

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Polycytic Ovary Syndrome atau PCOS adalah kelainan yang ditandai dengan adanya hiperandrogenisme, disfungsi ovulasi dan ciri morfologi ovarium polikistik dan sindrom ini terkait dengan gangguan pelepasan hormon gonadotropin, kelebihan hormon luteinizing dan kekurangan hormon perangsang folikel sehingga menyebabkan peningkatan hormon androgen dan menyebabkan disfungsi ovulasi (McCartney and Marshall, 2016). PCOS umumnya ditemukan pada 5-10% wanita dalam kelompok usia reproduksi dan dapat bervariasi antar subpopulasi (Wolfe WM. *et al.*, 2018). PCOS ini paling sering didiagnosis gangguan endokrin pada wanita usia reproduksi dan diakitkan dengan infertilitas dan hasil reproduksi, gangguan metabolisme dan kardiovaskular yang merugikan seperti resistensi insulin, obesitas dan diabetes tipe II (Dumesic *et al.*, 2015).

International Guidelines for the Assessment and Management of PCOS yang baru diterbitkan menyebutkan bahwa untuk diagnosis PCOS membutuhkan setidaknya dua kriteria (Rotterdam) yaitu: sekresi Testosteron (T) yang tinggi atau rambut pada tubuh yang tumbuh berlebihan (hirsutisme), siklus menstruasi intermiten atau tidak ada dan ovarium polikistik pada USG (Dumesic *et al.*, 2015). Kriteria Rotterdam menghasilkan 4 fenotip PCOS yaitu: PCOS klasik dengan tipe A: hiperandrogenisme atau hirsutisme (HA) + siklus intermiten/absen (disfungsi ovulasi, OD) + morfologi ovarium polikistik (PCOM); tipe B:

HA + OD; tipe C: HA + PCOM (*Polycystic Ovarian Morphology*) dan tipe D: OD+ PCOM. (Fraissinet *et al.*, 2017).

Menurut WHO, sekitar 25% infertilitas disebabkan oleh gangguan ovulasi dan diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok 1: hipogonadotropik anovulasi, kelompok 2: normogonadotropik normoestrogenik anovulasi dan kelompok 3 hipergonadotropik hipoestrogenik anovulasi. Pengobatan yang diberikan untuk kelompok 1 adalah pemberian gonadotropin dengan aktivitas hormon luteinizing. Wanita dengan anovulasi kelompok 2 yang didominasi oleh PCOS dimana digunakan klomifen sitrat sebagai terapi lini pertama, metformin atau kombinasi keduanya atau letrozole sebagai alternatif terbaru. Sedangkan untuk anovulasi kelompok 3 tidak efektif untuk menerapkan salah satu rejimen pemicu ovulasi (Wang and Mol, 2016).

Klomifen sitrat merupakan turunan triphenylethylene nonsteroid yang telah digunakan sebagai lini pertama dalam pengobatan induksi ovulasi. Klomifen sitrat adalah campuran dari 2 isomer geometris yaitu enklomifen dan zuklomifen dengan rasio 3:2. Klomifen sitrat merupakan modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang bekerja pada hipofisis hipotalamus dengan cara menghambat reseptor estrogen dan karenanya akan merangsang peningkatan pelepasan gonadotropin hipofisis. pelepasan gonadotropin hipofisis ini mendorong aktivitas folikel ovarium. Pada pengobatan dengan menggunakan klomifen sitrat, kadar LH (*Luteinizing hormone*) dan FSH (*follicle stimulating hormone*) meningkat setelah terapi 5 hari (Sawant dan Bhide, 2019).

Klomifen sitrat diberikan secara oral, biasanya selama 5 hari dimulai pada hari kedua setelah permulaan menstruasi. Pengobatan dimulai dengan dosis awal, tablet tunggal 50 mg setiap hari selama 5 hari berturut-

turut, ditingkatkan menjadi 50 mg pada siklus berikutnya sampai ovulasi diinduksi atau dosis maksimum 150 mg tercapai. Direkomendasikan selama 3 hingga 6 siklus. Sekitar 75% sampai 80% wanita dengan PCOS mengalami ovulasi dan 22% tingkat konsepsi setelah menggunakan clomiphene citrate (Sawant dan Bhide, 2019).

Jika ovulasi tidak dapat dicapai dengan meningkatkan dosis klomifen sitrat, maka dapat dikatakan pasien resisten terhadap klomifen sitrat. Untuk pasien yang tidak mersepon penggunaan obat setelah 6 siklus ovulasi dengan klomifen sitrat maka dapat dikatakan bahwa pasien memiliki kegagalan untuk merespon klomifen sitrat (NICE, 2013).

Berdasarkan penelitian dari Jones T. *et al.*, 2018, dengan dosis yang diberikan sebesar 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg dan 250 mg diperoleh hasil tingkat ovulasi pada pasien yang mengkonsumsi klomifen sitrat dengan *traditional protocol* (dosis akan dinaikkan jika pasien belum mengalami menstruasi) sebanyak 26 dari 66 pasien (39%). Pada pasien yang mengkonsumsi klomifen sitrat dengan *stair-step protocol* (dosis akan dinaikkan meskipun pasien belum mengalami menstruasi) sebanyak 38 dari 43 pasien (88%). Tingkat kehamilan untuk pasien yang mengkonsumsi klomifen sitrat dengan *traditional protocol* vs *stair-step protocol* sebanyak 12 dari 66 pasien (18,1%) dan 7 dari 43 pasien (16,3%). Efek samping yang dialami sebagian besar adalah gangguan pencernaan dan gangguan visual. Efek samping lainnya berupa *vasomotor symptoms*, sakit kepala, mastalgia dan *mood swings* (Jones T. *et al.*, 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Agrawal K. *et al.*, melaporkan pasien yang mengkonsumsi klomifen sitrat dengan dosis 50 mg, 100 mg dan 150 mg dengan metode *traditional protocol* dan *stair-step protocol* dapat mengalami ovulasi sebesar 50% (15 dari 30 pasien) dan 66,7% (20

dari 30 pasien) dan tingkat kehamilan sebesar 16,7% (5 dari 30 pasien) dan 26,7% (8 dari 30 pasien). Efek samping yang dialami pasien berupa mual, gangguan gastritis dan kemerahan (Agrawal K. et al., 2017).

Berdasarkan uraian latar belakang diatas peneliti merasa tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul Efektivitas dan Efek Samping Kломifen sitrat pada Penyakit PCOS. Alasan melakukan penelitian ini karena kломifen sitrat merupakan terapi lini pertama dalam pengobatan PCOS. Penelitian ini dilakukan dengan metode restrospektif atau studi literatur berdasarkan penelitian sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas kломifen sitrat pada penyakit PCOS?
2. Bagaimana efek samping penggunaan obat kломifen sitrat pada penderita penyakit PCOS?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efektivitas kломifen sitrat yang digunakan pada penyakit PCOS.
2. Untuk mengetahui apa saja efek samping kломifen sitrat pada penyakit PCOS.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Masyarakat secara umum
Manfaat dari penelitian ini bagi masyarakat secara umum adalah untuk menambah pengetahuan masyarakat tentang efektivitas dan efek samping penggunaan obat kломifen sitrat pada penyakit PCOS, sehingga dengan adanya pengetahuan

tentang efektivitas dan efek samping penggunaan obat maka masyarakat lebih waspada dalam menggunakan kломifen sitrat.

2. Pengembangan ilmu pengetahuan

Penelitian ini bermanfaat untuk menambah khasanah ilmu pengetahuan di bidang farmasi khususnya terkait dengan efektivitas dan efek samping kломifen sitrat pada penyakit PCOS.

3. Peneliti

Manfaat dari penelitian ini bagi peneliti adalah untuk menambah wawasan tentang efektivitas dan efek samping kломifen sitrat pada penyakit PCOS.