

Pengaruh Metformin Terhadap Wanita Infertilitas dengan Sindrom Polikistik Ovarium

Zihan Zetira¹, Rodiani², Hanif Fakhruddin³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Polycystic Ovarian Syndrome atau PCOS adalah bentuk yang paling umum dari infertilitas anovulasi mempengaruhi 5–10% wanita usia reproduktif. PCOS memiliki gambaran klinis yang heterogen dan dapat berubah sepanjang usia, mulai dari masa remaja hingga setelah pascamenopause. Penyebab PCOS sebagian besar tidak diketahui, beberapa pendapat menyatakan terdapat beberapa bukti penularan autosomal yang berhubungan kuat dengan genetik keluarga. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa genetik tersebut berasal dari reseptor insulin. Pengobatan PCOS saat ini ditargetkan untuk menurunkan resistensi pada insulin, cara yang digunakan melalui diet dan olahraga sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki kelainan hormon, meningkatkan frekuensi menstruasi dan ovulasi. Namun banyak penderita yang tidak menurunkan berat badan mereka dengan diet dan olahraga, sehingga resistensi insulin tetap meningkat. Terapi PCOS menggunakan agen peka insulin dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Metformin merupakan biguanide oral *insulin-sensitizing agent* dapat menurunkan produksi glukosa hepatic, menurunkan glukosa diusus, glukosa perifer, serapan oleh otot dan hati. Saat ini metformin telah menjadi pengobatan yang mapan untuk wanita dengan PCOS. Terdapat penelitian tentang efek metformin pada wanita dengan PCOS menunjukkan peningkatan dalam sensitivitas insulin disertai dengan penurunan kadar insulin dan androgen. Pada wanita infertil dengan PCOS menunjukkan metformin lebih unggul dari clomiphene citrate, manfaat metformin pada sensitivitas insulin telah ditunjukkan pada wanita non-DM dengan PCOS.

Kata kunci: infertilitas, metformin, *polycystic ovarian syndrome*

Effect of Metformin on Infertility Women with Polycystic Ovarian Syndrome

Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome or PCOS is the most common form of infertility anovulation affects 5–10% of women of reproductive age. PCOS has a heterogeneous clinical picture and can change throughout the ages, from adolescence to post-menopause. The causes of PCOS are largely unknown, some opinions suggest that there is some evidence of autosomal transmission that is strongly related to family genetics. There is evidence that the genetic origin of insulin receptors. The current PCOS treatment is targeted at reducing resistance to insulin, a method used through diet and exercise so that it can improve insulin sensitivity, improve hormonal abnormalities, increase menstrual frequency and ovulation. But many sufferers do not lose their weight with diet and exercise, so insulin resistance continues to increase. PCOS therapy using insulin-sensitive agents can increase tissue sensitivity to insulin. Metformin is an oral biguanide insulin-sensitizing agent that can reduce hepatic glucose production, reduce glucose intestines, peripheral glucose, uptake by muscles and liver. At present metformin has become an established treatment for women with PCOS. There is research on the effects of metformin in women with PCOS showing an increase in insulin sensitivity accompanied by a decrease in levels of insulin and androgens. In infertile women with PCOS showing metformin is superior to clomiphene citrate, the benefits of metformin on insulin sensitivity have been shown in non-DM women with PCOS.

Keywords: infertility, metformin, *polycystic ovarian syndrome*

Korespondensi: Zihan Zetira, alamat Jalan Manggis Pasir Gintung No. 28 Bandar Lampung, HP 082186344455, e-mail zetirazihan@gmail.com

Pendahuluan

Polycystic Ovarian Syndrome atau PCOS telah dikenal hampir satu abad yang lalu, oleh Irving Stein dan Michael Levental pada tahun 1935.¹ PCOS juga dapat diartikan keadaan patologi yang terletak pada ovarium. PCOS adalah bentuk yang paling umum dari infertilitas anovulasi. Terdapat hubungan dengan gangguan menstruasi dan perubahan

parameter hormonal sehingga mengarah pada wanita usia reproduktif.² PCOS dapat diartikan sebagai kelainan pada wanita ditandai dengan adanya hiperandrogenisme dengan anovulasi kronik yang saling berhubungan tetapi tidak dipengaruhi oleh kelainan pada kelenjar hipofisis dan kelenjar adrenal.² PCOS mempengaruhi 5–10% wanita usia reproduktif,

berdasarkan data prevalensi terhadap kejadian PCOS terdapat 75% dari populasi perempuan mengalami infertilitas akibat anovulasi.³

Di Indonesia belum terdapat data yang menyatakan total jumlah penderita PCOS, namun di RS Dharmais Jakarta setiap tahun terdapat kurang lebih 30 penderita.⁴ Hasil penelitian yang dilakukan oleh Santoso dan Irawan pada tahun 2007 di Surabaya, menyatakan bahwa terdapat 4,5% anak usia produktif yang terkena PCOS, dan dari beberapa laporan jurnal terakhir menyatakan bahwa PCOS selalu mengalami peningkatan.¹

Menurut *National AS Institutes of Health Conference* pada tahun 1990, kriteria diagnostik dasar dalam menentukan PCOS adalah hiperandrogenisme dan oligo kronis anovulasi, dengan mengesampingkan penyebab lain dari hiperandrogenisme seperti hiperplasia adrenal kongenital onset dewasa, hiperprolaktinemia dan androgen sekresi neoplasma.^{5,15} Adanya polikistik ovarium dapat dilihat melalui ultrasonografi, pada umumnya pasien datang dengan keluhan infertilitas, gangguan menstruasi atau hirsutisme dengan atau tanpa jerawat, sehingga pada PCOS hanya dapat diperiksa oleh dokter kandungan, dokter pelayanan primer, ahli endokrin dan dermatologi.³

PCOS memiliki gambaran klinis yang heterogen dan dapat berubah sepanjang usia, mulai dari masa remaja hingga setelah pascamenopause.⁶ Hiperandrogenisme (hirsutisme dan jerawat), menstruasi tidak teratur dan infertilitas dari anovulasi kronis merupakan keluhan utama pada wanita muda.⁷ Penyebab PCOS sebagian besar tidak diketahui, terdapat beberapa pendapat menyatakan bahwa ada beberapa bukti penalaran autosomal yang berhubungan kuat dengan genetik keluarga, selain itu terdapat bukti yang menunjukkan bahwa genetik tersebut berasal dari reseptor insulin. Hubungan antara resistensi insulin dan PCOS pertama kali dibahas pada tahun 1980.^{3,5,8}

Penelitian selanjutnya meyakinkan dan menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah fitur keseluruhan dari PCOS khususnya pada wanita gemuk karena berat badan ibu memiliki efek yang sangat besar pada konsepsi alami serta dapat mempengaruhi kemungkinan untuk hamil dan memiliki kehamilan yang sehat, selain itu adanya resistensi insulin perifer dalam jaringan adiposa dan otot rangka menyebabkan hiperinsulinemia.^{5,9} *Insulin-like*

growth factor-1 dan *luteinizing hormone* menyebabkan sel teka menjadi hiperplasia, menyebabkan peningkatan sirkulasi androgen dan estrogen sehingga perkembangan folikel menjadi tidak normal dan akhirnya mengarah pada disfungsi ovarium dan ketidakaturan menstruasi.⁵

Insulin telah terbukti meningkatkan basal dan GnRH untuk menstimulasi kadar LH dan FSH dalam kultur sel pituitari. Obat yang sudah biasa digunakan untuk mengobati PCOS adalah pil kontrasepsi ovarium polikistik. Obat tersebut dapat menekan sekresi LH dan menurunkan kadar androgen bebas dengan meningkatkan *sex-hormone-binding globulin* (SHBG), namun dalam penggunaan obat ini memiliki berbagai kerugian yaitu dapat meningkatkan berat badan, sehingga semakin memperburuk keadaan hormonal, meningkatkan resistensi insulin, memiliki efek samping terhadap lipid, sebagai penanda inflamasi dan meningkatkan faktor risiko penyakit jantung lainnya.⁵

Selain itu terdapat glukokortikoid yang dapat digunakan untuk menekan kelenjar adrenal dalam memproduksi androgen, akan tetapi glukokortikoid sulit digunakan karena diharuskan mentitrasi dosis agar dapat menekan kelenjar adrenal dan menekan aksis hipotalamus-hipofisis. Saat ini pengobatan PCOS telah ditargetkan untuk menurunkan resistensi pada insulin, cara yang digunakan melalui diet dan olahraga sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki kelainan hormon, meningkatkan frekuensi menstruasi dan ovulasi. Namun banyak penderita yang tidak menurunkan berat badan mereka dengan diet dan olahraga, sehingga resistensi insulin tetap meningkat.¹⁰

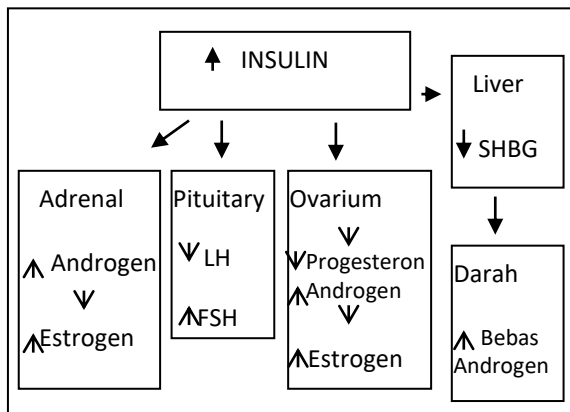
Terapi PCOS menggunakan agen peka insulin dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin. Tindakan *in vivo*, telah digunakan oleh banyak orang pada diabetes tipe 2 dalam beberapa tahun. Agen ini adalah metformin, obat antihiperglukosa biguanide yang sudah digunakan selama bertahun-tahun di Eropa dan sekarang juga banyak digunakan di seluruh dunia. Metformin diperkirakan memiliki efek utama meningkatkan penyerapan glukosa perifer, menurunkan produksi glukosa hepatic basal, menurunkan lipolisis jaringan adiposa dan meningkatkan sensitivitas insulin di otot.³

Metformin memiliki banyak cara kerja, manfaat serta efek samping dalam

penggunaannya sehingga tujuan dalam penulisan ini adalah untuk mengklarifikasi beberapa saran yang diterbitkan tentang penggunaan terapi metformin untuk manajemen infertilitas pada wanita dengan PCOS.

Isi

PCOS disebabkan oleh hipotalamus primer, hipofisis, ovarium atau disfungsi adrenal, namun saat ini peran dari hiperinsulin atau resisten insulin sudah banyak dijelaskan. Menurut salah satu teori menyatakan bahwa terdapat kelainan primer di *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dengan peningkatan frekuensi nadi atau amplitudo sekresi LH dapat menyebabkan stimulasi sintesis androgen ovarium berlebihan. Androgen akan dikonversi untuk estrogen, terutama estrone yang akan menekan pelepasan FSH. Apabila androgen tinggi dan FSH rendah dapat menghambat ovulasi dengan menghasilkan tingkat progesterone yang rendah sehingga dapat menyebabkan kelainan hormon hipofisis atau ovarium. Insulin telah dilaporkan bahwa secara tidak langsung dapat meningkatkan androgen bebas serta menghambat produksi hormon hati yaitu *sex hormone binding globulin* (SHBG).⁹



Gambar 1. Efek insulin terhadap adrenal, pituitary, ovarium dan SHBG⁹

Penentuan resistensi insulin pada wanita dengan PCOS tergantung pada *baseline* pengukuran glukosa darah puasa dan insulin misalnya tingkat insulin puasa, glukosa/insulin rasio (G/I) dan indeks terhitung dari penilaian model homeostasis (HOMA), indeks pemeriksaan sensitivitas kuantitatif (QUICKI), serta Kitt (hilangnya kinetic glukosa) nilai setelah tes toleransi insulin (ITT). Sensitivitas insulin normal didiagnosis oleh kadar insulin <12mU ml, rasio G / I >6,4, nilai HOMA <47,

dan nilai QUICKI > 0,333. HOMA dan QUICKI adalah metode yang lebih sensitive untuk mendeteksi IR di PCOS.¹⁰

Metformin saat ini merupakan obat yang paling banyak digunakan di seluruh dunia untuk perawatan untuk DM tipe 2.¹¹ Metformin adalah biguanide oral *insulin-sensitizing agent* dapat menurunkan produksi glukosa hepatic, menurunkan glukosa diusus, glukosa perifer, serapan oleh otot dan hati.¹² Efek samping metformin yang paling umum adalah gangguan gastrointestinal yaitu mual, muntah, diare, dan kembung.¹² Gejala tersebut tergantung dosis. Hipoglikemia biasanya tidak terjadi dan efek yang langka tetapi berpotensi berbahaya efeknya adalah asidosis laktik. Metformin merupakan kontraindikasi dengan penyakit hati atau ginjal yang sudah ada sebelumnya.¹¹

Perawatan PCOS sebagian besar menggunakan terapi simtomatik. Namun baru-baru ini menggunakan agen sensitisasi insulinomimetik atau insulin untuk memperlakukan dugaan penyebab yang mendasari gangguan ini, yaitu resistensi insulin. Metformin bukanlah insulin sensitizer sejati, tetapi meningkatkan kepekaan insulin perifer. Terdapat penelitian tentang efek metformin pada wanita dengan PCOS menunjukkan peningkatan dalam sensitivitas insulin disertai dengan penurunan kadar insulin dan androgen. Pada wanita infertil dengan PCOS menunjukkan metformin lebih unggul dari Clomiphene citrate dalam hal tingkat kehamilan setelah 6 bulan follow-up. Clomiphene citrate bertindak pada endometrium manusia dengan efek antiestrogenik dapat mengurangi ketebalan endometrium, merusak pola dan vaskularisasi endometrium. Metformin adalah agen merangsang ovulasi yang efektif. Metformin tidak hanya menormalkan kadar insulin tetapi menormalkan ovarium, folikular, dan vaskularisasi korpus luteum.¹⁰

Manfaat metformin pada sensitivitas insulin telah ditunjukkan pada wanita non-DM dengan PCOS. Penggunaan metformin berhubungan dengan meningkatnya siklus menstruasi, peningkatan ovulasi, dan penurunan kadar androgen yang bersirkulasi.¹¹ Manfaat metabolik dari metformin adalah dengan meningkatkan metabolik tubuh, apabila metabolik tubuh meningkat maka akan terjadi penurunan berat badan.¹³ Dalam ulasan Cochrane menyatakan bahwa terdapat wanita

PCOS infertil dan dinilai manfaatnya menggunakan metformin menunjukkan bahwa tingkat klinis kehamilan meningkat untuk metformin dibandingkan plasebo (OR: 2,31; 95% CI: 1,52-3,51).¹²

Terdapat penelitian lain menyatakan bahwa ketika metformin digunakan dalam konjugasi dengan CC bertindak sinergis dalam meningkatkan ovulasi. Penggunaannya obat metformin pada pasien PCOS menghasilkan tingkat ovulasi 40% tetapi ketika clomiphene citrate ditambahkan menjadi 67%, dan 69% dari pasien yang mengalami ovulasi dikandung. Costello dan Eden menemukan tingkat kehamilan 34% setelah terapi metformin selama 9 bulan dengan atau tanpa clomiphene sitrat pada wanita yang tidak disertai dengan PCOS.¹⁰

Mayoritas pasien PCOS adalah wanita obesitas, atau setidaknya memiliki indeks massa tubuh (BMI) di atas batas normal.¹² Prevalensi wanita obesitas dengan PCOS memiliki nilai cukup tinggi jika dibandingkan dengan wanita yang memiliki berat badan normal dan memiliki efek mendalam pada patofisiologi dan manifestasi klinis dari gangguan tersebut.¹⁰ Obesitas diketahui lebih lanjut memperburuk resistensi insulin, bahkan pengurangan dalam berat badan menyebabkan perbaikan dalam fungsi reproduksi. Ada beberapa bukti bahwa olahraga lebih penting daripada diet, beberapa pasien akan membutuhkan intervensi farmakologis namun idealnya harus dipandang sebagai pilihan jangka pendek untuk memfasilitasi perubahan gaya hidup jangka panjang.¹²

Keadaan obesitas ditandai dengan memburuknya keadaan hiperandrogenik dan metabolik, selanjutnya pada menstruasi dan kinerja ovulasi menjadi lebih buruk, tingkat aborsi menjadi lebih tinggi dan tingkat kelahiran hidup lebih rendah. Patofisiologis mekanisme terjadinya obesitas melibatkan faktor-faktor awal selama kehidupan intrauterin, leptin, insulin, *Insulin-like growth factor-1*, dan potensi dari sistem endocannabinoid.¹⁰

Sistem endocannabinoid dapat mengatur beberapa fungsi endokrin termasuk hipotalamus-pituitari-aksis gonad hal tersebut sangat terlibat secara dinamis dan homeostatik dalam pengaturan makan dan metabolisme energi. Meskipun tidak banyak laporan diliteratur tentang efek penurunan berat badan pada obesitas wanita dengan PCOS,

tetapi sangat jelas menunjukkan bahwa kehilangan berat badan meningkatkan perbaikan pada endokrin dan menurunkan kelainan metabolik. Setelah dilakukan perbaikan gaya hidup untuk mencapai penurunan berat badan selama 8-10 bulan terdapat hasil sekitar 80% mencapai menstruasi reguler, 60% memiliki siklus ovulasi dan 40% menjadi hamil. Dalam penelitian terbaru untuk mengevaluasi keberhasilan penurunan berat badan dengan dan tanpa penggunaan metformin pada wanita obesitas dengan PCOS.¹⁰

Pasien dengan PCOS yang menjalani *in vitro fertilization* (IVF) biasanya memiliki respon yang tinggi terhadap gonadotropin sehingga menghasilkan banyak folikel dengan kadar estradiol serum tinggi dan meningkatkan risiko hiperstimulasi ovarium. Meskipun persentase oosit ini lebih besar namun oosit tersebut belum matang atau belum dewasa karena lingkungan androgen yang tinggi di sekitar ovarium. Sedangkan pada pasien yang diobati dengan metformin tidak akan mempengaruhi jumlah oosit akan tetapi rata-rata oosit tersebut sudah matang sehingga oosit dan embrio yang dibelah meningkat serta tingkat fertilisasi dan angka kehamilan klinis juga meningkat.¹⁰

Jonard dkk menunjukkan bahwa terdapat perbedaan penting dalam kategori antra folikel, perbedaan kategori tersebut dapat ditentukan berdasarkan ukurannya. Pada PCOS jumlah folikel lebih kecil meningkat secara signifikan dibandingkan dengan wanita yang normal, ukuran diameter folikel pada PCOS antara 2 dan 5 mm ukuran folikel tersebut mewakili kategori dari tingginya konsentrasi androgen dalam sirkulasi. Sedangkan ukuran diameter folikel yang besar yaitu berukuran antara 6 dan 9 mm, ukuran diameter tersebut mewakili kategori dari tingkat resistensi terhadap insulin.¹⁰

Selain karena resistensi insulin dan hiperinsulinemia penyebab dari anovulasi dan infertilitas pada pasien PCOS beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat kadar Anti-Mullerian Hormon atau AMH yang meningkat 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan pada wanita sehat. Anti-Mullerian Hormon merupakan glikoprotein dimer yang merupakan anggota dari transformasi faktor pertumbuhan B(TGF-B).¹⁴ Anti-Mullerian Hormon diproduksi secara eksklusif di sel granulosa dan dapat berfungsi sebagai

pengatur terpenting dalam pembentukan folikel. Anti-Mullerian Hormon tidak terlihat pada folikel primordial tetapi dapat terlihat ditahap pada utama sampai tahapan terkecil dalam pembentukan folikel. Pengobatan pada wanita PCOS dengan metformin dapat menekan konsentrasi AMH sehingga terjadi penurunan AMH secara signifikan dalam sirkulasi, namun penekanan AMH hanya terjadi setelah pengobatan berkepanjangan setelah 4 bulan.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Fleming dkk menyatakan bahwa terdapat penurunan yang signifikan dalam AMH setelah 8 bulan pemberian metformin pada wanita PCOS. Sedangkan menurut Piltonen dkk menunjukkan bahwa kadar serum AMH menurun secara signifikan setelah perawatan metformin (1500mg/hari) selama enam bulan pada wanita PCOS. Akan tetapi menurut Grigorian dkk menyatakan bahwa selama terapi menggunakan metformin konsentrasi AMH tidak mengalami perubahan secara signifikan. Sejumlah penelitian telah membuktikan bahwa metformin menekan total androstenedione dan meningkatkan pertumbuhan folikel dan ovulasi pada wanita dengan PCOS sehingga menginduksi siklus menstruasi yang teratur dan meningkatkan ovulasi pada wanita dengan PCOS. Tetapi dampak metformin pada tingkat serum AMH pada pasien ini masih dipertanyakan.¹⁴

Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Fatimah dkk pada tahun 2017 mendapatkan hasil bahwa kadar serum AMH menurun secara signifikan setelah pengobatan menggunakan metformin selama 8 minggu dengan dosis 1500 mg/hari.¹⁴ Wanita dengan PCOS yang tidak subur biasanya mengalami keguguran trimester pertama. *Activator hipofibrinolitik* dan *plasminogen activator inhibitor* (PAI) biasanya berhubungan dengan terjadinya keguguran pada seseorang. Apabila aktivitas PAI tinggi akan meningkatkan terjadinya aborsi melalui induksi trombolitik insufisiensi plasenta. Terapi metformin akan mempengaruhi penurunan dari aktivitas PAI sebesar 73% hingga 10% pada trimester pertama dengan dosis 1,5-2,55 g/hari dan tidak tampak teratogenik. Selain itu beberapa penelitian menyatakan bahwa metformin dapat mengurangi komplikasi kehamilan seperti diabetes pada kehamilan, persalinan prematur pada wanita dengan PCOS.¹⁰

Ringkasan

Polycystic Ovarian Syndrome atau PCOS merupakan keadaan patologi yang terletak antara gangguan menstruasi dan perubahan parameter hormonal sehingga keadaan PCOS lebih mengarahkan kepada wanita 5–10% wanita usia reproduktif. Pada umumnya pasien PCOS datang dengan keluhan infertilitas, gangguan menstruasi atau hirsutisme dengan atau tanpa jerawat. Menurut *National AS Institutes of Health Conference* pada tahun 1990, kriteria diagnostik dasar dalam menentukan PCOS adalah hiperandrogenisme dan oligo kronis anovulasi, dengan mengesampingkan penyebab lain dari hiperandrogenisme seperti hiperplasia adrenal congenital onset dewasa, hiperprolaktinemia dan androgen sekresi neoplasma.

Penyebab dari PCOS dikarenakan hipotalamus primer, hipofisis, ovarium, atau disfungsi adrenal, namun saat ini peran dari hiperinsulin atau resisten insulin sudah banyak dijelaskan sehingga saat ini pengobatan PCOS telah ditargetkan untuk menurunkan resistensi pada insulin, cara yang digunakan melalui diet dan olahraga sehingga dapat meningkatkan sensitivitas insulin, memperbaiki kelainan hormon, meningkatkan frekuensi menstruasi dan ovulasi. Namun banyak penderita yang tidak menurunkan berat badan mereka dengan diet dan olahraga, sehingga resistensi insulin tetap meningkat.

Metformin memiliki efek utama meningkatkan penyerapan glukosa perifer, menurunkan produksi glukosa hepatik basal, menurunkan lipolisis jaringan adiposa dan meningkatkan sensitivitas insulin di otot, selain itu metformin dapat mempengaruhi penurunan kadar androgen dalam tubuh serta menekan konsentrasi dari Anti-Mullerian Hormon (AMH) yang mempengaruhi pembentukan folikel dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI) yang memiliki hubungan terhadap terjadinya keguguran pada seseorang.

Simpulan

Metformin merupakan biguanide oral *insulin-sensitizing agent* dapat menurunkan produksi glukosa hepatik, menurunkan glukosa diusus, glukosa perifer, serapan oleh otot dan hati. Saat ini metformin telah menjadi pengobatan yang mapan untuk wanita dengan PCOS. Terdapat beberapa bukti yang menyatakan bahwa metformin memiliki

pengaruh terhadap menginduksi ovulasi, meningkatkan aspek sindrom metabolik, meningkatnya siklus menstruasi, penurunan kadar androgen yang bersirkulasi dan menurunkan kadar Anti-Mullerian Hormon (AMH) dan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI). Manfaat metabolik dari metformin adalah dengan meningkatkan metabolik tubuh, apabila metabolik tubuh meningkat maka akan terjadi penurunan berat badan, berat badan ibu memiliki efek yang sangat besar pada konsepsi alami serta dapat mempengaruhi kemungkinan untuk hamil dan memiliki kehamilan yang sehat.

Daftar Pustaka

1. Santoso B. Sindroma ovarium polikistik: problem reproduksi dan tantangannya terkair dengan gaya hidup perempuan Indonesia [skripsi]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2014.
2. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ*. 1998;317(7154):329-32.
3. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2003;361(9372): 1894–901.
4. Saftarina F, Putri INW. Pengaruh sindrom polikistik ovarium terhadap peningkatan faktor risiko infertilitas. *Majority J*. 2016;5(2): 43-7.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1): 19–25.
6. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;82(3):661-5.
7. Pasquali R, Gambineri A. PCOS; a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann NY Acad Sci*. 2006;1092(1): 158-74
8. Leventhal ML. The Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1958; 76(4) :825-38.
9. Lebinger TG. Metformin and polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;(1)14:132–40.
10. Omran MY. Metformin and polycystic ovary syndrome. *International journal of health sciences*. 2007; 1(1):75-80.
11. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2008;358(1):47–54.
12. Tannus S, Burke YZ, Kol S. Treatment strategies for the infertile polycystic ovary syndrome patient. *Women’s Health*. 2015;11(6):901–12
13. Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2007;157 (5): 669–76.
14. Lord J dan Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2004;16(6):481–6.
15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4237–45.