

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/stm>

Jurnal Kedokteran STM (Sains dan Teknologi Medik)

ISSN 2614-610X (Print) | ISSN 2614-8218 (Online)



Kajian Pustaka

KOMBINASI AKUPUNTUR DENGAN METFORMIN ATAU CLOMIPHENE CITRATE TERHADAP POLYCYSTIC OVARY SYNDROME DALAM MENINGKATKAN KEHAMILAN

COMBINATION OF ACUPUNCTURE WITH METFORMIN OR CLOMIPHENE CITRATE FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN PROMOTING PREGNANCY

Bima Diokta Alparisi,^{a*} Teuku Adib Bariq Muzhaffar,^b Wiwin Suhandri,^b Imelda E. Baktiana Hutagaol,^b Samira Amanda^c

^a Program Profesi, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru, 1471011, Indonesia

^bDepartemen Obstetri dan Ginekologi, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru, 1471011, Indonesia

^cProgram Pendidikan Dokter, Universitas Riau, Pekanbaru, 28133, Indonesia

Histori Artikel

Diterima:
09 Maret 2025

Revisi:
08 Mei 2025

Terbit:
01 Juli 2025

Kata Kunci

Akupunktur,
Clomiphene Citrate,
Metformin, PCOS,
Kehamilan

Keywords

Acupuncture,
Clomiphene Citrate,
Metformin, PCOS,
Pregnancy

*Korespondensi

Email:
bimadiokta21@gmail
.com

ABSTRAK

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan salah satu penyakit yang dapat mengakibatkan infertilitas bagi wanita. Terapi farmakologi yang diberikan yaitu baik metformin atau *clomiphene citrate* sedangkan non farmakologi berupa akupunktur. Kedua terapi tersebut terbukti bermanfaat dalam meningkatkan kehamilan. Oleh sebab itu, tujuan tinjauan ini adalah untuk mengetahui efek kombinasi akupunktur terhadap metformin atau *clomiphene* dalam meningkatkan tingkat kehamilan. Metode yang digunakan berupa kajian literatur yang bersumber dari *Google Scholar*, *Pub Med*, *Science Direct*. Kemudian dilakukan identifikasi, skrining, penyesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi lalu dilakukan seleksi judul, abstrak dan isi maka yang hanya dibahas berjumlah 6 artikel. Hasil yang didapatkan bahwasannya terapi kombinasi akupunktur dengan metformin memiliki efektifitas klinis yang lebih baik dibandingkan *clomiphene citrate* sebab efek samping yang lebih minim serta *outcomes* yang cukup memuaskan dalam meningkatkan kehamilan. Dengan demikian, diharapkan dilakukannya penelitian lebih lanjut dalam pemanfaatan kombinasi terapi akupunktur dengan metformin atau *clomiphene citrate*.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the diseases that can cause infertility for women. Pharmacological therapy given is either metformin or *clomiphene citrate* while non-pharmacological is acupuncture. Both therapies have been shown to be beneficial in increasing pregnancy. Therefore, the purpose of this review is to determine the effect of the combination of acupuncture against metformin or *clomiphene* in increasing pregnancy rates. The method used was a literature review sourced from *Google Scholar*, *Pub Med*, *Science Direct*. Then identification, screening, adjustment of inclusion and exclusion variables were carried out and then selected titles, abstracts and contents so that only 6 articles were discussed. The results obtained that the combination therapy of acupuncture with metformin has better clinical effectiveness than *clomiphene citrate* because of minimal side effects and satisfactory outcomes in increasing pregnancy. Thus, it is hoped that further research will be carried out in the use of a combination of acupuncture therapy with metformin or *clomiphene citrate*.

DOI: <https://doi.org/10.30743/stm.v8i2.877>

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan gangguan hormonal yang berdampak terhadap fungsi ovarium dengan gejala beberapa kista ovarium kecil, hiperandrogen serta oligo-ovulasi atau anovulasi.¹ Kelainan ini sering ditemukan pada wanita usia reproduktif dan jarang pada usia *post-menopause*.^{2,3} Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) mengestimasi terdapat 116 juta wanita di dunia (3,4%) mengidap PCOS.⁴ Prevalensi PCOS bervariasi di antara berbagai negara di seluruh dunia.⁵ Iran, Cina, dan AS melaporkan prevalensi masing-masing 3%, 2,2%, dan 4,7%.⁵ Brasil, Beijing, Sri Lanka, Palestina, Yunani, Inggris, dan Spanyol menemukan tingkat prevalensi di kisaran 5- 10 %.⁵ Denmark, Turki, dan Australia melaporkan rentang prevalensi yang lebih tinggi (15–20%).⁵ Di Indonesia memiliki prevalensi 5-10% penderita PCOS pada usia reproduktif.⁶ Dengan angka wanita usia produktif di Indonesia mencapai 73,4 juta, hal ini menunjukkan setiap 10 wanita usia produktif terdapat 1 wanita yang mengidap PCOS.^{6,7}

National Institut of Health (NIH) memformulasikan kriteria Rotterdam dalam mendiagnosis PCOS. Kriteria ini memerlukan dua dari tiga kondisi yang muncul pada penderita, yaitu oligo-ovulasi atau anovulasi, hiperandrogenisme klinis (hirsutisme, alopecia, menstruasi abnormal, dll), dan ovarium polikistik (≥ 12 folikel di setiap ovarium dengan ukuran 2–9).⁵ Dari gejala klinis tersebut, wanita PCOS seringkali mengalami infertilitas akibat gangguan ovulasi yang menyebabkan anovulasi. Sebanyak 30% penderita PCOS mengalami

anovulasi.⁸ Pada tanda-tanda klinis lain, didapatkan 75% dengan oligomenorrhea, dan 90% terdapat peningkatan *luteinizing hormone* (LH) dan androgen.^{8,9} PCOS bisa diturunkan kepada keturunan dengan keterlibatan faktor lingkungan dan faktor diet serta gaya hidup.⁹ Riwayat keluarga infertilitas 14,4 %, riwayat ibu dengan siklus menstruasi terganggu 32,3%, dan usia menarke terlambat 29%.⁹ Obesitas juga merupakan faktor risiko yang sering dihubungkan dengan PCOS.⁹ Data pada tahun 2013 menunjukkan prevalensi obesitas pada perempuan di Indonesia mencapai 32,9%. Resistensi insulin bisa terjadi pada wanita PCOS akibat dari obesitas.^{9,10}

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) berdampak negatif pada wanita yang akan merencanakan kehamilan karena terhambatnya ovulasi dan kualitas oosit tidak baik yang disebabkan oleh hormon androgen yang tinggi sehingga fertilisasi yang akan sulit terjadi.¹⁰ Oleh sebab itu, untuk mendukung proses kehamilan, manajemen terapi pasien PCOS dibutuhkan dan dalam dekade terakhir perkembangannya semakin nyata.^{5,10} Banyak pilihan kemungkinan terapi untuk memperbaiki manifestasi klinis PCOS.⁵ Terapi farmakologi yang banyak dipilih seperti obat golongan antidiabetes seperti metformin karena dapat meningkatkan sensitifitas pada insulin atau *clomiphene* citrate yang dapat menginduksi terjadinya ovulasi.^{11,12} Sedangkan terapi non farmakologi seperti akupunktur yang dapat meningkatkan absorpsi glukosa sehingga dapat menurunkan resistensi insulin.¹³ Semua pilihan terapi tersebut baik akupunktur, metformin ataupun *clomiphene* dapat meningkatkan

kualitas hidup penderita PCOS, namun *review* kali ini berfokus terhadap kehamilan. Oleh sebab itu, dilakukannya *review* ini untuk mengetahui perbedaan dan menentukan efektifitas klinis yang lebih baik terhadap terapi kombinasi akupuntur dengan metformin atau *clomiphene citrate* dari segi efek samping dan *outcomes* yang timbul bagi penderita PCOS dalam meningkatkan tingkat kehamilan.

METODE

Kajian penelitian menggunakan metode kajian pustaka yang dilakukan melalui mesin pencarian di internet. Mesin pencarian artikel yang digunakan adalah *Google Scholar*, *Pub Med* dan *Science Direct* dengan kata kunci: “*Acupuncture*” OR “*Electroacupuncture*” AND “*Metformin*” AND “*Clomiphene Citrate*” AND “*Polycystic Ovary Syndrome*” OR “*PCOS*” AND “*Pregnancy Rate*”. Proses pemilihan artikel dilakukan dengan sistematis melalui beberapa tahap diantaranya ialah identifikasi, skrining dan kesesuaian terhadap variabel inklusi dan eksklusi. Variabel inklusi yakni meliputi menggunakan bahasa Indonesia atau bahasa Inggris, publikasi dalam 10 tahun terakhir, wanita usia ≥ 18 tahun dan *full text*. Sedangkan eksklusi diantaranya artikel baik yang tidak bisa diakses maupun terkunci dan tidak relevan dengan kata kunci.

Hasil kumulatif yang didapatkan selanjutnya akan diseleksi berdasarkan judul, abstrak, dan isi kemudian dilakukan *review* untuk menemukan artikel yang sesuai. Artikel yang terseleksi diantaranya ialah hanya intervensi akupuntur atau dikombinasikan dengan obat lain, penggunaan *chinese herbal*

medicines, obat penginduksi ovulasi selain *clomiphene* dan studi eksperimental. Dari hasil tersebut ditemukan hanya 6 artikel yang digunakan dalam pembahasan pada artikel ini.

HASIL

Metformin dan *clomiphene citrate* merupakan terapi farmakologi yang sering digunakan dalam menangani PCOS. Kemudian dapat dikombinasikan dengan akupuntur agar *outcomes* lebih memuaskan. Penelitian di dalam *review* ini menggunakan studi secara *randomized controlled trial* (RCT) untuk mengevaluasi dan membuktikan terapi kombinasi akupuntur terhadap metformin atau *clomiphene citrate*. Pada (Tabel 1) mencantumkan tiga studi mengenai akupuntur dan metformin. Satu studi diterbitkan di Indonesia dan dua studi lain di Tiongkok. Dua studi memiliki metode intervensi yang sama dan satu studi ditambahkan pada kelompok kontrol akupuntur sham dengan metformin. Dari total 3 penelitian, 2 diantaranya mendapatkan hasil kehamilan. Namun untuk efek samping hanya 1 penelitian yang melaporkan yaitu hematoma. Sedangkan pada (Tabel 2) mencantumkan tiga studi yang melampirkan terapi kombinasi akupuntur dengan *clomiphene citrate*. Semua studi diterbitkan di Tiongkok. Dua studi memiliki metode intervensi yang sama dan satu studi membagi intervensi menjadi empat grup. Dari penelitian tersebut hanya 1 yang melaporkan kehamilan. Serta terdapat 1 laporan efek samping yang berat yang dialami oleh penderita PCOS.

Tabel 1. Studi yang Melaporkan Terapi Kombinasi Akupuntur dan Metformin

Sumber Studi	Negara	Data Sampel (O/A)	Intervensi (TG/CG)	Durasi Intervensi	Kriteria Intervensi	Efek Samping	Hasil outcomes
Muharam, 2021.14	Indonesia	TG : 22/22 CG : 22/22	EA+Met/SA+Met	6 Bulan	Rotterdam	Hematoma	Massa Tubuh, GDP Awal, Insulin Puasa Awal, HOMA-IR
Peng XY, 2020.15	Tiongkok	TG : 30/30 CG : 30/30	MA+Met/Met	6 Bulan	2018 "Guidelines For Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome" di Tiongkok	NR	Kehamilan, Ovulasi, Level Hormon Seks
Liu YE, 2018.16	Tiongkok	TG : 138/138 CG : 140/140	MA+Met/Met	2 Bulan	Rotterdam	NR	Kehamilan, Ovulasi, Level Hormon Seks, IMT, Siklus Menstruasi

A, analysed; CG, control group ; EA, electroacupuncture; GDP, gula darah puasa; IMT, indeks massa tubuh; MA, manual acupuncture; Met, metformin; NR, no reported; O, origin; SA, sham acupuncture; TG, treatment group.

Tabel 2. Studi yang Melaporkan Terapi Kombinasi Akupuntur Clomiphene Citrate

Sumber Studi	Negara	Jumlah Pasien (O/A)	Intervensi (TG/CG)	Durasi Intervensi	Kriteria Intervensi	Efek Samping	Hasil outcomes
Wu XK, 2017.17	Tiongkok	AA+CC : 250/235 CA+CC : 250/236 AA+PL : 250/223 CA+PL : 250/232	AA+CC/CA+CC/AA+PL/CL	10 Bulan	Rotterdam	Pendarahan Vaginal Abnormal, Hematoma, Nyeri Pinggang	Kehamilan, Ovulasi, Keguguran, Perubahan Hormonal, Kelahiran
Liang, 2015.18	Tiongkok	TG : 30/30 CG : 30/30	A+CC/CC	4 Bulan	Rotterdam	NR	HOMA-IR, GDP, Insulin Puasa, IMT
Huang XP, 2017.19	Tiongkok	TG : 44/44 CG : 43/43	TA+CC/CC	NR	NR	NR	Efek Total, Kehamilan

A, analysed; AA, active acupuncture; CA, control acupuncture; CC, clomiphene citrate; CG, control group; GDP, gula darah puasa; HOMA-IR, Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance; IMT, indeks massa tubuh; NR, no reported; O, origin; PL, placebo; TA, traditional acupuncture; TG, treatment group

DISKUSI

A. Patofisiologi PCOS

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) ditandai dengan 3 indikasi kriteria yaitu hiperandrogenisme, resistensi insulin, dan anovulasi.¹⁵ Pada penderita PCOS, terjadi kelainan sekresi *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang menyebabkan peningkatan kadar produksi *luteinizing hormone* (LH), tetapi tidak diikuti dengan peningkatan produksi *follicle stimulating hormone* (FSH).²⁰ Hal ini menyebabkan peningkatan steroidogenesis yang diikuti dengan peningkatan sekresi hormon androgen, seperti testosteron, progesteron, dan 17-hidroprogesteron yang disintesis oleh sel teka ovarium.^{20,2} Sedangkan, hormon FSH yang tidak meningkat atau berkurang mengakibatkan pengurangan aktivitas enzim aromatase yang mengonversi hormon androgen menjadi estrogen, estradiol pada sel granulosa ovarium.²⁵ Akibatnya, perkembangan folikel menjadi terganggu sehingga menyebabkan anovulasi dan hiperandrogenisme yang selanjutnya oligo-amenore pada penderita PCOS.²¹

Resistensi insulin juga menjadi penyebab terjadinya hiperandrogenisme pada penderita PCOS. Pada penderita PCOS, jaringan adiposa, otot rangka, dan hati akan kehilangan sensitivitas terhadap insulin, tetapi tidak dengan kelenjar adrenal dan ovarium yang tetap sensitif dengan insulin sehingga secara langsung memicu produksi androgen dalam zona retikular dan sel teka ovarium sehingga terjadi hiperinsulinemia.³ Hiperinsulinemia dalam sirkulasi darah memicu hipofisis untuk memproduksi LH dalam jumlah yang berlebihan. Insulin mampu secara langsung

memicu produksi androgen dalam sel teka ovarium dan bekerja secara sinergis dengan LH merangsang steroidogenesis untuk memproduksi androgen oleh sel teka ovarium.^{2,3} Namun, pada hati terjadi penghambatan produksi *insulin growth factor-binding protein-1* (IGFBP-1) dan *sex hormone binding globulin* (SHBG). *Insulin growth factor-1* (IGF-1) pada sel teka ovarium menginduksi produksi androgen sehingga pengurangan produksi IGFBP-1 mengarah pada konsentrasi zat ini yang lebih tinggi dalam sirkulasi darah dan memicu produksi androgen yang lebih tinggi dalam sel teka ovarium.³ SHBG yang berkurang pada sirkulasi darah menyebabkan pengurangan jumlah ikatan glikoprotein ini dengan hormon androgen yang bersirkulasi.²¹ Kedua faktor tersebut mengakibatkan peningkatan hormon androgen bebas dalam sirkulasi darah sehingga mengakibatkan hiperandrogenisme.² Gaya hidup, diet yang buruk, kurangnya aktivitas fisik, dan obesitas merupakan faktor morbiditas umum penyebab PCOS.^{20,3} Obesitas merupakan penyebab utama dari inflamasi tingkat rendah yang dapat terjadi pada penderita PCOS yang diakibatkan dari resistensi insulin. Penumpukan lemak visceral menyebabkan hipoksia jaringan adiposa sehingga adiposit menghasilkan sitokin pro inflamasi *interleukin-6* (IL-6) dan adipokin.²² Obesitas visceral meningkatkan kadar *non esterified fatty acid* (NEFA) dalam darah. Otot rangka menggunakan NEFA sebagai sumber energi bukan glukosa.³ Akibatnya terjadi hiperglikemia yang menyebabkan pankreas meningkatkan produksi insulin. Stress oksidatif juga berperan pada resistensi insulin yakni menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS)

yang menyebabkan terjadinya inflamasi.³ Akibat dari inflamasi maka sinyal insulin terhambat dan berakibat menjadi resistensi insulin. Kadar asam lemak bebas yang meningkat pada obesitas berperan dalam penurunan sensitivitas insulin. Asam lemak bebas dapat menyebabkan inflamasi akibat dari peningkatan konversi asam lemak bebas yang diikuti dengan invasi makrofag dan sitokin proinflamasi.^{3,21} Akhirnya, terjadi peningkatan lipogenesis *de novo* dan hiperlipidemia pada hati yang dapat berkembang menjadi penyakit hati nonalkohol.^{3,21} Dari hal-hal tersebut, PCOS berisiko untuk meningkatkan komplikasi panjang seperti penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, dan sindroma metabolik.³

B. Akupunktur

Akupunktur adalah metode pengobatan tradisional Tiongkok yakni melalui jarum ditempatkan pada kulit dan dimasukkan ke dalam lapisan otot pada area spesifik dari tubuh.¹² Ketika akupunktur ditusuk, jarum dirangsang secara manual dengan memutar atau menggerakkan jarum ke atas dan ke bawah, yang disebut *manual acupuncture* (MA). Jarum juga bisa distimulasi secara elektrik dengan mengaplikasikan medan listrik dan melewati tegangan listrik diantara dua jarum sehingga disebut *electroacupuncture* (EA).¹² *Electroacupuncture* menggunakan frekuensi listrik intensitas rendah (1-15 Hz), menimbulkan kontraksi otot yang diyakini memiliki efek yang sama seperti berolahraga.¹² *Manual acupuncture* dan *electroacupuncture* memiliki mekanisme kerja yang sama yaitu menaikkan pengambilan glukosa dan mikro sirkulasi pada level perifer,

kemudian merangsang saraf terminal dan melepaskan neuropeptida yang akan memberikan reaksi lokal.¹² Mekanoreseptor merespon tekanan mekanik dan terlibat pada respon somatik yang mengaktifkan serabut saraf sensorik bermielin A α , β , δ , dan tidak bermielin. Selanjutnya, impuls ditransmisikan ke sumsum tulang belakang dan memodulasi keluaran simpatik ke organ target yang sama dengan area jarum yang ditempatkan. Impuls-impuls saraf juga dikontrol oleh jalur supraspinal di dalam sistem saraf pusat. Disaat yang bersamaan, akupunktur akan memberikan efek analgesik yang dikenal sebagai “*De-Qi*” *sensation*, sebuah perasaan mati rasa, kepurnaan, dan terkadang rasa sakit.^{12,23}

Efek analgesik pada terapi akupunktur terdapat hubungan dengan pelepasan hormon β -endorfin.^{24,25} β -endorfin yang diproduksi di nukleus arkuata pada hipotalamus bagian basal medial dilepaskan di dalam sistem saraf pusat tetapi juga diproduksi di kelenjar pituitari. Hormon tersebut didistribusikan ke sirkulasi perifer.^{12,25} β -endorfin diproduksi dalam hipotalamus ke otak tengah (mesencephalon) dan pada batang otak yang dapat memengaruhi sensitivitas dan fungsi otonom, meliputi efek pada pusat vasomotor dengan pengaturan tekanan darah dan aktivitas saraf simpatis otot. Dari mekanisme tersebut menimbulkan perasaan mati rasa atau efek analgesik pada area yang diletakkan jarum.^{12,25}

Akupunktur dapat digunakan pada terapi PCOS untuk menurunkan kadar LH dan hormon testosteron yang berdampak pada pengembalian periode menstruasi.^{24,25} Terdapat penurunan kadar konsentrasi kortisol dan meregulasi

generasi dan sekresi β -endorfin yang memengaruhi GnRH di hipotalamus dan sekresi gonadotropin pituitari. Akhirnya memengaruhi siklus menstruasi dan menurunkan androgen ovarium pada wanita dengan PCOS.^{24,25} Dengan demikian, akupunktur dapat dijadikan sebagai terapi tambahan yang baik untuk PCOS dalam regulasi siklus menstruasi dan menormalkan LH.^{24,25}

C. Metformin

Metformin merupakan salah satu obat yang termasuk kedalam kelas biguanide sebagai obat antidiabetes yang bekerja dengan cara menghambat produksi glukosa hati, mengurangi penyerapan glukosa usus, meningkatkan sensitivitas insulin serta pemanfaatan glukosa perifer.²⁶ Di samping itu, metformin dapat bermanfaat dalam penurunan berat badan, kadar lipid plasma dan pencegahan komplikasi vaskular.²⁶ Obat ini tidak mengakibatkan hipoglikemia pada pasien diabetes tipe 2 serta hiperinsulinemia.²⁶

Bioavailabilitas metformin sekitar 50-60% dan dapat berkurang jika dikonsumsi bersama makanan.²⁷ Obat tersebut terikat dengan protein plasma yaitu lebih dari 90% kemudian akan didistribusikan secara luas ke dalam jaringan tubuh termasuk usus, hati, dan ginjal serta mencapai konsentrasi stabil dalam 24-48 jam.²⁷ Metformin akan diekskresikan melalui ginjal sekitar 90% dalam 24 jam pertama dengan waktu paruh eliminasi plasma sekitar 6 jam.²⁷

Pada pasien PCOS terjadi resistensi insulin pada tubuh sehingga akan memicu peningkatan kadar insulin.²⁸ Akibat peningkatan tersebut akan menyebabkan pelepasan dari faktor-faktor lain salah satunya IGF-1 pada hati maka akan

terjadinya peningkatan testosteron dan menyebabkan pencegahan pertumbuhan folikel ovarium hingga ovulasi.²⁸ Dengan permasalahan tersebut metformin merupakan salah satu tatalaksana yang tepat dan tidak ditemukan efek yang merugikan terhadap penderita PCOS yakni menurunkan insulin dengan meningkatkan sensitivitasnya. Dengan adanya mekanisme tersebut juga berpengaruh dalam menurunkan kadar androgen bagi wanita PCOS.²⁸

Mekanisme molekuler yang mendasari tindakan metformin bersifat kompleks dan masih menjadi topik perdebatan antar peneliti.²⁹ Akan tetapi, pada umumnya yaitu melalui efek langsung terhadap menghambat aktivitas rantai transport elektron respirasi di mitokondria serta mengaktifkan protein kinase sitoplasma yang dikenal dengan *adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK).³⁴ AMPK adalah pengatur utama dalam berbagai jalur metabolisme, termasuk metabolisme glukosa, lipid, dan homeostasis energi.²⁹ Efek AMPK terhadap tubuh yaitu menyebabkan beragam efek farmakologis yaitu dalam menurunkan nafsu makan, fungsi kisspeptin, GnRH, serta penghambatan sintesis glukosa dan lipid.²⁹

Efek samping metformin umumnya dianggap aman dan dapat ditoleransi dengan baik yakni berupa gejala gastrointestinal seperti diare, mual, dan muntah dengan persentase sebesar 30%.³⁰ Terjadi lebih jarang kepada beberapa pasien yang mengalami nyeri dada, sakit kepala, diaforesis, hipoglikemia, kelemahan serta rinitis.³¹ Penurunan kadar vitamin B12 berhubungan dengan metformin jangka panjang dan harus dipantau, terutama pada pasien anemia

atau neuropati perifer sehingga suplementasi vitamin diperlukan.³¹

D. Clomiphene Citrate

Clomiphene citrate merupakan golongan senyawa nonstereoid yang menginduksi ovulasi secara tidak langsung, terutama efektif pada pengobatan pasien anovulasi dan PCOS.³² Menurut beberapa penelitian membuktikan penggunaan clomiphene dapat menginduksi kehamilan dalam waktu 6 bulan sebesar 20-40%.³³ Obat ini biasanya digunakan sebagai *adjuvant*, salah satunya dalam terapi akupunktur.³⁴ Selain itu, clomiphene dapat juga digunakan pada pria untuk mengatasi masalah infertilitas atau *secondary hypogonadism* dengan meningkatkan kadar testosterone.³⁵

Clomiphene citrate termasuk *selective estrogen receptor modulator* (SERM).³⁶ Secara selektif berikatan dengan reseptor estrogen di hipotalamus, ovarium, endometrium, serviks dan menghasilkan efek estrogenik dan anti-estrogenik.³⁶ Hal ini berperan sebagai agonis estrogen parsial di hipotalamus yang mengakibatkan terjadinya hambatan umpan balik negatif estrogenik, maka meningkatkan gonadotropin.³⁶ Oleh sebab itu, akan relevan dengan peningkatan sekresi hormon LH serta FSH sehingga meningkatkan produksi kadar serum testosterone.³⁶ Selain itu, melalui mekanisme ini dapat juga digunakan sebagai *adjuvant* untuk mengurangi penekanan hipofisis.³⁶

Obat tersebut dapat diserap baik di saluran pencernaan jika diberikan secara oral, kemudian dimetabolisme di hati dan diekskresikan melalui feses.³⁷ Kapasitas pengikatan terhadap protein

plasma yang tinggi dan dapat terjadinya akumulasi dalam jaringan lemak yang meningkatkan waktu paruh eliminasi yaitu selama 5 hari.³⁷ *Clomiphene citrate* bekerja pada jaringan yang mengandung reseptor estrogen seperti hipotalamus, ovarium, endometrium, vagina, serviks yang akan bersaing dengan estrogen serta menurunkan estrogen intraseluler.³⁷

Beberapa efek samping yang dilaporkan dari penggunaan clomiphene adalah sakit kepala, pusing, eksaserbasi penyakit kejiwaan, ginekomastia, tumor testis, *flushing* vasomotor, gangguan pencernaan, serta mastalgia.³⁶ Efek lainnya ialah mual, muntah, pembesaran ovarium, penglihatan kabur, skotoma gemerlap, perdarahan uterus abnormal, nyeri panggul, dan hipertrigliseridemia.^{36,38} Sedangkan efek serius yakni hiperstimulasi ovarium, kehamilan kembar, trombositopenia, pankreatitis dan risiko kanker ovarium.³⁷ Kemudian setelah penggunaan jangka panjang, peningkatan risiko melanoma ganas, gangguan penglihatan berat, dan kerusakan hati.^{37,38}

E. Perbedaan Efektifitas Klinis Terapi Kombinasi Akupunktur dengan Metformin atau Clomiphene Citrate

Akupunktur dan metformin memiliki mekanisme kerja yang sinergis dalam menurunkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia pada PCOS. Akupunktur akan ditempatkan pada area yang diletakkan jarum dan merangsang sistem saraf untuk menghasilkan neurotransmitter yang akan menstimulasi sistem endokrin memproduksi β -endorfin, termasuk ovarium.¹² Ovarium, pada

cairan folikular, akan menghasilkan β -endorfin yang akan meningkatkan ovulasi.³⁹ Pada hipofisis juga akan dihasilkan GnRH yang memengaruhi siklus menstruasi dan menurunkan androgen ovarium pada wanita dengan PCOS.¹² Akupunktur juga akan menaikkan pengambilan glukosa pada level perifer.¹² Metformin akan menghambat pembentukan glukosa dalam hati dan meningkatkan pemanfaatan glukosa perifer sehingga resistensi insulin pada sel akan menurun dan insulin pada darah juga berkurang.²⁶ Efek metformin juga akan berpengaruh pada penurunan IGF-1 yang mengurangi produksi hormon androgen pada ovarium.²⁸ Dari dua mekanisme tersebut, kombinasi akupunktur dan metformin dapat menurunkan hormon androgen dan meningkatkan pemakaian glukosa. Oleh karena itu, kombinasi terapi ini dapat dimanfaatkan juga pada penderita PCOS dengan resistensi insulin atau komplikasi diabetes melitus tipe 2.^{12,39} Efek samping dari metformin tidak berbahaya berupa gejala gastrointestinal seperti diare, mual, dan muntah.³⁰ Efek samping dari akupunktur jarang dan relatif aman, yakni memar, kemerahan kulit, perdarahan, dan nyeri.³⁹

Clomiphene citrate sering digunakan pada penderita PCOS.⁴⁰ *clomiphene citrate* berikatan dengan reseptor estrogen yang berada tubuh untuk menghambat umpan balik negatif terhadap hipotalamus sehingga terjadi peningkatan hormon gonadotropin.³⁵ Hormon tersebut akan mempengaruhi peningkatan produksi LH dan FSH untuk menghasilkan hormon androgen dan menghambat aromatase yang akan menginduksi perkembangan

folikel.^{35,35} Obat ini bisa dikombinasikan dengan akupunktur dengan mekanisme kerja yang berbeda. Namun, efek samping dari *clomiphene citrate* dilaporkan memiliki efek yang buruk, seperti hiperstimulasi ovarium, kehamilan multiple, *flushing* vasomotor, pembesaran ovarium, perdarahan uterus, nyeri panggul, dan aborsi spontan, walaupun jarang.¹² Dengan mempertimbangkan dari efek samping, maka terapi kombinasi akupunktur dan metformin memiliki efek samping yang lebih ringan dibandingkan kombinasi akupunktur dan *clomiphene citrate*.

KESIMPULAN

Terapi kombinasi akupunktur dan metformin memiliki efektifitas klinis yang lebih baik dibandingkan akupunktur dan *clomiphene citrate* karena efek samping yang tidak terlalu berat serta *outcomes* yang cukup memuaskan bagi penderita PCOS dalam meningkatkan tingkat kehamilan. Akan tetapi, dari beberapa studi masih terdapat beberapa kekurangan yakni variasi dalam pemilihan titik akupunktur, kedalaman penusukan, frekuensi sesi, dan durasi terapi membuat generalisasi hasil menjadi sulit. Kemudian banyak studi mengukur keberhasilan melalui parameter seperti peningkatan ovulasi atau penurunan HOMA-IR, tetapi *outcome* klinis utama (kelahiran hidup) sering diabaikan. Dengan demikian, pemanfaatan kombinasi akupunktur dengan metformin atau *clomiphene citrate* terhadap PCOS dapat memberikan hasil klinis yang lebih baik terutama dalam meningkatkan kehamilan

Rekomendasi untuk penelitian selanjutnya melakukan uji RCT multisenter

dengan sampel yang lebih besar untuk mendeteksi efek kecil dan meningkatkan kekuatan statistik. Dapat memperluas *outcome* klinis yang lebih luas serta menggunakan sesuai dengan standar protokol internasional. Pada aspek genomik lebih dapat memfokuskan polimorfisme genetik dalam mempengaruhi respon terapi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada pembimbing dr. Wiwin Suhandri Sp. OG dan dr. Imelda E. Baktiana Hutagaol, Msi. Med, Sp. OG (K)-FER terhadap kritik dan sarannya sehingga artikel ini dapat diselesaikan dengan baik. Harapannya penerapan ilmu ini dapat bermanfaat dalam meningkatkan kesuksesan kehamilan bagi penderita PCOS.

DAFTAR REFERENSI

1. Callahan TL, Caughey A. Blueprint Obstetrics and Gynecology edisi Seventh. 2018. 159–458 p.
2. Khan A, Karim N, Ainuddin JA, Fahim MF. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between clinical hyperandrogenism, anthropometric, metabolic and endocrine parameters. *Pakistan J Med Sci*. 2019;35(5):1227–32.
3. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2).
4. Bulsara J, Patel P, Soni A, Acharya S. A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocr Metab Sci [Internet]*. 2021;3(November 2020):100085. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2021.100085>
5. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):261–71.
6. Syah I, Loho M, Wagey F. Luaran Pemberian Kломifen Sitrat Berupa Angka Keberhasilan Kehamilan Pada Wanita Sindrom Ovarium Polikistik. *e-CliniC*. 2015;3(1):6–8.
7. Suprihanto D. Tahun 2022. *Popo*. 2022;1(2):1–5.
8. Mareta R, Amran R. Hubungan Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) dengan Infertilitas di Praktik Swasta Dokter Obstetri Ginekologi Palembang. *Maj Kedokt Sriwij [Internet]*. 2018;50(2):85–91. Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/8552>
9. Sirait BI. Sindroma Ovarium Polikistik dan Infertilitas. *J Ilm WIDYA*. 2018;5(3):1–6.
10. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2013;6(1):1–13.
11. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(April):1–10.
12. Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: Effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2013;2013.
13. Cebal, Jua; Mut F, Weir, Jane; Putman C. 基因的改变NIH Public Access. *Bone*. 2011;23(1):1–7.
14. Muharam R, Srilestari A, Mihardja H, Callestya LJ, Harzif AK. Combination of electroacupuncture and pharmacological treatment improves insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: Double-blind randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(4):289–98.
15. Sun Y, Liu X, Ding Q, Yin S, Yang H. Acupuncture combined with metformin for polycystic ovary syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2022;101(49):E32234.
16. Chen X, Lan Y, Yang L, Liu Y, Li H, Zhu X, et al. Acupuncture combined with metformin versus metformin alone to improve pregnancy rate in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13(August):1–11.
17. Ma HL, Xie LZ, Gao JS, Cong J, Deng YY, Ng EHY, et al. Acupuncture and clomiphene for Chinese women with polycystic ovary syndrome (PCOSAct): Statistical analysis approach with the revision and explanation. *Trials*.

- 2018;19(1):1–10.
18. Gao R, Guo B, Bai J, Wu Y, Wu K. Acupuncture and clomiphene citrate for anovulatory infertility: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2020;38(1):25–36.
19. Xi T, Liu Y, Bao X, Mi S. Effects of acupuncture on rates of ovulation and pregnancy in women with unruptured follicular luteinization syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17294.
20. Wonggokusuma G (Gerry). The Pathophysiology and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Cermin Dunia Kedokt [Internet]*. 2014;41(2):398517. Available from: <https://www.neliti.com/publications/398517/>
21. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 2019;3(8):1545–73.
22. Gangakhedkar GR, Kulkarni AP. Physiological Pregnancy Changes in. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(S3):S189–92.
23. Zhou W, Benharash P. Effects and mechanisms of acupuncture based on the principle of meridians. *JAMS J Acupunct Meridian Stud [Internet]*. 2014;7(4):190–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jams.2014.02.007>
24. Wu J, Chen D, Liu N, Comim F. Effectiveness of acupuncture in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Med (United States)*. 2020;99(22):E20441.
25. Lim CED, Ng RWC, Cheng NCL, Zhang GS, Chen H. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(7).
26. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85.
27. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea VL, Hudita D. Metformin-clinical pharmacology in PCOs. *J Med Life*. 2015;8(2):187–92.
28. Shpakov AO. Improvement effect of Metformin on female and male reproduction in endocrine pathologies and its mechanisms. *Pharmaceuticals*. 2021;14(1):1–45.
29. Lin SC, Hardie DG. AMPK: Sensing Glucose as well as Cellular Energy Status. *Cell Metab [Internet]*. 2018;27(2):299–313. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.10.009>
30. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Luo YT, Tian L, et al. Metformin: A review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2421–9.
31. Care D, Suppl SS. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022;45(January):S125–43.
32. Fiedler K, Ludwig M. Use of clomiphene citrate in in vitro fertilization (IVF) and IVF/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2003;80(6):1521–3.
33. Hoyos LR, Putra Ma, Armstrong AA, Cheng CY, Riestenberg CK, Schooler TA, et al. Measures of patient dissatisfaction with health care in polycystic ovary syndrome: Retrospective analysis. *J Med Internet Res*. 2020;22(4):1–9.
34. Yang L, Yang W, Sun M, Luo L, Li HR, Miao R, et al. Meta analysis of ovulation induction effect and pregnancy outcome of acupuncture & moxibustion combined with clomiphene in patients with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(November):1–16.
35. Kaur KK. Utilization of Letrozole and Clomiphene Citrate for Better Optimization of Ovulation Induction Rates in PCOS Patients. *Medtex [Internet]*. 2019;1:22–3. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/337495786>.
36. Herzog BJ, Nguyen HMT, Soubra A, Hellstrom WJG. Clomiphene Citrate for Male Hypogonadism and Infertility: An Updated Review. *Androgens*. 2020;1(1):62–9.
37. Kahyaoğlu S, Yılmaz B, Işık AZ. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical aspects of ovulation induction agents: A review of the literature. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2017;18(1):48–55.
38. Cohen PR, Erickson CP, Sateesh BR, Uebelhoer NS, Calame A. Melanoma Following In Vitro Fertilization: Coincident or Coincidence? *Cureus*. 2019;11(6).
39. Chen H, Lim CED. The efficacy of using

- acupuncture in managing polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2019;31(6):428–32.
40. Kaur KK. Utilization of Letrozole and Clomiphene Citrate for Better Optimization of Ovulation Induction Rates in PCOS Patients. *Medtex* [Internet]. 2019;1:22–3. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/337495786>