991 : 98 : 300-305.
26. Mishell RD, Kir Schaub TH. Morrow CP. Year book of obstetric and gynecology. Chicago : Morby year book inc. 1992 ; 328-335.
27. Buvat J, Mourot CS, Fouelinnie JC, et al. Androgen and prolactin levels in hirsute women with polycystic ovaries or borderline ovaries. Fertility and Sterility 1982 ; 38 : 695-699.