

Terapi Farmakologi Infertilitas pada Wanita

Fertilitas didefinisikan sebagai kemampuan bereproduksi atau keadaan subur;^{1,2} sedangkan infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk hamil (tanpa melihat penyebabnya), meskipun sudah teratur berhubungan seksual tanpa menggunakan metode kontrasepsi apapun selama 1 tahun.^{1,3,4} Istilah infertilitas bukan berarti tidak mampu menghasilkan keturunan seperti halnya sterilitas,² tetapi dapat diartikan sebagai subfertilitas, yaitu berkurangnya fertilitas dalam kurun waktu tertentu namun masih ada kesempatan untuk terjadinya kehamilan.^{5,6}

Secara umum infertilitas diterapi sesuai dengan hasil evaluasi⁷ dan diagnosis dokter,¹ lama pasangan mengalami kondisi tidak mempunyai anak, usia kedua pasangan,^{1,7} serta kondisi kesehatan umum dan pilihan kedua pasangan.⁷ Terapi infertilitas dapat berupa terapi non obat dan terapi obat (farmakologi). Terapi non obat terdiri dari operasi, inseminasi buatan, atau Teknologi Reproduksi Berbantu (*assisted reproductive technology*, ART).⁴ Teknologi Reproduksi Berbantu adalah upaya-upaya terapi untuk menghasilkan kehamilan tanpa melibatkan hubungan seksual.³ Beberapa upaya tersebut antara lain: inseminasi intra uterin,³ fertilisasi in vitro,⁸ fertilisasi in vitro dengan injeksi sperma intra sitoplasmik,^{3,8} penggunaan donor sperma atau donor sel telur,³ dan pemindahan embrio.⁸ Terapi obat antara lain menggunakan antiestrogen, metformin, gonadotropin beserta analognya, analog hormon pelepas gonadotropin, serta dopamin agonis.^{4,7,9}

Terapi obat sebagian besar digunakan untuk mengobati infertilitas pada wanita karena terapi obat kurang efektif dalam mengatasi infertilitas pada pria, kecuali untuk disfungsi ereksi.^{4,9} Berikut akan dipaparkan terutama tentang obat-obat yang digunakan untuk mengobati infertilitas pada wanita.

1. Infertilitas karena gangguan ovulasi

Terdapat 3 kelompok gangguan ovulasi berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (*World Health Organization*, WHO), diberikan pada Tabel 1. Wanita yang mengalami gangguan ovulasi Kelompok 1 dapat diterapi dengan hormon pelepas-gonadotropin pulsatif (*pulsatile Gn-RH*), atau golongan gonadotropin, terutama yang mengandung *luteinizing hormone* (LH). Wanita yang mengalami gangguan ovulasi Kelompok 2 WHO dapat diterapi dengan antiestrogen, yaitu klomifen sitrat atau tamoksifen sebagai lini pertama sampai dengan 12 bulan. Bila klomifen sitrat tidak bisa menginduksi ovulasi, alternatif yang dapat diberikan adalah golongan gonadotropin, yaitu *human menopausal gonadotropin* (hMG) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). Pada pasien yang tidak

respon dengan terapi lini pertama dan mempunyai indeks massa tubuh (IMT) >25kg/m² atau obesitas dapat diberikan kombinasi klomifen dan metformin untuk menginduksi ovulasi.⁴

Antiestrogen

Antiestrogen atau antagonis estrogen adalah golongan obat yang bekerja dengan menghambat atau melawan kerja estrogen,⁶ melalui kompetisi dengan estrogen endogen untuk menduduki reseptor-reseptor estrogen di organ target.¹⁰ Senyawa obat yang termasuk antiestrogen dan berguna untuk mengobati masalah fertilitas adalah klomifen sitrat dan tamoksifen sitrat.^{4,9,10}

Klomifen sitrat dan tamoksifen sitrat

Klomifen sitrat bekerja dengan cara menduduki reseptor estrogen di hipotalamus dan pituitari anterior sehingga meningkatkan sekresi hormon-hormon gonadotropin, yaitu *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH). FSH dan LH bekerja pada ovarium untuk pengembangan dan pematangan folikel yang mengandung sel telur, serta untuk menginduksi ovulasi.^{10,11} Tamoksifen mempunyai struktur dan sifat yang mirip dengan klomifen.⁴

Suatu kajian sistematis (*systematic review*) dari 3 studi *cross-over* (n=133) menunjukkan bahwa penggunaan klomifen pada wanita dengan gangguan ovulasi Kelompok 2 WHO secara signifikan meningkatkan kejadian kehamilan dan ovulasi per wanita lebih banyak dibandingkan plasebo

(berturut turut: OR 5,7; 95% CI 1,55-21,48; P<0,009 dan OR 7,47; 95%CI 3,26-17,23; P<0,00001). Berdasarkan hasil kajian sistematis dari 2 studi acak terkontrol (*randomised controlled trial*, RCT) yang membandingkan klomifen dengan tamoksifen (n=190), klomifen tidak berbeda signifikan dalam hal jumlah kehamilan per wanita (OR 0,94; 95%CI 0,46-1,94; P=0,87). Durasi studi tidak dijelaskan dalam kedua penelitian ini. Satu RCT menunjukkan tidak ada perbedaan antara klomifen dengan tamoksifen dalam hal jumlah kelahiran hidup per wanita (OR 0,33; 95%CI 0,03-3,25; P=0,34), jumlah keguguran kandungan per wanita sebelum usia kehamilan 20 minggu (OR 0,37; 95%CI 0,01-9,45; P=0,55); dan jumlah kejadian ovulasi per wanita (OR 1,49; 95%CI 0,66-3,40; P=0,34).¹²

Dosis klomifen yang digunakan untuk menginduksi ovulasi adalah 50mg sekali sehari selama 5 hari, bisa dimulai dalam 5 hari sejak hari pertama menstruasi, dapat dipilih pada hari ke-2,¹³ 3, 4, atau 5. Bila siklus menstruasi tidak teratur, biasanya diberikan progesterin untuk menginduksi menstruasi.¹⁴ Waktu yang tepat untuk berhubungan seksual sangat penting dalam mendukung keberhasilan terapi klomifen.^{11,14} Hari pertama menstruasi disebut hari pertama siklus. Ovulasi biasanya terjadi 5-10 hari setelah satu siklus pengobatan klomifen,¹¹ atau antara hari ke-14 dan hari ke-19 siklus menstruasi. Pasangan dianjurkan melakukan hubungan seksual teratur mulai dari hari ke-10 siklus menstruasi.¹⁴ Bila ovulasi tidak terjadi, siklus pengobatan klomifen dapat diulang

Tabel 1. Klasifikasi Gangguan Ovulasi WHO⁴

Gangguan Ovulasi	Keterangan
Kelompok 1 : Kegagalan pituitari hipotalamik (amenore hipotalamik atau hipogonadisme hipogonadotropik)	Kadar gonadotropin (FSH dan LH) rendah, kadar prolaktin normal, kadar estrogen rendah. Meliputi ±10% dari seluruh gangguan ovulasi. Kegagalan pengembangan folikel menghasilkan amenore hipoestrogenik.
Kelompok 2 : Disfungsi pituitari hipotalamik	Kadar gonadotropin terganggu, kadar estrogen normal. Meliputi ±85% dari seluruh gangguan ovulasi. Gangguan ovulasi pada kelompok ini menyebabkan oligomenore/amenore anovulatori, didominasi oleh wanita dengan ovarium polikistik. Sebesar 80-90% wanita oligomenore dan 30% wanita amenore mempunyai ovarium polikistik. Sebagian besar wanita kelompok ini mempunyai ovarium polikistik disertai dengan gejala-gejala yang relevan, seperti gangguan siklus menstruasi, obesitas dan hirsutisme (sebagai manifestasi hiperandrogenisme), jerawat atau kebotakan yang dipengaruhi oleh hormon androgen). Kondisi ini disebut PCOS (<i>polycystic ovary syndrome</i>). PCOS adalah suatu kondisi dimana ovarium menghasilkan folikel-folikel yang lebih kecil daripada normal, namun tidak mengalami ovulasi secara teratur. ³
Kelompok 3 : Kegagalan ovarium	Kadar gonadotropin tinggi dengan hipogonadisme dan kadar estrogen rendah. Meliputi ±4-5% dari seluruh gangguan ovulasi.

menggunakan dosis 100mg sekali sehari selama 5 hari;^{11,13,14} pengulangan ini dilakukan minimum 30 hari setelah siklus pengobatan sebelumnya.¹¹ Bila ovulasi terjadi, tetapi kehamilan tidak terjadi, tidak ada manfaatnya meningkatkan dosis klomifen pada siklus pengobatan berikutnya.^{11,14} Tiga siklus pengobatan seharusnya sudah cukup untuk memberikan hasil yang diharapkan karena sebagian besar pasien seharusnya responsif terhadap satu siklus pengobatan klomifen.^{11,13} Bila setelah 3 siklus pengobatan klomifen terjadi ovulasi, namun tidak terjadi kehamilan, maka penggunaan klomifen tidak direkomendasikan untuk dilanjutkan.^{11,13} Penggunaan klomifen sebanyak 12 siklus atau lebih berhubungan dengan meningkatnya risiko kanker ovarium (RR 11,1; 95%CI 1,5-82,3).⁴

Dosis tamoksifen untuk menginduksi ovulasi adalah 20mg sekali sehari pada hari ke-2, 3, 4, dan 5 siklus menstruasi; bila perlu dosis dapat dinaikkan menjadi 40mg, kemudian menjadi 80mg untuk siklus pengobatan berikutnya. Bila siklus menstruasi tidak teratur, siklus pengobatan dapat dimulai kapan saja, sementara siklus pengobatan selanjutnya bisa dimulai 45 hari setelahnya atau pada hari ke-2 siklus bila menstruasi terjadi.¹³

Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) terkait penggunaan klomifen antara lain: kehamilan majemuk (>1 anak per hamil), membesarnya ovarium, *hot flashes*, sakit kepala, rasa nyeri abdomen dan kembung, mual muntah, perubahan *mood*, dan nyeri di payudara.¹⁴ ROTD terkait penggunaan tamoksifen antara lain: *hot flashes*, perdarahan vagina, menstruasi tidak teratur, gangguan saluran cerna, *lightheadedness*, sakit kepala, dan perubahan endometrium, termasuk hiperplasia, polip, kanker, dan sarkoma rahim. Mengingat adanya potensi ROTD serius, yaitu kanker rahim, perlu dilakukan investigasi lebih lanjut bila pada saat menggunakan tamoksifen muncul perdarahan tidak normal dari vagina, sekret dari vagina, dan rasa nyeri atau tekanan di pelvis.¹³

Baik klomifen maupun tamoksifen tersedia di Indonesia dalam bentuk tablet, yaitu klomifen tablet 50mg serta tamoksifen tablet 10mg dan 20mg.¹⁵

Biguanid (Metformin)

Selama lebih dari satu dekade terakhir, kondisi hiperinsulinemia sebagai kompensasi dari resistensi insulin mempunyai peran penting dalam patogenesis PCOS.^{16,17} Resistensi insulin dialami oleh sekitar 22-100% wanita PCOS, baik yang kurus maupun yang kelebihan berat badan dan obesitas.^{16,18} Minimum 50% wanita PCOS menderita obesitas, dan wanita PCOS yang obesitas lebih resisten terhadap insulin dibandingkan mereka yang obesitas namun tidak mempunyai kondisi PCOS. Obesitas sendiri berhubungan dengan meningkatnya gangguan menstruasi dan infertilitas. Sementara

penelitian lain membuktikan bahwa penurunan berat badan memperbaiki gangguan siklus menstruasi dan meningkatkan kemungkinan ovulasi. Wanita PCOS dan resisten terhadap insulin mempunyai kadar androgen (testosteron) yang lebih tinggi daripada wanita PCOS tanpa kondisi resistensi insulin. Di samping itu, wanita PCOS dengan kondisi resisten insulin juga mempunyai kemampuan ovulasi yang lebih rendah dan lebih berisiko tidak respon terhadap klomifen sitrat daripada wanita PCOS yang tidak mengalami resistensi insulin.¹⁶

Metformin adalah salah satu obat antidiabetes yang termasuk dalam kelompok biguanid.⁴ Salah satu mekanisme kerja metformin yang berhubungan dengan penggunaannya dalam terapi infertilitas pada wanita adalah karena metformin dapat meningkatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin,¹¹ sehingga berpotensi mengurangi resistensi insulin dan hiperinsulinemia.

Suatu kajian sistematis menunjukkan bahwa metformin tampaknya lebih baik dibandingkan dengan plasebo atau non terapi dalam memperbaiki jumlah ovulasi pada semua wanita PCOS, baik yang non obesitas ($IMT < 30 \text{ kg/m}^2$) maupun obesitas ($IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [16 RCT, n=1208; OR 1,81, 95%CI 1,13-2,93]. Akan tetapi, pada analisis berdasarkan IMT, tidak ada perbedaan antara metformin dan plasebo atau non terapi dalam hal jumlah ovulasi pada wanita PCOS dengan $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ (5 RCT, n=441; OR 2,94, 95%CI 0,81-10,61) maupun dengan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (11 RCT, n=767; OR 1,50, 95%CI 0,95-2,37). Dalam hal peningkatan jumlah kehamilan, metformin juga terlihat lebih baik daripada plasebo atau non terapi pada semua wanita PCOS (8 RCT, n=707; OR 2,31, 95%CI 1,52-3,51). Namun, bila dianalisis berdasarkan IMT, manfaat metformin terbatas pada wanita PCOS dengan $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ (4 RCT, n=413; OR 2,35, 95%CI 1,44-3,82).¹⁶ Meskipun demikian, tidak ada perbedaan antara metformin dibandingkan plasebo atau tanpa terapi dalam hal jumlah kelahiran hidup dan jumlah kehamilan gugur (*misscariage*).^{16,17} Dibandingkan dengan plasebo atau non terapi, penggunaan metformin berisiko meningkatkan reaksi gastrointestinal, yaitu mual muntah (3 RCT, n=73; OR 3,91, 95%CI 0,98-15,64) dan reaksi gastrointestinal selain mual muntah (5 RCT, n=318; OR 4,27, 95%CI 2,4-7,59).¹⁶

Perbandingan Klomifen dan Metformin serta Kombinasi Klomifen-Metformin

Berdasarkan kajian sistematis, klomifen sitrat lebih baik dibandingkan dengan metformin dalam meningkatkan jumlah ovulasi pada wanita PCOS dengan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (2 RCT, jumlah siklus= 2044; OR 0,43, 95%CI 0,36-0,51); sedangkan untuk wanita PCOS dengan $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ tidak ada perbedaan jumlah ovulasi antara metformin dan klomifen.¹⁶ Bila ditinjau dari peningkatan jumlah kehamilan, pada wanita PCOS dengan

$IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ atau $\leq 32 \text{ kg/m}^2$, metformin lebih baik dibandingkan klomifen (3 RCT, n=349; OR 1,94, 95% CI 1,19-3,16); sementara pada wanita PCOS dengan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$, klomifen lebih baik dalam memperbaiki jumlah kehamilan dibandingkan metformin (2 RCT, n=500; OR 0,34, 95% CI 0,21-0,55). Klomifen juga lebih baik daripada metformin dalam meningkatkan jumlah kelahiran hidup pada wanita PCOS dengan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (2 RCT, n=466; OR 0,30, 95%CI 0,17-0,52). Tidak ada perbedaan jumlah kehamilan majemuk antara metformin dan klomifen.¹⁶

Bila dikombinasikan, klomifen dan metformin lebih baik daripada klomifen tunggal dalam meningkatkan jumlah ovulasi untuk semua wanita PCOS (18 RCT, jumlah siklus=3265; OR 1,74, 95%CI 1,50-2,00). Akan tetapi, studi tersebut heterogen (berbeda-beda), kecuali studi pada wanita PCOS yang resisten klomifen. Kombinasi metformin-klomifen juga lebih baik dibandingkan klomifen tunggal untuk memperbaiki jumlah kehamilan pada semua wanita PCOS (11 RCT, n=1208; OR 1,51, 95%CI 1,17-1,96). Studi ini juga heterogen. Bila dianalisis berdasarkan IMT, kombinasi metformin-klomifen dalam memperbaiki jumlah kehamilan tampaknya terbatas pada wanita PCOS dengan $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$ saja (7 RCT, n=695; OR 1,76, 95%CI 1,26-2,47).¹⁶ Tidak ada perbedaan jumlah kehamilan pada wanita PCOS dengan $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$. Demikian pula, tidak ada perbedaan jumlah kelahiran hidup antara kombinasi metformin-klomifen dibandingkan dengan klomifen tunggal pada semua wanita PCOS, baik yang obesitas maupun yang non obesitas.^{16,17} Untuk reaksi obat yang tidak dikehendaki, kelompok yang menggunakan kombinasi metformin-klomifen secara signifikan lebih banyak mengalami mual muntah dan reaksi gastrointestinal lainnya dibandingkan dengan kelompok yang hanya menggunakan klomifen tunggal.¹⁶

Berdasarkan bukti-bukti penelitian tersebut, metformin tunggal dapat digunakan untuk wanita PCOS dengan $IMT \leq 30 \text{ kg/m}^2$, atau digunakan dalam kombinasi dengan klomifen untuk wanita PCOS yang resisten terhadap klomifen¹⁷ dan untuk wanita PCOS dengan kelebihan berat badan ($IMT > 25 \text{ kg/m}^2$)⁴ atau $IMT \geq 30 \text{ kg/m}^2$.¹⁷ Klomifen tetap menjadi lini pertama terapi farmakologi infertilitas akibat gangguan ovulasi Kelompok 2 WHO karena lebih baik daripada metformin dalam hal perbaikan jumlah ovulasi, kehamilan, dan kelahiran hidup, khususnya pada wanita PCOS dengan obesitas. Meskipun metformin lebih baik daripada klomifen dalam meningkatkan jumlah kehamilan pada wanita PCOS dengan $IMT \leq 30 \text{ kg/m}^2$, tingkat heterogenitas antarpemeriksaan yang satu dengan lainnya lebih tinggi daripada penelitian klomifen pada kelompok obesitas. Di samping itu, perlu diingat adanya risiko ROTD gastrointestinal yang lebih tinggi dan durasi pemberian obat

yang lebih lama pada penggunaan metformin.¹⁶ Konsensus dan panduan terapi terkait PCOS menekankan pentingnya terapi non farmakologi modifikasi gaya hidup (untuk menurunkan berat badan) pada wanita PCOS yang kelebihan berat badan atau obesitas^{16,17} karena banyaknya bukti yang menunjukkan bahwa penurunan berat badan memperbaiki gangguan menstruasi, sensitivitas insulin, serta kadar androgen. Selain itu, obesitas berhubungan dengan rendahnya tingkat keberhasilan terapi infertilitas dan risiko kehamilan yang lebih berat dibandingkan kelompok non obesitas.¹⁶

Dosis metformin yang digunakan adalah 500mg sekali sehari selama 1 minggu, diminum bersama makanan, frekuensinya dinaikkan menjadi 2 kali sehari selama 1 minggu berikutnya, lalu dosisnya dinaikkan menjadi 1500-1700mg per hari, terbagi dalam 2-3 kali pemberian.¹³ Metformin tersedia di Indonesia dalam bentuk tablet 500mg, 850mg, dan sediaan lepas lambat.¹⁵

Gonadotropin dan Analognya

Gonadotropin adalah hormon-hormon glikoprotein yang dihasilkan dan disekresi oleh anterior pituitari, *chorion*, dan plasenta. Yang termasuk dalam kelompok gonadotropin antara lain FSH dan LH yang disekresi oleh anterior pituitari, serta *human chorionic gonadotropin* (hCG) yang disekresi oleh *chorion* dan plasenta. FSH dan LH ditemukan dalam urin dalam jumlah banyak, terutama pada urin wanita pasca menopause. Hal ini karena pasca menopause estrogen sudah tidak diproduksi lagi sehingga tidak dapat menghambat sekresi kedua hormon tersebut.¹⁰

Sediaan yang mengandung gonadotropin antara lain: *human menopausal gonadotropin* (hMG atau menotropin), FSH rekombinan (follitropin α),¹⁰ LH rekombinan (lutropin α), dan hCG rekombinan (choriogonadotropin α).⁷ *Human menopausal gonadotropin* (hMG) adalah ekstrak murni dari urin manusia pasca menopause; mengandung FSH dan LH.⁴ Selain dibuat dari teknologi rekombinasi DNA, FSH dan hCG juga tersedia dalam bentuk ekstrak murni dari urin wanita pasca menopause.^{4,9}

hMG bekerja secara langsung pada ovarium untuk mengembangkan dan mematangkan folikel serta merangsang ovulasi.^{9,11} Cara kerja FSH dan LH sama dengan hMG, yaitu mematangkan folikel sehingga memulai terjadinya ovulasi;^{4,9} sedangkan hCG bekerja memicu terjadinya ovulasi dengan meningkatkan sekresi LH secara cepat dalam jumlah besar pada pertengahan siklus menstruasi. Oleh karena itu, hCG baru digunakan pada saat folikel sudah matang. Dengan demikian, hCG diberikan setelah pemberian obat-obat yang mematangkan folikel seperti hMG, FSH, atau klomifen.⁹

Gonadotropin digunakan untuk gangguan ovulasi Kelompok 2 WHO yang tidak berhasil diatasi dengan klomifen sitrat atau tamoksifen.^{4,17} Gonadotropin adalah terapi induksi ovulasi yang diberikan melalui rute injeksi.⁴

Suatu kajian sistematis tidak berhasil membuktikan adanya perbedaan antara FSH urin dengan FSH rekombinan pada wanita yang anovulasi dan resisten klomifen, dalam hal jumlah ovulasi, jumlah kehamilan, jumlah kehamilan gugur, maupun ROTD, yaitu sindrom hiperstimulasi ovarium (*ovarian hyperstimulation syndrome*, OHSS) dan kehamilan majemuk.¹⁸

Gonadotropin yang tersedia di Indonesia antara lain follitropin dalam kemasan vial 50IU dan 100IU, ampul 75 IU dan ampul multidosis 1050IU/1,75mL, pen 300IU, 450IU, dan 900IU; lutropin α dalam kemasan vial 75IU; choriogonadotropin α dalam kemasan *pre-filled syringe* 250mcg; hCG urin dalam kemasan ampul 1500IU dan 5000IU; sementara hMG belum tersedia di Indonesia.¹⁵

2. Infertilitas terkait kondisi hiperprolaktinemia

Mekanisme hiperprolaktinemia menyebabkan infertilitas belum diketahui dengan pasti. Agonis dopamin seperti bromokriptin dan cabergolin digunakan untuk mengobati gangguan fertilitas akibat hiperprolaktinemia.⁴

Agonis Dopamin

Dua RCT (n=306) membandingkan cabergolin dan bromokriptin pada wanita dengan hiperprolaktinemia amenore melaporkan bahwa cabergolin lebih efektif dalam memulihkan ovulasi dan meningkatkan jumlah kehamilan. Akan tetapi, pabrik pembuat cabergolin menyarankan agar penggunaan cabergolin dihentikan satu bulan sebelum kehamilan.⁴ Oleh karena itu, pemberian bromokriptin dapat dipertimbangkan untuk wanita dengan gangguan infertilitas karena hiperprolaktinemia.⁴ Dosis awal bromokriptin yang direkomendasikan adalah 1,25mg sekali sehari pada malam hari sebelum tidur. Dosis ini dapat dinaikkan sampai kadar prolaktin pasien normal, biasanya hingga dosis 5-7,5mg per hari.¹¹ Bromokriptin tersedia dalam bentuk tablet 2,5mg. Cabergoline belum tersedia di Indonesia.¹⁵

3. Infertilitas karena penyebab yang tidak jelas (idiopatik)

Infertilitas idiopatik terjadi pada sekitar 40% wanita dan 8-28% pasangan infertil. Obat yang dapat digunakan untuk kondisi ini adalah klomifen sitrat.⁴

Kesimpulan

Banyak obat-obatan dikembangkan untuk mengatasi infertilitas pada wanita, terutama untuk gangguan ovulasi kelompok 2 WHO. Sebagai lini pertama terapi farmakologi dapat digunakan antiestrogen klomifen. Obat-obat lain yang dapat digunakan bila tidak respon terhadap klomifen antara lain: metformin dan golongan gonadotropin. ROTD yang penting diketahui dan dimonitor

pada pemberian obat-obat untuk induksi ovulasi adalah kehamilan majemuk dan sindrom hiperstimulasi ovarium. Bromokriptin dapat digunakan sebagai terapi farmakologi masalah infertilitas terkait kondisi hiperprolaktinemia.

Ditulis oleh :

Sylvi Irawati, M. Farm-Klin., Apt.

Kepustakaan

1. Puschek EE. Infertility [Internet]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/274143-overview>.
2. Dorland WAN. Dorland's Illustrated Medical Dictionary [H. Hartanto et al, trans]. 29th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000.
3. National Institute for Clinical Excellence. Assessment and treatment for people with fertility problems: understanding NOCE guidance - information for people with fertility problems, their partners and the public. 2004 Feb [cited 2012 Jul 26]. Available from: <http://www.nice.org.uk>.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems [Internet]. 2004 Feb [cited 2012 Jul 26]. Available from: www.nice.org.uk.
5. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum. Reprod.* 2005 May;20(5):1144-7. doi: 10.1093/humrep/deh870.
6. Mesh database [Internet]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Infertility FAQ's [Internet]. 2012 April 19 [cited 2012 July 26]. Available from: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>.
8. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 039/MENKES/SK/I/2010 tentang penyelenggaraan pelayanan teknologi reproduksi berbantuan.
9. Lehne RA. Pharmacology for nursing care. 6th ed. St. Louis: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2007.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
11. DRUGDEX® System [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Healthcare. Updated periodically.
12. Brown J, Farguhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-estrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD002240. DOI:10.1002/14651858.CD002249.pub4.
13. Martin J, Ryan RSM, editors. British National Formulary 62 September 2011. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2011.
14. Hornstein MD, Gibbons WE. Patient information: infertility treatment with clomiphene (Clomid® or Serophene®) (beyond the basics) [Internet]. 2011 Feb [cited 2012 Aug 10]. Available from: <http://www.uptodate.com/infertility-treatment-with-clomiphene>.
15. Santoso A, Pusponegoro AD, Sani A, Rani A, Lelo A, Azwar A, et al (editors). MIMS edisi Bahasa Indonesia. Vol 12. Jakarta: PT Bhuna Ilmu Populer (Kelompok Gramedia); 2011.
16. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, Dchiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 5. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub5.
17. PCOS Australian Alliance: a single voice for polycystic ovary syndrome. Evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Clayton: Jean Hailes Foundation for Women's Health on behalf of the PCOS Australian Alliance; 2011.
18. Bayram N, van Wely M, Van der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 2. Art. No.: CD002121. DOI: 10.1002/14651858.CD002121.