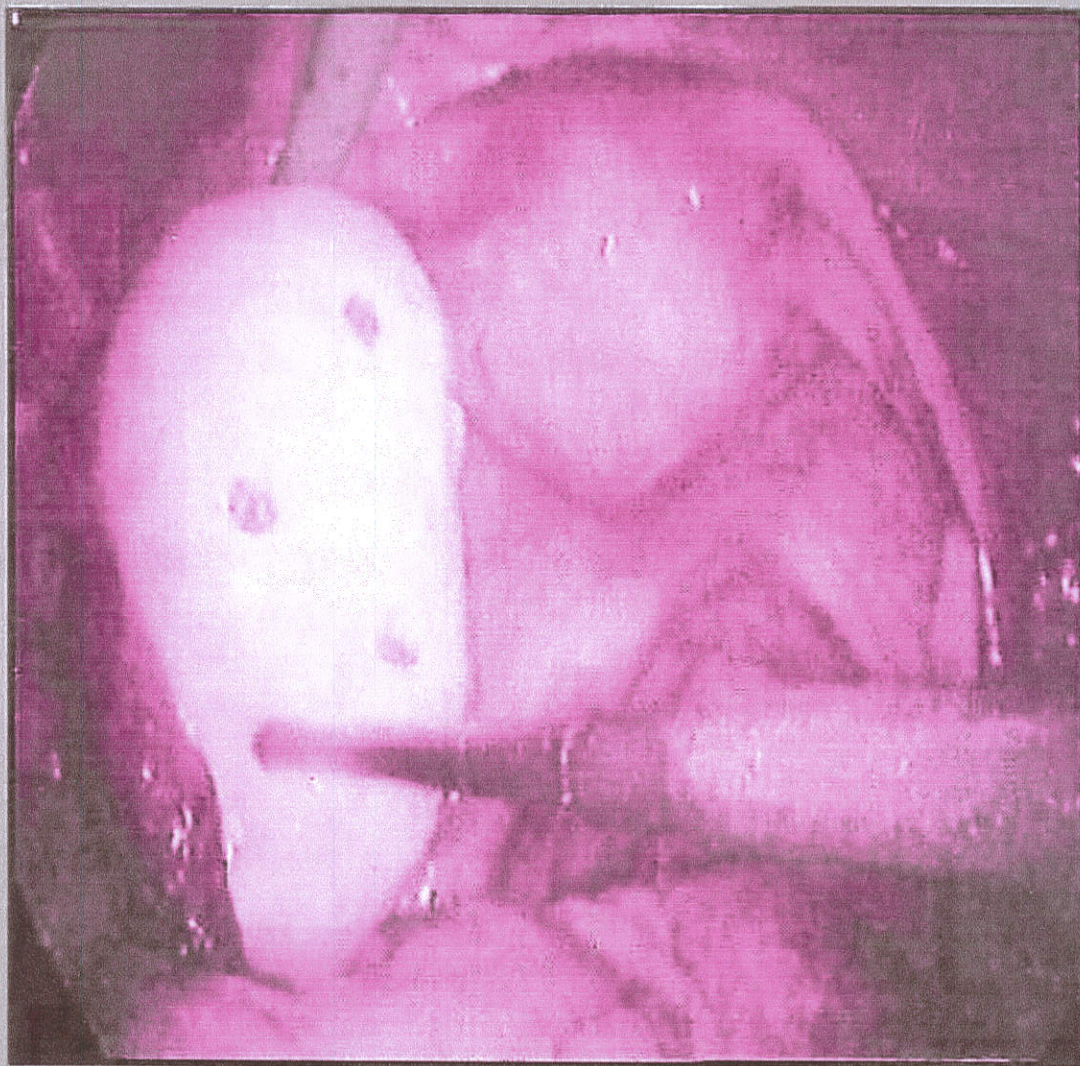


*Majalah*  
**Obstetri &  
Ginekologi**



Maj.  
Obstet & Ginekol

Vol. 17

No. 2

Hlm. 54-89

Mei - Ags 2009

ISSN  
0854-0381

# Majalah Obstetri & Ginekologi

## DAFTAR ISI

1. Perbandingan Luaran Klinis Pemakaian Kateter Suprapubik dengan Kateter Uretra Pasca Operasi Histerektomi Radikal pada Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo  
*Comparison of Clinical Outcome of Suprapubic vs. Urethral Catheter Use in Post Operative Radical Hysterectomy of Cervical Carcinoma at Dr. Soetomo Hospital*  
**I Putu Agus Suarta, Brahmama Askandar** ..... 54 - 60
2. Beda Ekspresi  $\alpha\beta 3$  pada Endometrium setelah Pemberian Klomifen Sitrat, Kombinasi Klomifen Sitrat dan Metformin, atau Metformin. Suatu Penelitian pada Rattus *novergicus* Strain Wistar sebagai Model Sindroma Ovarium Polikistik  
*The Differences of  $\alpha\beta 3$  Expressions in Endometrium Treated with Clomiphene Citrate, Combination of Clomiphene Citrate and Metformin or Metformin Alone. A Study on Rattus *novergicus* Wistar Strain, a Polycystic Ovarian Syndrome Model*  
**Imelda E Baktiana, Budi Santoso, Widjiati** ..... 61 - 66
3. Perbandingan Kadar Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) dan Kejadian Ovulasi pada Pemberian Metformin Selama 2 Minggu (Terhadap Wanita Sindroma Ovarium Polikistik yang Mendapat Terapi Klomifen Sitrat)  
*Comparison of Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) Level and Ovulation Event in 2-Week Metformin Administration (in Women of Polycystic Ovarian Syndrome Receiving Clomiphene Citrate Therapy)*  
**Sri Ratna Dwiningsih, Budi Santoso** ..... 67 - 70
4. Perbandingan Ekspresi Soluble Fit-1 Urine & Soluble Endoglin Urine pada Kehamilan Normal dengan Kehamilan yang Disertai Hipertensi Kronis dan Preeklamsia Penelitian Observasional Analitik Iris Lintang di RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang  
*Comparison of the Expression of Urine Soluble Fit-1 and Urine Soluble Endoglin in Normal Pregnancy vs Pregnancy with Chronic Hypertension and Preeclampsia. A Cross-Sectional Analytic Observational Study at Dr. Saiful Anwar Hospital, Malang*  
**Nugrahanti Prasetyorini, Erry Gumilar Dachlan, Agus Abadi** ..... 71 - 77
5. Tindakan Cerclage yang Dilakukan pada Kehamilan 20–21 Minggu dengan Inkompetensi Serviks  
*Cerclage Performed in Week 20–21 of Pregnancy with Cervical Incompetency*  
**Indra Perdana Kusuma, Agus Sulistyono** ..... 78 - 82
6. Metastasis Ovarium dari Kanker Serviks Stadium IA–IIB yang Dilakukan Radikal Histerektomi di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2003–2005  
*Ovarian Metastasis of Cervical Carcinoma Stage IA–IIB with Radical Hysterectomy at Dr. Soetomo Hospital, Year 2003–2005*  
**Niken Wening Suryanti, Brahmama Askandar Tj, Dyah Fauziah** ..... 83 - 86
7. A case of TRAP Sequence at Dr. Soetomo General Hospital  
**Frans OH Prasetyadi, Nugrahanti Prasetyorini, Agus Sulistyono, Erry G Dachlan, Agus Abadi, Relly Y Primariawan** ..... 87 - 89

Gambar sampul depan :

**Ovarian drilling in POS**

<http://www.ivf-infertility.com/infertility/pcos.php>

## Perbandingan Kadar Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) dan Kejadian Ovulasi pada Pemberian Metformin Selama 2 Minggu (Terhadap Wanita Sindroma Ovarium Polikistik yang Mendapat Terapi Klomifen Sitrat)

Comparison of Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) Level and Ovulation Event in 2-Week Metformin Administration (in Women of Polycystic Ovarian Syndrome Receiving Clomiphene Citrate Therapy)

**Sri Ratna Dwiningsih, Budi Santoso**  
Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi  
FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya

### ABSTRACT

*The objective of this study was to determine if short courses of metformin administration in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) would reduce insulin resistance and improve the efficacy of clomiphene citrate (CC) to induce ovulation. This study was using a randomized prospective trial involving 33 subjects with PCOS and infertility. The setting of this study was infertility outpatients' clinic Dr. Soetomo Hospital Surabaya from July 2007 until January 2008. The samples of this study were patients with PCOS were treated either with CC + metformin (Group 1) for 2 weeks or CC. SHBG level increase in two groups after treatment, but SHBG level in group CC + metformin increase significant than group CC ( $p = 0.003$ ); 79% of subjects ovulating in the CC + metformin group compare 46% CC group ( $p = 0.008$ ). One subject in group CC + metformin conceived. The conclusion is 2 weeks administered metformin could reduce insulin resistance; it would impact on increase SHBG level and improve the efficacy of CC to induction.*

*Key words: metformin, polycystic ovary syndrome, sex hormone binding globulin (SHBG), ovulation*

*Correspondency: Sri Ratna Dwiningsih, Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNAIR/RSU Dr. Soetomo Surabaya*

### PENDAHULUAN

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) diderita 7–8% wanita dan merupakan penyebab terbanyak infertilitas pada wanita. Infertilitas dan subfertilitas pada wanita SOPK disebabkan karena adanya anovulasi, abortus dini, serta komplikasi pada kehamilan lanjut.<sup>1</sup> Wanita SOPK dapat ditandai dengan adanya hiperandrogenisme, perubahan morfologi pada ovarium (polikistik), peningkatan kadar *luteinizing hormone* (LH) di sirkulasi, serta adanya resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Selain itu obesitas juga sering menyertai wanita SOPK, dimana obesitas sendiri mempunyai pengaruh pada reproduksi. Adanya resistensi insulin, obesitas sentral, serta dislipidemia akan meningkatkan risiko terjadinya diabetes dan penyakit kardiovaskuler.<sup>1,2</sup>

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dapat terjadi pada wanita SOPK yang kurus maupun obes. Kadar insulin yang tinggi akan meningkatkan biosintesis androgen di ovarium dan menurunkan kadar *sex hormone binding globulin* (SHBG) yang menyebabkan peningkatan bioavailabilitas androgen bebas. Hiperinsulinemia juga menyebabkan peningkatan sekresi LH yang akhirnya akan meningkatkan biosintesis androgen di ovarium. Insulin juga dapat secara langsung mempengaruhi folikulogenesis dengan cara menghambat

pertumbuhan folikel antral.<sup>3</sup>

Penyebab SOPK masih sangat sedikit diketahui sehingga masih banyak kontroversi dalam penegakan diagnosis maupun penatalaksanaan SOPK. Dengan memperbaiki kelainan metabolisme (hiperinsulinemia dan hiperandrogenisme) yang terjadi pada wanita SOPK diharapkan akan dapat meningkatkan kejadian ovulasi dan kesuburan pada wanita SOPK. Dari beberapa penelitian pemberian *insulin sensitizers drug* baik secara sendiri maupun bersama dengan klomifen sitrat (KS) memberikan hasil yang sama atau lebih baik jika hanya diterapi dengan klomifen sitrat saja untuk masalah infertilitasnya.<sup>1,4</sup>

Pemberian *insulin sensitizers drug* seperti metformin pada umumnya dilakukan selama jangka waktu yang panjang (3–6 bulan). Pemberian dalam jangka waktu yang lama ini akan menurunkan kepatuhan penderita akibat efek samping yang ditimbulkan oleh obat, antara lain: mual, rasa tidak nyaman di perut, diare, anoreksia, dan asidosis laktat, sehingga perlu dipikirkan pemberian obat ini dalam jangka waktu yang tidak terlalu lama tetapi sudah dapat memberikan perbaikan kelainan endokrin yang ada (terutama menurunkan hiperinsulinemia dan hiperandrogen).

## BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuasi eksperimental dengan kontrol dan randomisasi.

Sampel dibedakan dalam 2 kelompok, yaitu:

1. Kelompok studi, kelompok yang mendapat terapi metformin 3 x 500 mg/hari/oral selama 2 minggu (dimulai hari ke-3 siklus haid) dan KS 100 mg/hari/oral selama 5 hari (dimulai pada hari ke-3 siklus haid).
2. Kelompok kontrol, kelompok yang hanya mendapat terapi KS 100 mg/oral/hari selama 5 hari (dimulai pada hari ke-3 siklus haid).

Penelitian dilakukan di Poli Infertilitas RSUD Dr. Soetomo pada bulan Juli 2007 sampai bulan Januari 2008. Populasinya adalah semua penderita SOPK yang datang ke RSUD Dr. Soetomo. Sementara sampel penelitian adalah semua penderita SOPK yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian adalah wanita SOPK yang datang ke Poli Infertilitas RSUD Dr. Soetomo, ingin punya anak, dan bersedia ikut dalam penelitian, sedangkan kriteria eksklusi penelitian adalah wanita hamil, adanya tumor yang mensekresi androgen, serta mempunyai riwayat penyakit hepar atau ginjal, dan peminum alkohol.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Juli 2007 sampai dengan Januari 2008, di poli infertil RSUD Dr. Soetomo. Spesimen diperiksa dan dianalisis di laboratorium Prodia. Sebanyak 33 sampel diikuti dalam penelitian ini, terdiri dari 15 penderita yang mendapat terapi klomifen sitrat dan metformin serta 18 penderita yang hanya mendapat terapi klomifen sitrat. Pengambilan sampel dilakukan secara acak terhadap pasien SOPK yang datang ke poli infertil RSUD Dr. Soetomo. Dari 15 penderita SOPK yang mendapat terapi klomifen sitrat dan metformin, ada 1 penderita yang berhasil hamil dan telah melahirkan tanpa adanya komplikasi pada awal dan akhir kehamilan.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian antara 2 kelompok

Karakteristik	Kelompok		p
	KS + met	KS	
Umur (tahun)	27,43 ± 4,3	28 ± 3,8	p = 0,48
BMI	25,61 ± 4,42	25,95 ± 4,78	p = 0,21

Kadar SHBG sebelum terapi akan dibandingkan antara kelompok 1 (klomifen sitrat + metformin) dan kelompok 2 (klomifen sitrat). Rata-rata kadar SHBG sebelum terapi pada kelompok 1 (29,96 ± 18,8) hampir sama dengan SHBG kelompok 2 (29,47 ± 27,4), dan dari hasil uji t 2 sampel didapatkan harga p > 0,05 (p = 0,96) yang berarti tidak ada perbedaan yang bermakna pada kadar SHBG

awal antara 2 kelompok.

Pada kedua kelompok terdapat kenaikan kadar SHBG pada hari ke-21 (setelah terapi), tetapi rata-rata kenaikan kadar SHBG kelompok 1 (19,36 ± 14,9) lebih tinggi jika dibandingkan kelompok 2 (9,07 ± 11,6).

Tabel 2. Kenaikan kadar SHBG antar 2 kelompok

SHBG	Kelompok		p
	KS + Met	KS	
Awal	29,96 ± 18,8	29,47 ± 27,4	p = 0,96
Hari ke-21	49,32 ± 26,3	38,54 ± 29,1	p = 0,28
Perolehan	19,36 ± 14,9	9,07 ± 11,6	p = 0,03

Jika dibandingkan kejadian ovulasi antara 2 kelompok, maka didapatkan hasil seperti tabel 3.

Tabel 3. Kejadian ovulasi antar 2 kelompok

Kelompok	Ovulasi (+)	Ovulasi (-)	p
KS + Met	11	3	p = 0,008
KS	6	13	

Pada kelompok 1 ternyata kejadian ovulasi lebih banyak dibandingkan dengan kelompok 2, dan setelah dilakukan uji statistik ternyata didapatkan p < 0,05 yang berarti pemberian metformin akan meningkatkan kejadian ovulasi pada penelitian ini.

Pada analisis BMI dengan kejadian ovulasi pada penelitian ini ternyata didapatkan hasil BMI tidak mempengaruhi kejadian ovulasi (p = 0,16).

Tabel 4. BMI dan kejadian ovulasi

BMI	Ovulasi (+)	Ovulasi (-)	p
< 25	11	5	p = 0,16
25-28	3	6	
> 28	3	5	

Pada penelitian ini penulis membuktikan bahwa pemberian metformin selama 2 minggu pada wanita SOPK sudah mampu meningkatkan kadar SHBG. Pemberian metformin dalam jangka pendek akan bermanfaat terutama untuk penderita dengan tingkat kepatuhan minum obat yang rendah atau pada mereka yang tidak bisa menerima efek samping dari metformin. Efek samping dari metformin seperti mual, muntah, dan rasa tidak nyaman di perut sering kali menjadi kendala bagi penderita untuk meminum obat ini dalam jangka waktu yang panjang (3-6 bulan).

Iannello, et al juga berhasil menunjukkan adanya perbaikan sensitivitas insulin pada penderita diabetes tipe 2 setelah pemberian metformin selama 10 hari.<sup>5</sup> Tetapi penelitian Pirwany, et al tidak berhasil menunjukkan kenaikan kadar SHBG pada pemberian metformin 1500 mg/hari selama 1 minggu. Pada penelitian Pirwany terjadi penurunan kadar testosteron serum dan LH yang tidak diikuti oleh perubahan kadar

SHBG. Mereka menyimpulkan bahwa perubahan kadar androgen merupakan efek langsung metformin pada produksi androgen di ovarium.<sup>6</sup> Eisenhardt juga tidak berhasil menunjukkan adanya kenaikan kadar SHBG dan perbaikan hirsutisme pada wanita SOPK meskipun telah diberikan metformin dengan dosis 500–1000 mg/hari sampai dengan 12 minggu. Hal ini disebabkan karena penderita dengan hirsutisme yang berat tetap dimasukkan dalam penelitian mereka.<sup>7</sup>

Peningkatan kadar SHBG merupakan salah satu target terapi pada wanita SOPK dan hirsutisme. Afinitas ikatan SHBG dengan androgen lebih kuat jika dibandingkan ikatan SHBG dengan estrogen dan progestin. Pada SOPK terjadinya kenaikan SHBG selain menunjukkan perbaikan sensitivitas insulin (kadar insulin yang turun akan menghilangkan hambatan pada produksi SHBG di hepar), juga akan menurunkan kadar androgen bebas di sirkulasi. Dengan menurunnya kadar androgen bebas di sirkulasi maka akan menurunkan gejala hirsutisme yang ada pada wanita SOPK.<sup>1,3</sup>

Penelitian ini juga berhasil menunjukkan bahwa kejadian ovulasi pada pemberian klomifen sitrat dan metformin lebih tinggi daripada yang hanya mendapat klomifen sitrat. Kita ketahui bahwa klomifen sitrat merupakan obat pilihan pertama pada penderita SOPK, tetapi pada beberapa penderita SOPK sering kali terjadi resistensi terhadap klomifen sitrat. Hal ini disebabkan karena adanya hiperinsulinemia yang menyebabkan insulin dan IGF1 konsentrasinya meningkat di serum. Insulin dan IGF akan berikatan dengan reseptor IGF yang ada di sel teka dan dengan dibantu LH maka sel teka akan memproduksi androgen yang tinggi intra folikel. Kondisi hiperandrogen intra folikel ini yang menyebabkan gangguan folikulogenesis sehingga folikel tidak bisa diovulasikan dan mengalami atresia.<sup>1,3</sup>

Nestler, et al juga berhasil membuktikan adanya peningkatan kejadian ovulasi pada pemberian klomifen sitrat 50 mg/hari selama 5 hari dan metformin 3 x 500 mg/hari selama 35 hari pada wanita SOPK yang obes. Kejadian ovulasi dideteksi dengan adanya peningkatan kadar progesteron > 8 ng/ml. Pada penelitian tersebut mereka menyebutkan bahwa respons ovulasi pada pemberian klomifen sitrat akan meningkat pada wanita SOPK yang obes dengan cara menurunkan sekresi insulin oleh metformin. Tiga puluh lima wanita yang mendapat metformin akan mengalami ovulasi baik secara spontan atau diinduksi dengan klomifen sitrat, sedangkan pada kelompok yang hanya mendapat klomifen sitrat saja, hanya 3 dari 26 penderita yang mengalami ovulasi.<sup>9</sup> Sedangkan pada penelitian Hung Yu, et al menyebutkan bahwa tidak ada peningkatan kejadian ovulasi pada wanita SOPK yang mendapat terapi klomifen sitrat dan metformin meskipun sudah terjadi penurunan yang bermakna pada BMI, kadar testosteron serum, dan kadar leptin. Mereka menyimpulkan bahwa pemberian metformin bukan

indikasi pada wanita SOPK yang tidak merespons terhadap pemberian klomifen sitrat.<sup>10</sup>

Pada penelitian ini penulis tidak berhasil membuktikan adanya pengaruh BMI pada kejadian ovulasi. Kegagalan ini bisa disebabkan karena jumlah sampel yang kurang besar. BMI seringkali dikaitkan dengan kadar leptin. Leptin dihasilkan oleh sel adiposit dan kadarnya di sirkulasi erat hubungannya dengan BMI. Leptin memberi efek pada reproduksi baik secara langsung maupun tidak langsung. Secara langsung, leptin memberi sinyal pada neuron GnRH dan secara tidak langsung melalui efek penurunan sekresi neuropeptida Y. Kadar leptin yang tinggi akan meningkatkan sekresi GnRH dan sekresi LH sehingga rasio LH/FSH meningkat. LH yang meningkat ini akan memicu sintesis androgen oleh sel teka sehingga terjadi hiperandrogenemia. Kadar leptin yang tinggi juga dapat menurunkan estradiol intrafolikel sehingga akan mengganggu folikulogenesis.<sup>8</sup> Peningkatan berat badan dapat mengubah siklus ovulasi normal melalui 3 cara, yaitu: peningkatan aromatisasi androgen ke estrogen di perifer, menurunkan kadar SHBG yang menyebabkan kadar estradiol bebas dan testosteron bebas di sirkulasi meningkat, serta meningkatkan kadar insulin yang memicu jaringan stroma ovarium untuk memproduksi androgen.<sup>3</sup>

## KESIMPULAN

Pemberian metformin selama 2 minggu dapat mengurangi resistensi insulin, pemberian tersebut dapat berdampak pada peningkatan kadar SHBG dan memperbaiki efikasi CC untuk menginduksi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2007; 356(6):551–66.
2. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. In: *Polycystic ovary syndrome: a guideline to clinical management.* 1st ed. Taylor & Francis Group; 2005. p.7–22.
3. Speroff L, Fritz MA (ed). *Anovulation and the polycystic ovary.* In: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.465–98.
4. Legro RS. Polycystic ovarian syndrome. In: Leung PCK, Adashi EY (ed). *The ovary.* 2nd ed. San Diego: Elsevier Inc; 2004. p.489–512.
5. Iannello S, Camuto M, Cavaleri A, Milazzo P, Pisano MG, Bellomia D, et al. Effects of short term metformin treatment on insulin sensitivity of blood glucose and free fatty acids. *Diabet Obes Metab.* 2004; 6:8–15.
6. Pirwanny IR, Yates RW, Cameron IT, Fleming R. Effects of the insulin sensitizing drug metformin on ovarian function, follicular growth and ovulation rate in obese women with oligomenorrhea. *Hum Reprod.* 1990; 14:2963–8.
7. Eisenhardt S, Schwarzmann N, Henschel V, Germeyer A,

- von Wolff M, Hamann A, et al. Early effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:946-52.
8. Balen AH, Conway GS, Homburg R, Legro RS. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. In: *Polycystic ovary syndrome: a guideline to clinical management.* 1st ed. Taylor & Francis Group; 2005. p.169-91.
9. Nestler JE, Jakubowicz D, Evans WS, Pasquali RP. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 1998; 338:1876-80.
10. Hung E, Sun Wat, Chung Ho. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovaries: a randomized, double blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2001; 16:1625-31.