

REVIEW ARTIKEL: PENGARUH METFORMIN SEBAGAI OBAT OFF-LABEL UNTUK TERAPI PADA WANITA DENGAN *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME* (PCOS)

Christine, Eli Halimah, David C. Yohanes

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

christine18001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 06/01/2023, diterima 13/02/2023

ABSTRAK

Salah satu penyebab infertilitas pada wanita disebabkan oleh PCOS yang mempengaruhi anovulasi menstruasi dengan gejala klinis berupa hiperandrogenemia, gangguan menstruasi, jerawat berlebih serta hirsutisme. PCOS juga ditandai dengan morfologi ovarium polikistik, infertilitas anovulasi, gangguan metabolisme seperti obesitas, serta peningkatan kadar androgen dalam darah. Beberapa obat telah digunakan untuk pengobatan gejala klinis dari PCOS termasuk obat *off-label* yang sering digunakan sebagai terapi selain indikasi yang telah disetujui oleh FDA (*Food and Drug Administration*). Metformin merupakan salah satu obat *off-label* yang digunakan untuk pengobatan PCOS dengan indikasi untuk menginduksi ovulasi, mengatur regulasi menstruasi, penurunan berat badan, serta hirsutisme. Metode penulisan artikel ini menggunakan kajian naratif dengan menggunakan database PUBMED dengan kata kunci *Metformin Effect* dan PCOS. Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa metformin memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan berat badan, hiperandrogenisme, hirsutisme dan jerawat, perbaikan terhadap siklus menstruasi, tingkat kehamilan meningkat, penurunan volume ovarium, serta peningkatan induksi ovulasi pada wanita infertilitas yang mengidap PCOS dalam rentang dosis yang diberikan 500 – 2550 mg setiap harinya.

Kata Kunci: Metformin, *Off-Label*, *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

ABSTRACT

One of the causes of infertility in women is PCOS which affects menstrual anovulation with clinical symptoms in the form of excess androgen secretion, menstrual disorders, excessive acne and hirsutism. PCOS is also characterized by polycystic ovarian morphology, anovulatory infertility, metabolic disorders such as obesity, increased levels of androgens in the blood and impaired follicular development. Several drugs have been used for the treatment of clinical symptoms of PCOS, including off-label drugs. Metformin is one of the off-label drugs used for the treatment of PCOS with indications for inducing ovulation, regulating menstrual regulation, weight loss, and hirsutism. The method of writing this article uses a narrative study by conducting a PUBMED-based data search with the keywords Metformin Effect and PCOS. Several studies have shown that metformin has a significant effect on weight loss, hyperandrogenism, hirsutism and acne, improvements in the menstrual cycle, increased pregnancy rates, decreased ovarian volume, and increased ovulation induction in infertile women with PCOS within a given dose range of 500 – 2550 mg daily.

Keywords: Metformin, *Off-Label*, *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

PENDAHULUAN

Menurut *World Health Organization* (WHO), infertilitas terjadi pada hampir 40% wanita, 40% pada pria, dan 30% dialami oleh kedua pihak dari pasangan. Berdasarkan data dari Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, infertilitas idiopatik dilaporkan terjadi pada 22% perempuan dengan umur dibawah 35 tahun dan 26% wanita berumur diatas 35 tahun (Mareta *et al.*, 2018). Badan Pusat Statistik melaporkan pada Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 bahwa kejadian infertilitas terjadi pada 15-25% dari seluruh pasangan suami istri di Indonesia (Badan Pusat Statistik, 2013).

Salah satu penyebab infertilitas yang terjadi pada wanita disebabkan oleh PCOS dimana terjadinya gangguan ovulasi pada wanita. *Polycystic ovary syndrome* (PCOS) merupakan gangguan hormon yang umum terjadi pada wanita yang menyebabkan sebagian besar kasus infertilitas dan hirsutisme. PCOS menyebabkan infertilitas pada 4-20% wanita pada usia subur dari seluruh dunia (Deswal *et al.*, 2020). PCOS mempengaruhi anovulasi menstruasi dengan gejala klinis berupa sekresi androgen berlebih, gangguan menstruasi, jerawat berlebih serta hirsutisme. PCOS juga ditandai dengan morfologi ovarium polikistik, infertilitas anovulasi, gangguan metabolisme seperti obesitas, peningkatan kadar androgen dalam darah serta terganggunya perkembangan folikel (Aziza & Kurniati, 2019; Franks, 2018).

Prevalensi gangguan metabolik juga sering dihubungkan dengan PCOS seperti peningkatan resistensi insulin, toleransi glukosa serta obesitas. Stepto *et al.*, 2013 melaporkan bahwa lebih dari 75% wanita penderita PCOS juga memiliki resistensi terhadap insulin. Resistensi insulin dianggap sebagai salah satu patofisiologi dari PCOS dimana dapat menyebabkan

hiperadrogenisme dengan cara bekerja secara sinergis dengan *Luteinizing Hormone* (LH) pada enzim *ovarian steroidogenic* dan mengubah produksi *sex hormone binding globuline* (SHBG) oleh hati (Prabhakar *et al.*, 2021). Perubahan ini menyebabkan peningkatan bioavailabilitas dari kadar androgen bebas yang berakibat anovulasi dan ketidakteraturan menstruasi. Peningkatan kadar LH, hiperinsulinemia, serta produksi androgen berlebih menyebabkan fenotipe PCOS dari oligoovulasi dan hiperadrogenisme (Al-Zubeidi & Klein, 2015). Beberapa obat telah digunakan untuk pengobatan gejala klinis dari PCOS termasuk obat off-label yang sering digunakan sebagai terapi selain indikasi yang di telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) (Stepto *et al.*, 2013; Vitek *et al.*, 2015).

Metformin merupakan salah satu obat *off-label* yang digunakan untuk pengobatan PCOS dengan indikasi untuk menginduksi ovulasi, mengatur regulasi menstruasi, penurunan berat badan, serta hirsutisme (Tang *et al.*, 2010). Metformin memiliki indikasi utama yaitu sebagai terapi lini pertama diabetes mellitus tipe 2 dengan mekanisme menurunkan produksi glukosa hati dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan peningkatan penyerapan dari glukosa pada hati (Tang *et al.*, 2010). Berdasarkan survei yang dilakukan oleh Tang dkk pada tahun 2012 dengan lebih dari 30 meta analisis dari *randomized trials* dan lebih dari 70 *systematic review* melaporkan penggunaan metformin untuk terapi PCOS berupa menginduksi ovulasi, mengatur regulasi menstruasi, penurunan berat badan, mencegah kelahiran prematur dan keguguran, serta hirsutisme. Mekanisme metformin terhadap PCOS belum diketahui secara spesifik namun metformin dapat meningkatkan sensitivitas insulin sehingga gejala dari PCOS dapat membaik (Tang *et al.*, 2010; Vitek *et al.*, 2015).

Oleh karena itu, review ini dilakukan untuk membahas dan merangkum studi klinis terbaru mengenai efek metformin sebagai obat *off-label* untuk terapi wanita yang terdiagnosa PCOS sehingga dapat mengamati rentang dosis metformin yang efektif untuk memberikan efek terapi dan mekanismenya terhadap PCOS.

METODE

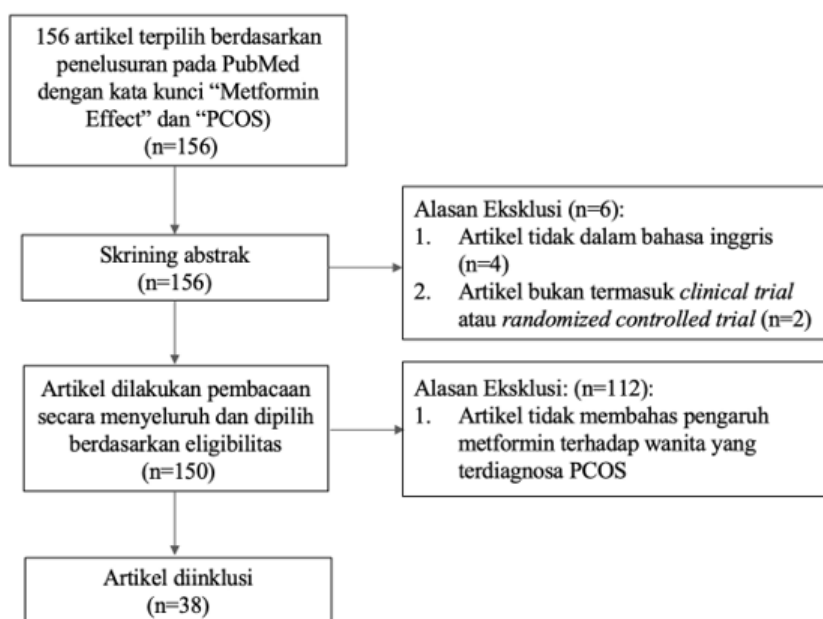
Metode penulisan artikel ini menggunakan kajian naratif dengan cara melakukan penelusuran data menggunakan database PUBMED dengan kata kunci “(Metformin Effect) and (PCOS)” dari 2012-2022 dan didapatkan sebanyak 156 Artikel. Kriteria inklusi meliputi jurnal *research article* ditulis dalam bahasa Inggris, membahas mengenai efek metformin atau kombinasi metformin terhadap wanita yang terdiagnosa PCOS, tipe artikel berupa *clinical trial* atau *randomized controlled trial*, serta publikasi maksimum 10 tahun terakhir dari tahun 2012-2022. Dari 156 artikel, 112 artikel dieksklusi karena tidak membahas mengenai pengaruh metformin terhadap wanita yang terdiagnosa PCOS, 4 artikel tidak dalam bahasa Inggris, 2 artikel

bukan termasuk *clinical trial* atau *randomized controlled trial*. Didapatkan total artikel yang digunakan sebanyak 38 artikel mengenai pengaruh metformin terhadap manifestasi klinis dari wanita dengan PCOS sesuai pada Gambar 1.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Metformin terhadap Wanita dengan PCOS

Hasil penggunaan metformin terhadap wanita dengan PCOS menunjukkan bahwa metformin memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan berat badan baik, pengurangan hormon androgen seperti testoteron, andostenedion, dehidroepiandrosteron (DHEA), DHEA sulfat serta dihidrotestoteron. Penurunan hormon androgen ini menyebabkan manifestasi klinis seperti hirsutisme dan jerawat yang dipicu oleh hiperandrogenisme juga berkurang. Selain itu, studi menunjukkan bahwa wanita mengalami perbaikan terhadap siklus menstruasi, tingkat kehamilan meningkat, penurunan volume ovarium, serta peningkatan induksi ovulasi pada wanita infertilitas yang mengidap PCOS. Hasil penelusuran dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Alur Metode Penelitian

Tabel 1. Studi yang Menunjukkan Pengaruh Metformin terhadap Wanita dengan PCOS

Peneliti/ Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Dosis Metformin	Kombinasi Terapi dan Dosis	Lama Pengobatan	Hasil
Fruzzetti <i>et al.</i> (2017)	Italia	50 wanita terdiagnosa PCOS berumur 18-28	1500 mg/ hari	-	6 bulan	Penurunan nilai IMT, peningkatan sensitivitas insulin, serta memperbaiki siklus menstruasi secara signifikan.
Agrawal <i>et al.</i> (2019)	India	120 wanita infertil berusia 20- 38 tahun	500 mg/hari	Myoinositol 1,8 g/ hari	6 bulan	Peningkatan signifikan pada siklus menstruasi, sensitivitas insulin; penurunan Indeks Massa Tubuh (IMT), kadar androgen, serta gejala hirsutisme dan jerawat.
Andrae <i>et al.</i> (2020)	Norwegia	262 wanita hamil terdiagnosa PCOS	2000 mg/ hari	0.8 mg folate dan 1 tablet multivitamin/ hari	Trisemester pertama hingga melahirkan	Tidak ada perubahan signifikan pada hormon androgen
Prabhakar <i>et al.</i> (2021)	India	116 wanita terdiagnosa PCOS berusia 20- 39 tahun	1500 mg/ hari	Myoinositol 4 g/hari	3 bulan	Perbaikan regulasi dari menstruasi, IMT, sensitivitas insulin serta kadar AMH (<i>anti- mullerian hormone</i>) secara signifikan.
Garzia <i>et al.</i> (2022)	Italia	108 wanita terdiagnosa PCOS	1500 mg/ hari	-	6 bulan	Perbaikan regulasi menstruasi dan hirsutisme; penurunan IMT dan kadar androgen
Figurová <i>et al.</i> (2017)	Republik Czech	39 wanita terdiagnosa PCOS	1700 – 2550 mg/hari	Alfacalcidol 1 µg/hari	6 bulan	Perbaikan terhadap siklus menstruasi, penurunan hormon androgen secara signifikan, peningkatan potensi kehamilan.
Altinok <i>et al.</i> (2018)	Denmark	90 wanita terdiagnosa PCOS berusia 18-39 tahun dengan IMT <35 kg/m ² .	2000 mg/ hari	Pil konstrasepsi yang mengandung 150 mg desogestrel dan 30 mg etinilestradiol/ hari	12 bulan	Penurunan terhadap nilai PCOS-VAS (Perbaikan hirsutisme, jerawat, regulasi menstruasi serta berat badan) secara signifikan.
Ganie <i>et al.</i> (2013)	India	138 pasien terdiagnosa PCOS	1000 mg/ hari	Rosiglitazone 4 mg/hari	6 bulan	Perbaikan signifikan pada siklus menstruasi, hirsutisme, peningkatan sensitivitas insulin serta penurunan kadar testosteron total.

Peneliti/ Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Dosis Metformin	Kombinasi Terapi dan Dosis	Lama Pengobatan	Hasil
El Sharkwy & Sharaf El-Din (2019)	Mesir	280 wanita terdiagnosa PCOS	850 mg/hari, pada minggu ke dua menjadi 1700 mg/hari	150 mg Clomiphene citrate dan 3 gram L-carnitine tiap hari	3 bulan	Perbaikan regulasi menstruasi, tingkat ovulasi; penurunan hormon androgen, FSH, LH, serta peningkatan sensitivitas insulin
Grigoryan <i>et al.</i> (2014)	Rusia	40 wanita terdiagnosa PCOS berumur 22-35 tahun	1700 mg/hari	-	6 bulan	Penurunan IMT dan kadar hormone androgen
Pradas <i>et al.</i> (2019)	Spanyol	20 wanita terdiagnosa PCOS	500 mg/hari 2 minggu pertama, 1000 mg/hari minggu ke 3-4, 1500 mg/hari minggu ke 5-12	-	3 bulan	Penurunan kadar FSH dan androstenedione serta peningkatan kadar DHEA-S; Penurunan IMT
Kurzthaler <i>et al.</i> (2014)	Austria	19 wanita terdiagosa PCOS berusia 18-40 tahun	1000 mg/hari minggu pertama dilanjutkan 1500 mg/hari	-	3 bulan	Penurunan free androgen index (FAI), konsentrasi serum LH-stimulated testoteron secara signifikan; peningkatan DHEAS
Ruan <i>et al.</i> (2018)	Cina	240 wanita terdiagnosa PCOS berusia 18-40 tahun	500 mg/hari minggu ke-1, 1000 mg/hari minggu ke-2, 1500 mg/hari minggu ke-3 hingga selesai	Diane-35 satu kali sehari dari hari ke-5 menstruasi untuk 3 siklus menstruasi	3 bulan	Perubahan secara signifikan pada serum TT, SHBG, serta FAI; penurunan DHEA-S dan androstenedione secara signifikan
Isik <i>et al.</i> (2012)	Turki	36 wanita terdiagnosa PCOS	1000 mg/hari	-	3 bulan	Perubahan signifikan terhadap resistensi insulin dan hiperandrogenemia
Pourghasem <i>et al.</i> , (2019)	Jerman	186 wanita terdiagnosa PCOS berusia 15-38 tahun	1500 mg/hari	Letrozole 7.5 mg/hari dari hari ke-3 menstruasi selama 5 hari. Asam folat 200 µg	12-16 hari pada siklus menstruasi	Peningkatan fungsi ovarium dengan penurunan durasi infertilitas.
Li <i>et al.</i> , (2020)	Cina	204 Wanita obesitas terdiagnosa PCOS berusia 18-35 tahun	1500 mg/hari	-	6 bulan	Perbaikan pola menstruasi, penurunan jerawat, hirsutisme, berat badan, IMT, dan serum testoteron

Peneliti/ Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Dosis Metformin	Kombinasi Terapi dan Dosis	Lama Pengobatan	Hasil
Løvvik <i>et al.</i> (2016)	Norwegia	245 wanita hamil terdiagnosa PCOS berusia 18-42 tahun	2000 mg/hari	-	Trisemester pertama sampai melahirkan	Terjadi peningkatan nilai Dehydroepiandrosterone (DHEAS)
Ma <i>et al.</i> (2021)	Cina	50 wanita obesitas terdiagnosa PCOS	1500 mg/hari	Exenatide 1 mg/hari	3 bulan	Penurunan berat badan, hiperinsulinemia, serta hormon testoteron secara signifikan.
Mazza <i>et al.</i> (2014)	Italia	56 wanita terdiagnosa PCOS	1700 mg/hari	Spironolakton 25 mg/hari	6 bulan	P e n u r u n a n hiperadrogenisme serta hirsutisme, perbaikan pola menstruasi
Curi <i>et al.</i> (2012)	Brazil	40 wanita terdiagnosa PCOS	1700 mg/hari	-	6 bulan	Peningkatan angka siklus menstruasi serta penurunan IMT
Ganie <i>et al.</i> (2013)	India	198 wanita terdiagnosa PCOS	1000 mg/hari	Spironolakton 50 mg/hari	6 bulan	P e n i n g k a t a n siklus menstruasi, penurunan hirsutisme, hiperadrogenisme, dan peningkatan sensitivitas insulin.
Glueck <i>et al.</i> (2013)	Amerika Serikat	76 wanita hamil terdiagnosa PCOS	2-2.25 gr/hari	-	6.8 bulan sebelum konsepsi sampai kehamilan	Mengurangi risiko keguguran dan masalah terkait kehamilan.
Ali <i>et al.</i> (2019)	Italia	106 wanita terdiagnosa PCOS berumur 20-40 tahun	1000 mg/hari	Pioglitazone 30 mg/hari	3 bulan	Peningkatan sensitivitas insulin, penurunan hormon testoteron, dan FSH
Zahra <i>et al.</i> (2017)	Pakistan	40 wanita terdiagnosa PCOS berumur 18-35 tahun.	1500 mg/hari	-	3 bulan	Penurunan hormon FSH, LH, dan hormon androgen
Pau <i>et al.</i> (2014)	Amerika Serikat	39 wanita terdiagnosa PCOS berusia 18-40 tahun	500 mg/hari minggu ke 1-2, 1000 mg/hari selanjutnya	-	3 bulan	Penurunan berat badan, penurunan kadar testoteron, serta peningkatan induksi ovulasi
Yang <i>et al.</i> (2018)	Taiwan	109 wanita terdiagnosa PCOS	500 mg/hari pada bulan ke-1, 1000 mg/hari bulan ke-2, dan 1500 mg/hari bulan ke 3-24	-	24 bulan	Peningkatan frekuensi menstruasi, penurunan kadar hormonal meliputi testoteron, LH, dan penurunan IMT.

Peneliti/ Tahun	Negara	Subjek Penelitian	Dosis Metformin	Kombinasi Terapi dan Dosis	Lama Pengobatan	Hasil
Tagliaferri <i>et al.</i> (2016)	Italia	34 wanita obesitas yang terdiagnosa PCOS	1700/hari	Myoinositol 2000 mg/hari	3 bulan	Peningkatan sensitivitas insulin, penurunan berat badan dan hirsutisme, perbaikan pola menstruasi, penurunan hormon androgen, LH dan estradiol, serta anti-mullerian hormon (AMH)
Nemati <i>et al.</i> (2017)	Iran	108 wanita terdiagnosa PCOS	1500 mg/ hari	Clomiphene citrate 100 mg/hari pada hari 5-9 siklus menstruasi	3 bulan	Penurunan kadar insulin, IMT secara signifikan; Penurunan hirsutisme; peningkatan ovulasi dan kehamilan.
Mohiyid deen <i>et al.</i> (2013)	Inggris	50 wanita terdiagnosa PCOS	1000 mg/ hari	-	3 bulan	Penurunan pada hiperandrogenemia dan peningkatan sensitivitas insulin
Madsen <i>et al.</i> (2015)	Denmark	56 wanita terdiagnosa PCOS dengan gejala hiperandro genemia	1700 mg/ hari	-	6 bulan	Penurunan nilai AMH (anti-mullerian hormone)
Al- Zubeidi & Klein (2015)	Amerika Serikat	34 wanita terdiagnosa PCOS berusia 12-18 tahun	2000 mg/ hari	-	6 bulan	Penurunan IMT, kadar testosteron bebas, peningkatan sensitivitas insulin.
Sahu <i>et al.</i> (2019)	India	101 wanita terdiagnosa PCOS	1000 mg/ hari	-	6 bulan	Penurunan IMT, peningkatan sensitivitas insulin secara signifikan
Seyam & Hefzy (2018)	Mesir	200 wanita muda belum menikah yang terdiagnosa PCOS	1500 mg/ hari	Simvastatin 20 mg/hari	12 bulan	Penurunan kadar hormon androgen, serum LH; Perbaikan terhadap ketidakaturan menstruasi; penurunan hirsutisme, jerawat, serta IMT.
Abd Elgafor (2013)	Jerman	146 wanita terdiagnosa PCOS	850 mg/hari minggu ke- 1, 1700 mg/ hari minggu ke-2 hingga selesai	Letrozole 5 mg	6 bulan	Penurunan kadar testosteron, insulin puasa, serta rasio glukosa puasa/insulin puasa.
Elkind- Hirsch <i>et al.</i> (2017)	Amerika Serikat	38 wanita terdiagnosa PCOS dengan prediabetik hiperglikemia	2000 mg/ hari	Saxagliptin 5 mg	4 bulan	Penurunan IMT, free androgen index (FAI), peningkatan sensitivitas insulin dan siklus menstruasi.
Mhao <i>et al.</i> (2016)	Irak	26 wanita terdiagnosa PCOS	1000 mg/ hari	-	3 bulan	Penurunan hormon androgen, IMT, serta homeostasis glukosa

Mekanisme Kerja Metformin terhadap PCOS

Manajemen terapi dari PCOS bergantung pada manifestasi klinis dan rencana kehamilan pasien. Wanita yang berencana untuk hamil mendapatkan terapi untuk infertilitasnya dengan clomiphene atau letrozole sebagai lini pertama sedangkan wanita yang mengalami ketidakaturan menstruasi, hirsutisme, serta jerawat diberikan kontrasepsi hormonal. Jika terapi dengan clomiphene maupun kontrasepsi hormonal tidak adekuat, metformin biasanya ditambahkan dengan dosis 1500 mg hingga 2250 mg setiap harinya. Selain itu, metformin juga digunakan sebagai lini pertama jika wanita dengan PCOS mengalami resistensi insulin. Spironolakton juga dapat diberikan untuk mengurangi gejala hirsutisme serta jerawat yang berpengaruh terhadap regulasi hormone androgen wanita (Williams *et al.*, 2016).

Mekanisme spesifik metformin terhadap PCOS belum diketahui secara pasti namun metformin dapat meningkatkan sensitivitas dari insulin yang akan berpengaruh terhadap gejala dari PCOS (Tang *et al.*, 2010; Vitek *et al.*, 2015). Metformin berhubungan dengan sekresi androgen dimana metformin dapat menurunkan produksi androgen oleh sel teka ovarium (Kurzthaler *et al.*, 2014). Sel teka ovarium berfungsi untuk mensekresikan estrogen dan melindungi sel telur. Metformin merupakan insulin sensitizer paling banyak digunakan pada PCOS dapat menurunkan produksi glukosa hati, menghambat glukoneogenesis dan lipogenesis, serta meningkatkan sensitivitas dari reseptor insulin (Li *et al.*, 2020).

Efek Samping Metformin

Metformin dilaporkan memiliki efek samping terhadap gastrointerstinal seperti penurunan nafsu makan, mual, dan diare

(Fruzzetti *et al.*, 2017). Penelitian oleh Prabhakar *et al.* (2021) menunjukkan bahwa penggunaan metformin dengan myoinositol menimbulkan beberapa efek samping parah seperti mual dan muntah berlebihan, nyeri epigastrium berat serta kembung. Myoinositol sendiri dapat digunakan untuk menurunkan resistensi insulin sehingga fungsi ovarium meningkat dan kadar androgen pada wanita PCOS menurun. Kombinasi metformin dengan myoinositol diketahui dapat memperbaiki gejala serta hormon pada wanita dengan PCOS. Penggunaan myoinositol dapat digunakan jika pasien memiliki efek samping gastrointestinal berat ketika terapi menggunakan metformin (Kalra *et al.*, 2016). Penelitian oleh Kurzthaler *et al.* (2014) juga melaporkan adanya efek samping pada wanita yang menerima metformin 1000-1500 mg/hari seperti muntah dan diare. Studi lain juga melaporkan pemberian metformin 1500 mg/hari menyebabkan efek samping seperti mual, distensi abdomen, sakit kepala, muntah, konstipasi serta kelelahan yang berlangsung selama 8 minggu pertama ketika diberikan (Ma *et al.*, 2021).

Efek Metformin terhadap Perbaikan Siklus Menstruasi

Agrawal *et al.* (2019) melaporkan bahwa kombinasi metformin dan myoinositol dapat memperbaiki siklus menstruasi yang mungkin disebabkan peningkatan ovulasi dan tingkat kehamilan yang lebih tinggi. Mekanisme metformin dalam mengatur siklus menstruasi belum diketahui secara pasti. Namun, metformin kemungkinan dikaitkan dengan peningkatan sensitivitas insulin yang berpengaruh terhadap penurunan kadar hormon androgen. Hormon androgen jika diproduksi secara berlebihan dapat menyebabkan ketidakaturan menstruasi bahkan infertilitasi (Tejpal *et al.*, 2019).

Efek Metformin pada Hiperandrogenisme

Beberapa penelitian menduga bahwa hiperandrogenisme merupakan ciri khas dari gejala PCOS. Mekanisme metformin dalam menghambat produksi hormon androgen belum diketahui secara pasti. Namun, terdapat dua target potensial metformin yaitu meregulasi enzim steroid dan metabolisme glukosa yaitu pengaturan sinyal AMP (*Adenosin Mono Phosphat*) dan *complex I* dari *mitochondrial respiratory chain*. Enzim steroid *17 α -Hydroxylase/17,20 lyase* (CYP17A1) dan *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2* (HSD3B2) akan mempengaruhi produksi androgen dimana wanita dengan PCOS akan mengalami produksi androgen secara berlebih di sel ovarium. Metformin dilaporkan dapat menghambat *complex I* dari *mitochondrial respiratory chain* sehingga menghambat sekresi dari HSD3B3 dan CYP17A1 (Hirsch *et al.*, 2012).

Efek Metformin terhadap Hirsutisme dan Jerawat

Hirsutisme adalah pertumbuhan rambut secara berlebihan pada bagian tubuh yang sensitive terhadap androgen termasuk area bibir, dada, dan dagu. Hirsutisme pada PCOS dihubungkan dengan kelebihan androgen yang diproduksi oleh ovarium (Poli Mara Spritzer *et al.*, 2016). Sekresi insulin yang tinggi pada sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium serta produksi *sex-hormone binding globuline* (SBHG) berlebih oleh hati menyebabkan kadar hormon androgen dalam tubuh menjadi sangat tinggi. Peningkatan hormon androgen menyebabkan sel ovarium menstimulasi produksi insulin sehingga merangsang faktor pertumbuhan rambut yaitu *insulin growth factor I* (IGF-1) dan menurunkan aktivitas dari *IGF-binding protein* (IGFBP). Metformin sebagai agen peningkat sensitivitas insulin dapat mengurangi produksi androgen berlebih dan mengurangi timbulnya hirsutisme dan jerawat.

Efek Metformin dalam Menginduksi Ovulasi dan Kehamilan

Bordewijk *et al.* (2017) melaporkan bahwa fertilitas atau kesuburan pada wanita dikendalikan oleh sebagian dari *neuron gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang terletak di hipotalamus. Neuron ini akan mensekresikan GnRH dan merangsang sekresi *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH) oleh hipofisis. Neuron GnRH bersifat responsif terhadap berbagai rangsangan salah satunya adalah sinyal dari metabolisme perifer seperti glukosa dan leptin yang dipengaruhi oleh aktivitas *AMP-Activated Protein Kinase* (AMPK). Metformin dapat menghambat aktivitas dari AMPK di hipotalamus sehingga dapat meningkatkan fertilitas pada wanita (Dumitrescu *et al.*, 2015). Penggunaan metformin dapat meningkatkan glikodelin dan *insuline like growth factor binding protein-1* untuk mengurangi hiperinsulinemia dan mencegah terjadinya keguguran (Glueck *et al.*, 2013).

Efek Metformin terhadap Indeks Massa Tubuh (IMT)

Mekanisme spesifik metformin terhadap indeks massa tubuh belum diketahui secara pasti namun kemungkinan disebabkan terhambatnya aktivitas HSD3B2 dan 17,20 liase dari CYP17A1 (Andr e *et al.*, 2020). Al-Zubeidi & Klein (2015) menyatakan bahwa penurunan berat badan atau IMT kemungkinan disebabkan penurunan nafsu makan dan asupan kalori per harinya akibat efek samping metformin terhadap gastrointestinal. Pasien obesitas dengan PCOS juga kemungkinan memiliki kelainan dalam aktivitas sinyal insulin ataupun aktivitas P450 C17A di ovarium sehingga penggunaan metformin dapat membuat enzim menjadi lebih sensitif terhadap insulin dan mengembalikan aktivitas enzim lebih normal.

SIMPULAN

Metformin memiliki pengaruh yang signifikan terhadap penurunan berat badan, hiperandrogenisme, hirsutisme dan jerawat, perbaikan terhadap siklus menstruasi, tingkat kehamilan meningkat, penurunan volume ovarium, serta peningkatan induksi ovulasi pada wanita infertilitas yang mengidap PCOS dalam rentang dosis yang diberikan 500 – 2550 mg setiap harinya selama 3-12 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

- Abd Elgafor, I. (2013). Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with bilateral ovarian drilling in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288(1), 119–123. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2714-2>
- Agrawal, A., Mahey, R., Kachhawa, G., Khadgawat, R., Vanamail, P., & Kriplani, A. (2019). Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 35(6), 511–514. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>
- Ali, D. E. S., Shah, M., Ali, A., Malik, M. O., Rehman, F., Badshah, H., Ehtesham, E., & Vitale, S. G. (2019). Treatment with Metformin and Combination of Metformin plus Pioglitazone on Serum Levels of IL-6 and IL-8 in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *Hormone and Metabolic Research*, 51(11), 714–722. <https://doi.org/10.1055/a-1018-9606>
- Altinok, M. L., Ravn, P., Andersen, M., & Glintborg, D. (2018). Effect of 12-month treatment with metformin and/or oral contraceptives on health-related quality of life in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(10), 859–863. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1460343>
- Al-Zubeidi, H., & Klein, K. O. (2015). Randomized clinical trial evaluating metformin versus oral contraceptive pills in the treatment of adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 28(7–8), 853–858. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0283>
- Andrae, F., Abbott, D., Stridsklev, S., Schmedes, A. V., Odsater, I. H., Vanky, E., & Salvesen, Ø. (2020). Sustained Maternal Hyperandrogenism during PCOS Pregnancy Reduced by Metformin in Non-Obese Women Carrying a Male Foetus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(12), 3762–3770.
- Aziza, D. octaviana, & Kurniati, K. I. (2019). Suplementasi Vitamin D pada Wanita dengan Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 8(2), 169–177. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v8i2.140>
- Badan Pusat Statistik. (2013). Riset Kesehatan Dasar. In *Science* (Vol. 127, Issue 3309). <https://doi.org/10.1126/science.127.3309.1275>
- Bordewijk, E. M., Nahuis, M., Costello, M. F., Van der Veen, F., Tso, L. O., Mol, B. W. J., & van Wely, M. (2017). Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(1). <https://doi.org/10.1002/14651858>

- CD009090.pub2
- Curi, D. D. G., Fonseca, A. M., Marcondes, J. A. M., Almeida, J. A. M., Bagnoli, V. R., Soares, J. M., & Baracat, E. C. (2012). Metformin versus lifestyle changes in treating women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(3), 182–185. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.583957>
- Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261–271. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- Dumitrescu, R., Mehedintu, C., Briceag, I., Purcărea, V. L., & Hudita, D. (2015). Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *Journal of Medicine and Life*, 8(2), 187–192.
- El Sharkwy, I., & Sharaf El-Din, M. (2019). l-Carnitine plus metformin in clomiphene-resistant obese PCOS women, reproductive and metabolic effects: a randomized clinical trial. *Gynecological Endocrinology*, 35(8), 701–705. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576622>
- Elkind-Hirsch, K. E., Paterson, M. S., Seidemann, E. L., & Gutowski, H. C. (2017). Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot. *Fertility and Sterility*, 107(1), 253–260.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.023>
- Figurová, J., Dravecká, I., Petříková, J., Javorský, M., & Lazúrová, I. (2017). The effect of alfalcidol and metformin on metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 29(3), 85–91. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0039>
- Franks, S. (2018). Polycystic ovary syndrome. In Encyclopedia of Endocrine Diseases (2nd ed., Issue February). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.03910-6>
- Fruzzetti, F., Perini, D., Russo, M., Bucci, F., & Gadducci, A. (2017). Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*, 33(1), 39–42. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>
- Ganie, M. A., Khurana, M. L., Nisar, S., Shah, P. A., Shah, Z. A., Kulshrestha, B., Gupta, N., Zargar, M. A., Wani, T. A., Mudasir, S., Mir, F. A., & Taing, S. (2013). Improved efficacy of low-dose spironolactone and metformin combination than either drug alone in the management of women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A six-month, open-label randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(9), 3599–3607. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1040>
- Garzia, E., Galiano, V., Marfia, G., Navone, S., Grossi, E., & Marconi, A. M. (2022). Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 20(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00876-0>
- Glueck, C. J., Goldenberg, N., Pranikoff, J., Khan, Z., Padda, J., & Wang, P. (2013).

- Effects of metformin-diet intervention before and throughout pregnancy on obstetric and neonatal outcomes in patients with polycystic ovary syndrome. *Current Medical Research and Opinion*, 29(1), 55–62. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.755121>
- Grigoryan, O., Absatarova, J., Andreeva, E., Melnichenko, G., & Dedov, I. (2014). Effect of metformin on the level of anti-Müllerian hormone in therapy of polycystic ovary syndrome in obese women. *Minerva Gynecology*, 66(1), 85–89.
- Hirsch, A., Hahn, D., Kempná, P., Hofer, G., Nuoffer, J. M., Mullis, P. E., & Flück, C. E. (2012). Metformin inhibits human androgen production by regulating steroidogenic enzymes HSD3B2 and CYP17A1 and complex I activity of the respiratory chain. *Endocrinology*, 153(9), 4354–4366. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1145>
- Isik, S., Ozcan, H. N., Ozuguz, U., Berker, D., Tutuncu, Y., Akbaba, G., & Guler, S. (2012). Impaired gallbladder motility and the effect of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 76(3), 373–378. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04210.x>
- Kalra, B., Kalra, S., & Sharma, J. B. (2016). The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 20(5), 720–724. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.189231>
- Kurzthaler, D., Hadziomerovic-Pekic, D., Wildt, L., & Seeber, B. E. (2014). Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 12(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-98>
- Li, Y., Tan, J., Wang, Q., Duan, C., Hu, Y., & Huang, W. (2020). Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility*, 113(1), 197–204. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.011>
- Løvrvik, T. S., Stridsklev, S., Carlsen, S. M., Salvesen, Ø., & Vanky, E. (2016). Cervical length and androgens in pregnant women with polycystic ovary syndrome: Has metformin any effect? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(6), 2325–2331. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3498>
- Ma, R. L., Deng, Y., Wang, Y. F., Zhu, S. Y., Ding, X. S., & Sun, A. J. (2021). Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chinese Medical Journal*, 134(23), 2882–2889. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001712>
- Madsen, H. N., Lauszus, F. F., Trolle, B., Ingerslev, H. J., & Tørring, N. (2015). Impact of metformin on anti-Müllerian hormone in women with polycystic ovary syndrome: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 94(5), 547–551. <https://doi.org/10.1111/aogs.12605>
- Mareta, R., Amran, R., & Larasati, V. (2018). Hubungan Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) dengan Infertilitas di Praktik Swasta Dokter Obstetri Ginekologi Palembang. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, 50(2), 85–91. <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/8552>

- Mazza, A., Fruci, B., Guzzi, P., D'Orrico, B., Malaguarnera, R., Veltri, P., Fava, A., & Belfiore, A. (2014). In PCOS patients the addition of low-dose spironolactone induces a more marked reduction of clinical and biochemical hyperandrogenism than metformin alone. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(2), 132–139. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.04.016>
- Mhao, N. S., Al-Hilli, A. S. A., Hadi, N. R., Jamil, D. A., & Al-Aubaidy, H. A. (2016). A comparative study to illustrate the benefits of using ethinyl estradiol-cyproterone acetate over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 10(1), S95–S98. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.10.001>
- Mohiyiddeen, L., Watson, A. J., Apostolopoulos, N. V., Berry, R., Alexandraki, K. I., & Jude, E. B. (2013). Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33(2), 165–170. <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.745839>
- Nemati, M., Nemati, S., Taheri, A. M., & Heidari, B. (2017). Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 46(7), 579–585. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.07.004>
- Pau, C. T., Keefe, C., Duran, J., & Welt, C. K. (2014). Metformin improves glucose effectiveness, not insulin sensitivity: Predicting treatment response in women with polycystic ovary syndrome in an open-label, interventional study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(5), 1870–1878. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4021>
- Poli Mara Spritzer, Carolina Rocha Barone, & Fabiana Bazanella de Oliveria. (2016). Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Ces*, 22(36), 5603–5613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510481/>
- Pourghasem, S., Bazarganipour, F., Taghavi, S. A., & Kutenae, M. A. (2019). The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 0123456789, 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05064-5>
- Prabhakar, P., Mahey, R., Gupta, M., Khadgawat, R., Kachhawa, G., Sharma, J. B., Vanamail, P., Kumari, R., & Bhatla, N. (2021). Impact of myoinositol with metformin and myoinositol alone in infertile PCOS women undergoing ovulation induction cycles - randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology*, 37(4), 332–336. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1810657>
- Pradas, I., Rovira-Llopis, S., Naudí, A., Bañuls, C., Rocha, M., Hernandez-Mijares, A., Pamplona, R., Victor, V. M., & Jové, M. (2019). Metformin induces lipid changes on sphingolipid species and oxidized lipids in polycystic ovary syndrome women. *Scientific Reports*, 9(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-52263-w>
- Ruan, X., Song, J., Gu, M., Wang, L., Wang, H., & Mueck, A. O. (2018). Effect of Diane-35, alone or in combination with orlistat or

- metformin in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(6), 1557–1563. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4762-0>
- Sahu, A., Tripathy, P., Mohanty, J., & Nagy, A. (2019). Doppler analysis of ovarian stromal blood flow changes after treatment with metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 48(5), 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.10.006>
- Seyam, E., & Hefzy, E. (2018). Long-term effects of combined simvastatin and metformin treatment on the clinical abnormalities and ovulation dysfunction in single young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 34(12), 1073–1080. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1490405>
- Stepito, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F., & Teede, H. J. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human Reproduction*, 28(3), 777–784. <https://doi.org/10.1093/humrep/des463>
- Tagliaferri, V., Romualdi, D., Immediata, V., Cicco, S. De, Florio, C. Di, Lanzone, A., Guido, M., & Tosetto, A. (2016). Metformin versus myoinositol: which is better in obese PCOS patients? A randomized controlled crossover study. *Clinical Endocrinology*, 86(5), 725–730. <https://doi.org/10.1111/ijlh.12426>
- Tang, T., Lord, J. M., Norman, R. J., Yasmin, E., & Balen, A. H. (2010). Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003053.pub4>
- Tejpal, C., Poudel, I., & Jahan, N. (2019). Is Metformin the Answer for Distressed Females with Menstrual Irregularities? *Cureus*, 11(8). <https://doi.org/10.7759/cureus.5460>
- Vitek, W., Alur, S., & Hoeger, K. M. (2015). Off-label drug use in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 103(3), 605–611. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.01.019>
- Williams, T., Mortada, R., & Porter, S. (2016). Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome (Vol. 94, Issue 2). <http://familydoctor.org/familydoctor/en/diseases-conditions/polycystic-ovary-syndrome.html>.
- Yang, P. K., Hsu, C. Y., Chen, M. J., Lai, M. Y., Li, Z. R., Chen, C. H., Chen, S. U., & Ho, H. N. (2018). The efficacy of 24-month metformin for improving menses, hormones, and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(3), 890–899. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01739>
- Zahra, M., Shah, M., Ali, A., & Rahim, R. (2017). Effects of Metformin on Endocrine and Metabolic Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Hormone and Metabolic Research*, 49(2), 103–108. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119041>