

## Pengaruh *Laparoscopic Ovarian Drilling* terhadap perubahan aliran darah Stroma Ovarium dan Nisbah LH:FSH pada Sindrom Ovarium Polikistik

C.T. PRAMAYADI  
A. HESTIANTORO  
W. HADISAPUTRA  
D. PRASMUSINTO

Departemen Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo  
Jakarta

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh intervensi LOD terhadap perubahan vaskularisasi aliran darah stroma ovarium dan penurunan nisbah LH:FSH pada pasien sindrom ovarium polikistik.

**Tempat:** Penelitian dilakukan di klinik Raden Saleh Divisi Kesehatan Reproduksi, Klinik Yasmin dan laboratorium Makmal Terpadu FKUI-RSUPNCM.

**Bahan dan cara kerja:** Penelitian ini dirancang sebagai penelitian quasi/pre eksperimental. Dalam kurun waktu September 2006 sampai dengan Februari 2007, pasien merupakan pasien SOPK yang gagal terapi klomifen sitrat dan akan dilakukan terapi *laparoscopic ovarian drilling* sesuai kriteria inklusi. Pasien dilakukan pemeriksaan serum hormonal (LH dan FSH) dan pemeriksaan ultrasonografi dengan doppler berwarna untuk mengukur indeks resistensi dan indeks pulsasi sebelum dan satu bulan sesudah tindakan LOD. Kemudian dilakukan pengukuran nisbah LH/FSH dan indeks pulsasi dan indeks resistensi volume ovarium sebelum dan sesudah LOD.

**Hasil:** Selama penelitian terdapat 11 pasien yang menjalani tindakan LOD. Didapatkan sebaran usia dan indeks massa tubuh  $28 \pm 2,1$  dan  $27,55 \pm 6,23$ . Terdapat penurunan nisbah LH:FSH setelah dilakukan LOD sebesar 1,31 iu/l ( $3,22-1,91$ )  $p=0,790$ ; peningkatan indeks resistensi setelah dilakukan LOD sebesar 0,04 ( $0,81-0,85$ )  $p=0,284$ ; dan penurunan indeks pulsasi setelah dilakukan LOD sebesar 0,74 ( $2,51-1,77$ )  $p=0,062$ ; dengan demikian hasil penelitian tersebut belum cukup bermakna secara statistik.

**Kesimpulan:** Terdapat kecenderungan penurunan nisbah LH:FSH, peningkatan indeks resistensi dan penurunan indeks pulsasi sesudah dilakukan tindakan LOD.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-1: 3-10]

**Kata kunci:** SOPK, LOD, indeks pulsasi, indeks resistensi

**Objective:** To evaluate the impact of laparoscopic ovarian drilling on ovarian stromal blood flow changes and the decrease of LH:FSH ratio in polycystic ovary syndrome.

**Setting:** Raden Saleh Reproductive Clinic, Yasmin clinic and Makmal laboratory Cipto Mangunkusumo teaching hospital, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia.

**Material and methods:** Quasi/pre experimental study, from September 2006 to Februari 2007, patients were women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome (PCOS) and prepared for laparoscopic ovarian drilling. Patients were checked for the serum level (LH and FSH) and Doppler blood flow changes within the ovarian stroma before and one month after laparoscopic ovarian drilling (LOD). We measured LH:FSH ratio and the Doppler indices (pulsatility index and resistance index) before and after LOD.

**Results:** There were 11 patients who participated in this study, the mean age and body mass index were  $28 \pm 2.1$  and  $27.55 \pm 6.23$ . The LH:FSH ratio decreased after LOD (1.31 iu/l;  $p=0.790$ ), resistance index of ovarian stromal blood flow were increased after LOD (0.04;  $p=0.0284$ ) and pulsatility index were decreased after LOD (0.74;  $p=0.062$ ). But statistically not significant.

**Conclusion:** After ovarian drilling (LOD) there were decreased in the LH:FSH ratio and pulsatility index, but there were increased in resistance index.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-1: 3-10]

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, laparoscopic ovarian drilling, pulsatility index, resistance index

### PENDAHULUAN

Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) adalah gangguan pada wanita usia reproduksi dengan angka prevalensi 5-10%,<sup>1</sup> sindrom ini ditandai dengan adanya anovulasi kronik disertai dengan perubahan endokrin seperti hiperandrogenemia. Etiologinya sampai saat ini masih terus diteliti, namun banyak disepakati bahwa penyebabnya menyangkut suatu keadaan resistensi insulin, hiperandrogenemia, dan kelainan produksi hormon gonadotropin. Hasil kon-

sensus internasional tahun 2003 melengkapi definisi SOPK, yaitu wanita yang mempunyai sekurang-kurangnya dua dari tiga tanda atau gejala klinis yang meliputi: 1) anovulasi kronik; 2) hiperandrogenisme kronis; dan 3) gambaran ovarium polikistik melalui ultrasonografi. Sedangkan kriteria SOPK di Eropa meliputi menstruasi yang tidak teratur, acne, hirsutisme, IMT > 25 kg/m<sup>2</sup>, peningkatan serum testosteron, atau peningkatan LH.<sup>1,2</sup>

Pendekatan pilihan terapi pada SOPK tergantung pada apakah pasien menginginkan kehamilan atau

tidak. Jika kehamilan adalah sesuatu yang diharapkan, maka pemberian induksi ovulasi seperti klomifen sitrat, atau terapi gonadotropin yang disertai tatalaksana resistensi insulin akan meningkatkan harapan untuk mendapatkan kehamilan.<sup>2,3</sup>

Pada pasien SOPK, kegagalan terapi klomifen sitrat terjadi apabila hingga dosis 150 mg/hari selama 5 hari pada awal fase folikuler tidak terjadi ovulasi atau setelah 4-6 siklus berovulasi namun tidak berhasil terjadi kehamilan, maka sebaiknya pasien beralih ke pilihan terapi lain. Tindakan *Laparoscopic Ovarian Drilling (LOD)* adalah pilihan terapi yang ada, bahkan dianggap sebagai *second line therapy*.<sup>4,5,6</sup> Penelitian retrospektif dalam jumlah besar menunjukkan angka ovulasi dan angka kehamilan secara kumulatif sebesar 80% dan 50-60%. Selain itu keuntungan *LOD* adalah angka keguguran dan risiko kehamilan ganda yang lebih rendah serta lebih sensitif terhadap pemberian injeksi gonadotropin.<sup>4,5,7,8</sup>

Mekanisme kerja *LOD* digunakan untuk menimbulkan trauma thermal dan nekrosis pada stroma ovarium yang berlebihan, hal ini menyebabkan penurunan produksi androgen dalam ovarium dan penurunan sirkulasi konsentrasi androgen, hal ini bisa disebabkan oleh efek drainase pada folikel atretik yang mengandung konsentrasi androgen yang tinggi. Kejadian ini bertanggung jawab pada penurunan efek umpan balik positif pada LH, dan penurunan umpan balik negatif pada FSH di kelenjar hipofisis, menghasilkan penurunan level LH dan peningkatan level FSH. Kadar androgen ovarium sistemik yang berkurang juga menurunkan konversi androgen menjadi estrogen di perifer sehingga kembali timbul rangsangan pembentukan gonadotropin dan menghasilkan ovulasi.<sup>6,7,8,9</sup> *Vascular endothelial growth factor (VEGF)* merupakan sel endotel mitogen yang dihasilkan ovarium dan berfungsi menstimulasi permeabilitas vaskuler yang penting dalam folikulogenesis ovarium. Peningkatan produksi VEGF pada wanita dengan SOPK merupakan akibat dari meningkatnya LH, sehingga terjadi juga peningkatan aliran darah stroma ovarium. Penurunan LH yang disebabkan oleh *LOD* menjelaskan penurunan VEGF setelah *LOD*. Penurunan VEGF dapat memperbaiki aliran darah stroma ovarium, sehingga menurunkan hipersensitivitas ovarium terhadap rangsangan gonadotropin, di mana terjadi penurunan sekresi LH, sehingga terjadi proses ovulasi.<sup>10,11</sup>

Konsentrasi serum LH digunakan sebagai standar keberhasilan *LOD*. Wanita dengan kadar serum LH > 10 IU/l mempunyai respon yang lebih baik dengan *LOD* dibandingkan dengan wanita yang

mempunyai kadar di bawahnya. Indeks massa tubuh juga mempunyai pengaruh terhadap respon tindakan. Pada penelitian Amer SA dan kawan-kawan, wanita dengan indeks massa tubuh  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  dan konsentrasi serum testosteron  $> 4,5 \text{ nmol/l}$  merupakan faktor yang mempengaruhi kegagalan terapi *LOD*.<sup>12</sup> Standar keberhasilan *LOD* dan faktor yang mempengaruhi kegagalan terapi dari hasil penelitian Amer SA dan kawan-kawan tampaknya belum dapat diaplikasikan di Indonesia mengingat hasil penelitian yang dilakukan oleh Muharam dan kawan-kawan di Indonesia, didapatkan karakteristik pasien SOPK dengan rata-rata IMT  $25,5 \pm 0,64 \text{ kg/m}^2$ , kadar serum LH  $8,9 \pm 0,83 \text{ mU/ml}$ , nisbah LH:FSH  $1,6 \pm 0,17$ ; dan kadar testosteron  $68,4 \pm 12,88 \text{ pg/ml}$ .<sup>13</sup> Sehingga yang menjadi pemikiran, apakah terapi *LOD* dapat menurunkan nisbah LH:FSH dan menyebabkan perubahan vaskularisasi aliran darah stroma ovarium pada pasien SOPK yang gagal terapi klomifen sitrat di Indonesia, khususnya di Jakarta.

#### BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini menggunakan desain quasi/pra-eksperimental dengan membandingkan perubahan vaskularisasi aliran darah stroma ovarium dan nisbah LH:FSH sebelum dan sesudah tindakan *LOD*. Tempat penelitian adalah Divisi Kesehatan Reproduksi klinik Raden Saleh, Divisi Fetomaternal dan Divisi Imuno Endokrinologi Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPNCM. Penelitian dilakukan sejak September 2006 yang berlangsung terus sampai sekarang, namun untuk penelitian pendahuluan, data diolah sampai Februari 2007.

Populasi penelitian adalah pasien SOPK yang datang ke Divisi Kesehatan Reproduksi klinik Raden Saleh, Departemen Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPNCM, yang resisten terhadap klomifen sitrat sejak September 2006. Sampel dalam penelitian ini diperiksa sebagian dari populasi tersebut di atas yaitu wanita dengan sindrom ovarium polikistik yang gagal terapi klomifen sitrat (tidak terjadi ovulasi setelah diberi 150 mg/hari dalam 6 siklus berturut-turut selama 5 hari).<sup>4,5,6</sup> Diagnosis sindrom ovarium polikistik setidaknya harus didapatkan 2 dari kriteria oligomenorea atau amenorea, hiperandrogenemia, gangguan metabolik dan diklarifikasi dengan pemeriksaan ultrasonografi dengan ketentuan didapatkan 12 atau lebih folikel dengan ukuran 2-9 mm pada setiap ovarium dan atau didapatkan peningkatan volume ovarium lebih dari 10 ml.<sup>14</sup> Pasien juga bersedia untuk ikut dalam penelitian.

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus:

$$n = \frac{[(z\alpha - z\beta) \cdot SD]^2}{\eta_2 - \eta_1}$$

Nilai  $\eta_1$  dan SE didapatkan dari Penelitian Amin EF et al. *Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril 2003.<sup>11</sup>

$\eta_1$  = Nilai RI rata-rata pada kelompok pre LOD = 2,01

$\eta_2$  = diasumsikan akan meningkat sebesar 40% sehingga didapatkan besaran 2,88

Tingkat kemaknaan ( $\alpha$ ) = 0,05;  $z\alpha$  = 1,960

Power penelitian 80%,  $z\beta$  = 0,0842

SD = Standar deviasi = SE x  $\sqrt{n}$

$$= 0,67^* \times \sqrt{20} = 2,996$$

Maka jumlah sampel yang diperlukan adalah:

$$n = \frac{[(1,96 - 0,08420) \cdot 2,996]^2}{2,88 - 2,01}$$

$$n = (6,4)^2 \\ = 41$$

Teknik pengambilan sampel menggunakan *non probability sampling* yaitu teknik *Consecutive sampling*, di mana semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

Data didapat dari pasien yang datang berobat sejak bulan September 2006. Pasien merupakan pasien SOPK yang gagal terapi klomifen sitrat dan akan dilakukan terapi *laparoscopy ovarian drilling* (sesuai kriteria inklusi).

Pertama kali dilakukan anamnesis mengenai riwayat perjalanan penyakit SOPK pasien, dan terapi yang sudah diberikan sebelumnya (sesuai dengan kriteria inklusi), kemudian dilakukan pemeriksaan serum hormonal (LH dan FSH), sebelum dan sesudah tindakan LOD, bersamaan dengan pemeriksaan USG di klinik Yasmin RSUPNCM. Pemeriksaan laboratorium dilakukan di UPT Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FKUI, menggunakan teknik pemeriksaan *Microparticle Enzyme Immunoassay* (MEIA). Selanjutnya, untuk mekanisme tindakan LOD, setiap ovarium dikauterisasi tergantung luas permukaan stroma, selama 4 detik, menggunakan tenaga 40 watt dengan jarum elektro kecil monopolar frekuensi tinggi, tanpa melihat berapa-

pun besarnya ovarium. Seluruh panjang jarum (10 mm) dimasukkan ke dalam ovarium.

Pemeriksaan dilakukan pada permulaan siklus haid sebelum LOD dan pada awal fase folikuler pada siklus pascaoperasi yang pertama. Area dengan intensitas warna maksimum menunjukkan perubahan frekuensi doppler yang terbesar, dipilih untuk pemeriksaan pulsasi doppler. Indeks resistensi (RI) dan indeks pulsasi (PI) digunakan untuk mengukur aliran darah di distal dari tempat pengambilan sampel; seluruh pemeriksaan dilakukan sebelum tengah hari untuk menurunkan efek variasi diurnal aliran darah. Pemeriksaan USG (Tipe ALOKA, model IPC 1530, Prosound SSD 3500 plus) dilakukan menggunakan sistem dupleks. Pemeriksaan doppler menggunakan probe transvaginal 7 Mhz dengan fasilitas Doppler pulsasi dan berwarna.

Alat laparoskopik memakai karl Storz Endoscope, dengan peralatan pelengkap Insuflator memakai thermoflator tipe 264320-20, sumber camera Telecam - PAL 2021 10 20, sumber cahaya Xenon 175 Tipe 201320, sumber energi elektrocauter merk Martin ME 400 (Coagulator + Cutter), TV monitor Sony 21" tipe KV-PF 51P40, serta alat cetak gambar memakai Sony Color Video Printer UP 2100P.

Data yang diperoleh diolah dengan komputer menggunakan program SPSS dan analisa perbandingan parameter pengukuran antar grup dilakukan dengan menggunakan uji statistik perbandingan 2 rerata non parametrik dengan Wilcoxon test, karena disesuaikan dengan distribusi data yang tidak normal.

## HASIL

Selama kurun waktu September 2006 sampai dengan Maret 2007, setelah dilakukan pemilihan sampel penelitian dengan teknik *Consecutive sampling*, di mana semua pasien yang datang dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian, hanya 11 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Hasil penelitian akan dilaporkan sebagai laporan pendahuluan karena jumlah sampel penelitian hanya 11 pasien.

Dari 11 responden yang berhasil dikumpulkan datanya didapatkan bahwa sebaran usia, tinggi, berat badan dan indeks massa tubuh responden normal dengan rata-rata usia  $28 \pm 2,1$ ; IMT  $27,55 \pm 6,23$  (Tabel 1). Sedangkan sebaran nisbah LH:FSH, indeks resistensi dan indeks pulsasi merupakan se-

baran tidak normal berdasarkan uji normalitas (Tabel 2). Beberapa data volume ovarium tidak dapat dianalisis karena tidak lengkap sebab hanya melibatkan data dari 5 orang responden. Data selengkapnya mengenai sebaran variabel-variabel tersebut dapat dilihat pada Tabel 1,2,3 dan 4.

Setelah mendapatkan hasil di bawah, dilakukan perbandingan data sebelum dan sesudah penelitian. Analisis perbandingan dilakukan dengan menggunakan uji statistik perbandingan 2 rerata non parametrik, karena disesuaikan dengan sebaran data yang tidak normal.

**Tabel 1.** Sebaran umur dan status gizi responden

Variabel	Rata-rata	SD	Median	Minimum	Maksimum	Sebaran
Umur	28,00	2,10	28,00	25,00	32,00	Normal
TB	157,27	5,00	158,00	150,00	165,00	Normal
BB	67,73	13,38	64,00	52,00	90,00	Normal
IMT	27,55	6,23	26,56	19,33	40,00	Normal

**Tabel 2.** Sebaran nisbah LH:FSH sebelum dan sesudah perlakuan

Variabel	Rata-rata	SD	Median	Minimum	Maksimum	Sebaran
Nisbah LH/FSH Pre	3,22	5,48	1,46	0,76	19,61	Tidak normal
Nisbah LH/FSH Pasc	1,91	1,15	1,71	0,56	4,49	Normal

**Tabel 3.** Sebaran indeks resistensi dan indeks pulsasi sebelum dan sesudah perlakuan

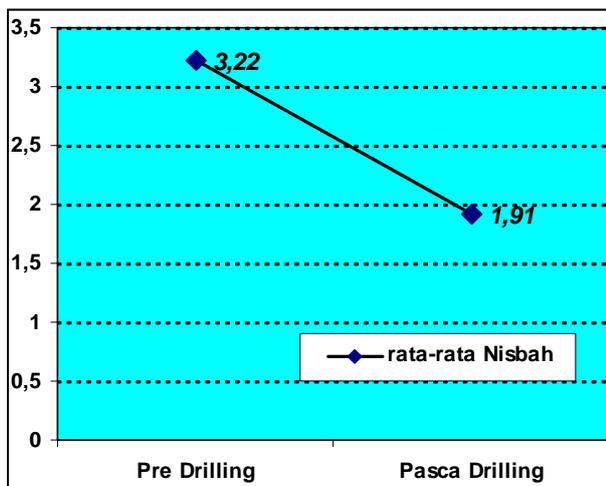
Variabel	Rata-rata	SD	Median	Minimum	Maksimum	Sebaran	
Pre-Tindakan	RI Ov. kanan	0,83	0,15	0,81	0,59	1,19	Normal
	RI Ov. kiri	0,81	0,15	0,86	0,51	1,00	Tidak normal
	<b>Total</b>	<b>0,81</b>	<b>0,146</b>	<b>0,84</b>	<b>0,51</b>	<b>1,19</b>	<b>Normal</b>
	RI Ov. kanan	2,77	1,90	2,19	0,98	7,53	Tidak normal
	RI Ov. kiri	2,26	0,86	2,46	0,76	3,68	Normal
	<b>Total</b>	<b>2,51</b>	<b>1,46</b>	<b>2,23</b>	<b>0,75</b>	<b>7,53</b>	<b>Tidak normal</b>
Pasca-Tindakan	RI Ov. kanan	0,75	0,10	0,76	0,57	0,92	Normal
	RI Ov. kiri	0,97	0,57	0,85	0,63	2,66	Tidak normal
	<b>Total</b>	<b>0,85</b>	<b>0,41</b>	<b>0,79</b>	<b>0,57</b>	<b>2,65</b>	<b>Tidak normal</b>
	RI Ov. kanan	1,63	0,53	1,68	0,88	2,42	Normal
	RI Ov. kiri	1,92	0,80	1,85	0,89	3,61	Normal
	<b>Total</b>	<b>1,77</b>	<b>0,67</b>	<b>1,71</b>	<b>0,87</b>	<b>3,61</b>	<b>Normal</b>

**Tabel 4.** Jumlah tusukan laparoskopi

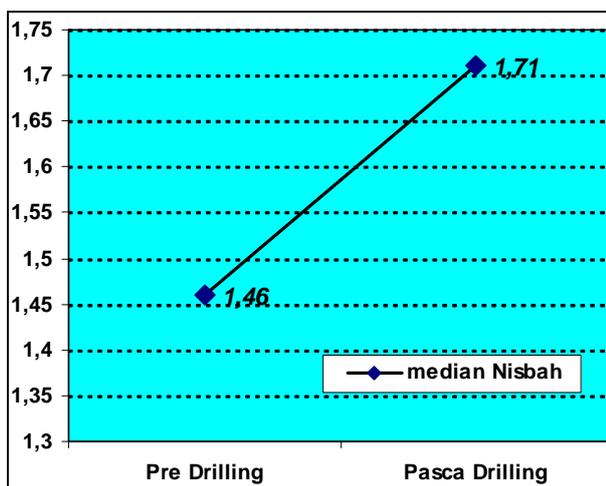
Variabel	Rata-rata	SD	Median	Minimum	Maksimum	Sebaran
Tusukan kanan	5,45	2,38	7	1	8	Tidak normal
Tusukan kiri	5,45	2,07	6	2	8	Normal

**Nisbah LH:FSH**

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan nisbah LH:FSH sebelum dilakukan LOD yaitu sebesar 1,31 IU/l (3,22 - 1,91) (nilai Mean), namun terjadi peningkatan nisbah LH:FSH setelah dilakukan LOD yaitu sebesar 0,25 IU/l (1,46 - 1,71) bila menggunakan nilai Median (Gambar 1). Namun uji statistik Wilcoxon menghasilkan  $p = 0,790$ , dengan demikian penurunan ini belum cukup bermakna secara statistik.



Uji paired non parametrik Wilcoxon ( $p = 0,790$ )

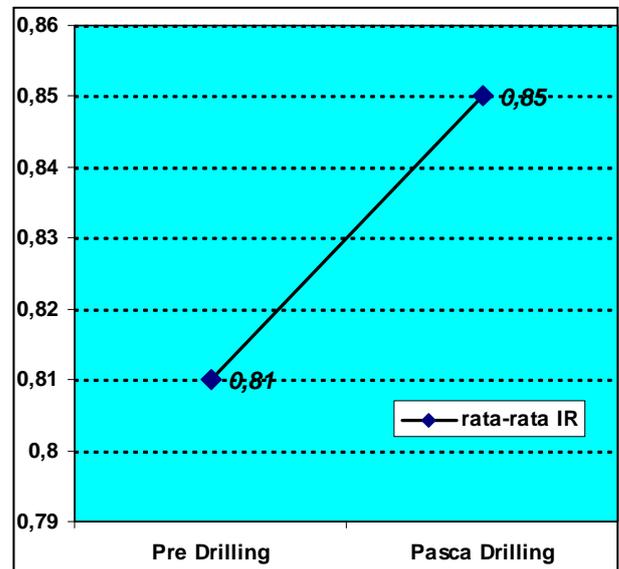


**Gambar 1.** Grafik nisbah LH:FSH sebelum dan sesudah LOD ( $n = 11$ )

**Indeks Resistensi**

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan indeks resistensi setelah perlakuan sebesar 0,04 (0,81 - 0,85) (Gambar 2). Namun uji statistik Wilcoxon menghasilkan  $p = 0,284$ ; dengan demikian

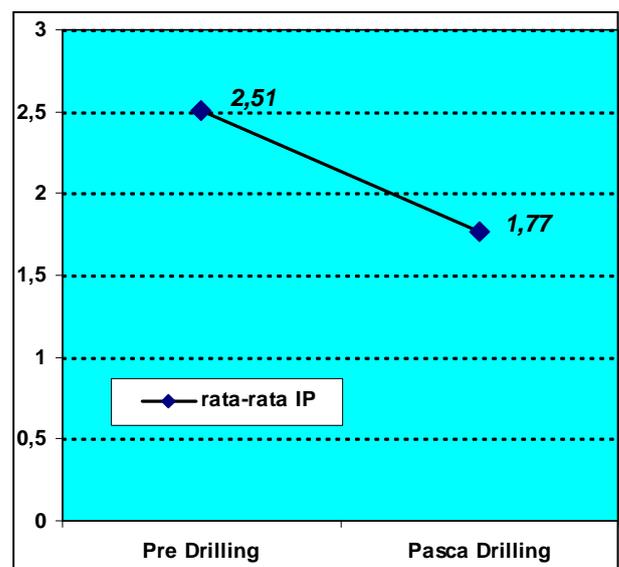
perubahan ini belum cukup bermakna secara statistik.



**Gambar 2.** Grafik Indeks Resistensi sebelum dan sesudah LOD ( $n = 22$ )  
 Uji paired non parametrik Wilcoxon ( $p=0,284$ )

**Indeks Pulsasi**

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan indeks pulsasi setelah perlakuan menurun sebesar 0,74 (2,51 - 1,77). Namun uji statistik Wilcoxon menghasilkan  $p = 0,062$ ; dengan demikian penurunan ini belum cukup bermakna secara statistik.



**Gambar 3.** Grafik Indeks Pulsasi sebelum dan sesudah LOD ( $n = 22$ )  
 Uji paired non parametrik Wilcoxon ( $p = 0,062$ )

## DISKUSI

**Hubungan usia dan faktor risiko obesitas dengan kejadian Sindrom Ovarium Polikistik**

Pada penelitian ini didapatkan rerata usia subjek penelitian  $28 \pm 2,1$ ; hal ini sesuai dengan landasan teori yang menyatakan bahwa sindrom Ovarium Polikistik terjadi pada sekitar 5 - 10% wanita reproduksi, di mana prevalensi SOPK meningkat pada usia pubertas, yaitu sekitar 26% pada usia 15 tahun.<sup>15</sup>

Selain itu didapatkan sebaran indeks massa tubuh  $27,55 \pm 6,23$ ; berdasarkan klasifikasi dari *National Institute of Health*, hasil IMT tersebut termasuk berat badan lebih atau pra obesitas berdasarkan kriteria WHO.<sup>16</sup> Banyak penelitian membuktikan bahwa SOPK berhubungan dengan obesitas. Salah satunya menyebutkan 38,4% pasien SOPK mempunyai IMT di atas  $25 \text{ Kg/m}^2$  dan salah satu gejala klinis SOPK adalah obesitas (50 - 60%). Kebanyakan skema diagnostik SOPK memasukkan obesitas sebagai salah satu kriteria. Kriteria SOPK dari Eropa memasukkan  $\text{IMT} > 25 \text{ kg/m}^2$  sebagai salah satu gejala klinis. Pada wanita dengan SOPK, dengan adanya defek pada transduksi sinyal insulin yang diturunkan, akan membuat keadaan ini semakin mendukung timbulnya obesitas. Dengan bertambahnya berat badan, obesitas makin memperberat resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang terjadi, sehingga memperburuk keadaan klinis. Hiperinsulinemia yang dimediasi oleh obesitas juga merupakan penyebab oligomenorea yang terjadi. Penurunan berat badan sebaiknya dipertimbangkan pada setiap protokol penatalaksanaan SOPK.<sup>17</sup>

Walaupun dari hasil penelitian yang dilakukan oleh S.A.K.S Amer, dan kawan-kawan (2002), pada *follow up* pasien SOPK pasca *LOD*, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada wanita dengan  $\text{IMT} > 25 \text{ kg/m}^2$  dengan nilai rata-rata serum LH  $9,5 \text{ IU/l}$ , dibandingkan wanita dengan  $\text{IMT} < 25 \text{ kg/m}^2$  ( $8,9 \text{ IU/l}$ ).<sup>18</sup>

Terdapat satu hipotesa bahwa obesitas merupakan akibat adanya resistensi terhadap leptin. Leptin merupakan polipeptida yang dihasilkan oleh jaringan lemak, masuk ke dalam peredaran darah hingga ke otak, dan berperan mengatur kebiasaan makan, keseimbangan energi dan berat badan. Gen yang mengatur berat badan pada manusia dikenal sebagai gen *Lep*. Leptin akan mengakibatkan penurunan berat badan karena Leptin menekan neuropeptid Y (NPY) yang dihasilkan oleh hipotalamus. NPY ini merupakan polipeptida yang berperan merangsang nafsu makan. Pada keadaan fisiologi terdapat hubungan timbal balik antara makanan

yang masuk/kebutuhan energi, sel lemak (leptin), hipotalamus (NPY) dan pankreas (insulin). Resistensi terhadap leptin ini mungkin akibat adanya gangguan transportasinya ke otak. Pendapat ini muncul karena adanya kenyataan bahwa pada obesitas kadar leptin di darah jauh lebih tinggi dibandingkan kadarnya di otak, hal ini mengakibatkan tidak adanya penekanan kadar NPY, akibatnya meskipun kadar leptin tinggi di darah, nafsu makan tetap saja tinggi.<sup>16,17</sup>

Obesitas dapat menyebabkan anovulasi karena hiperandrogen dan kadar estrogen perifer yang meningkat akibat adanya konversi androgen-estrogen di jaringan lemak/perifer, selain karena kadar SHBG yang menurun, sehingga seks steroid bebas meningkat. Anovulasi kronis pada hiperandrogen karena obesitas inilah yang akan menimbulkan penumpukan folikel dengan penampang sekitar 10 mm berjajar di permukaan ovarium, dengan penebalan stroma (teka) yang dikenal sebagai ovarium polikistik (OPK).<sup>16,17</sup>

Hasil sebaran IMT pada penelitian ini tidak akan mempengaruhi kegagalan induksi ovulasi pasca *LOD*, karena nilainya tidak lebih dari  $35 \text{ kg/m}^2$ ,<sup>12</sup> dan hasil rata-rata IMT ini tidak begitu berbeda dengan hasil rata-rata IMT pada penelitian R. Muharam (2000) di Indonesia yaitu  $25,5 \pm 0,64 \text{ kg/m}^2$ .<sup>13</sup>

**Perbandingan nisbah LH:FSH sebelum dan sesudah tindakan *Laparoscopic Ovarian Drilling***

Hasil penelitian menunjukkan adanya penurunan nisbah LH:FSH setelah dilakukan *LOD* yaitu sebesar  $1,31 \text{ IU/l}$  (nilai Mean). Hasil penelitian ini tidak berbeda dengan hasil penelitian di luar sebelumnya yang dilakukan oleh S.A.K.S. Amer dan kawan-kawan (2002), di mana terdapat penurunan yang bermakna konsentrasi serum LH dan nisbah LH:FSH setelah terapi *LOD* dan cenderung menetap selama *follow up* jangka menengah (1-3 tahun) dan panjang ( $> 3$  tahun). Proporsi wanita dengan kadar LH yang tinggi ( $> 10 \text{ IU/l}$ ) sebelum dan sesudah terapi *LOD* menunjukkan penurunan yang bermakna ( $p < 0,01$ ) dari 70% menjadi 33% setelah tindakan.<sup>19</sup> Dari hasil beberapa penelitian sebelumnya dilaporkan juga adanya perubahan endokrin setelah tindakan *LOD*, termasuk penurunan nisbah LH:FSH dan konsentrasi LH serta androgen. Perubahan ini terus bertahan sampai pada *follow up* jangka panjang (9 tahun). Mekanisme kerja *LOD* dalam menurunkan konsentrasi LH dan nisbah LH:FSH diperlihatkan dengan cara menimbulkan trauma thermal pada stroma ovarium yang mem-

produksi androgen, hal ini menyebabkan penurunan produksi androgen dalam ovarium dan penurunan sirkulasi konsentrasi androgen. Selain itu bisa disebabkan oleh efek drainase pada folikel atretik yang mengandung konsentrasi androgen yang tinggi dan kerusakan pada stroma ovarium yang memproduksi androgen. Kejadian ini bertanggungjawab pada penurunan efek umpan balik positif pada LH, dan penurunan umpan balik negatif pada FSH di kelenjar hipofisis, menghasilkan penurunan level LH dan peningkatan level FSH.<sup>6,7,8,9</sup>

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya oleh Gjonnaess yang menyebutkan bahwa perubahan endokrin setelah tindakan LOD akan terus bertahan selama 18-20 tahun (Gjonnaess, 1998), meskipun, kita sudah mengkonfirmasi penelitian tersebut, bahwa perubahan endokrin jangka panjang ini disebabkan oleh tindakan *ovarian drilling*, dan bukan karena efek dari bertambahnya usia.<sup>19</sup>

Angka kejadian wanita dengan konsentrasi LH yang tinggi ( $> 10$  IU/l) menurun secara bermakna dari 70 sampai 33% setelah tindakan LOD. Pada *follow up* jangka panjang, wanita dengan konsentrasi LH yang tinggi akan tetap mengalami penurunan seperti pada *follow up* jangka pendek setelah tindakan LOD (31%). Penurunan ini mungkin juga berkaitan dengan riwayat penyakit SOPK, di mana gambaran klinis dan perubahan endokrin akan berkurang seiring bertambahnya usia (Dahlgren dan kawan-kawan, 1992; Elting dan kawan-kawan, 2000). Hal tersebut didukung oleh adanya penelitian yang menyebutkan bahwa wanita usia di atas 36 tahun pada saat *follow up* jangka panjang mengalami penurunan kadar LH secara bermakna dibandingkan dengan wanita yang berusia di bawah 36 tahun. Meskipun demikian, tindakan LOD juga mempunyai pengaruh jangka panjang terhadap perubahan kadar LH, di mana angka kejadian wanita dengan kadar LH  $> 10$  IU/l pada *follow up* jangka panjang setelah LOD menurun secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol.<sup>19</sup>

#### **Perbandingan indeks resistensi dan indeks pulsasi sebelum dan sesudah tindakan Laparoscopic Ovarian Drilling**

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan indeks resistensi setelah tindakan LOD sebesar 0,04 dan penurunan indeks pulsasi setelah tindakan LOD sebesar 0,74, Hasil penelitian ini tidak berbeda dengan penelitian di luar sebelumnya (Battaglia dan kawan-kawan, 1995) yang melakukan pengukuran dengan ultrasonografi transvaginal *colour doppler* pada uterus dan pembuluh darah ovarium pada 22

pasien SOPK dan 18 wanita normal sebagai kontrol. Mereka menemukan adanya peningkatan secara bermakna nilai indeks pulsasi arteri yang berhubungan dengan menurunnya vaskularisasi indeks resistensi stroma ovarium. Indeks pulsasi dikatakan berbanding lurus dengan peningkatan nisbah LH:FSH, sedangkan indeks resistensi berbanding terbalik dengan peningkatan nisbah LH:FSH, dan ini sesuai dengan hasil penelitian.<sup>20</sup>

Hasil penelitian lain juga menyebutkan terjadinya peningkatan arus pembuluh darah stroma ovarium dari hasil pengukuran menggunakan *colour doppler* pada pasien SOPK dibandingkan wanita dengan ovarium normal, hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil-hasil penelitian sebelumnya (Battaglia dan kawan-kawan, 1995; Zaidi dan kawan-kawan, 1995b; Ale em dan Predanic, 1996). Peningkatan indeks pulsasi pada pasien SOPK tidak lepas dari peranan VEGF dalam meningkatkan aliran darah stroma ovarium. Peningkatan VEGF dapat menyebabkan peningkatan vaskularisasi stroma ovarium. Peningkatan produksi VEGF pada wanita SOPK merupakan akibat dari peningkatan LH. VEGF merupakan faktor angiogenik kuat (merupakan sel endotel mitogen yang akan menstimulasi permeabilitas vaskuler) yang dihasilkan oleh ovarium, dan berperan pada angiogenesis siklik dan pengaturan permeabilitas pembuluh darah, mekanisme inilah yang menjelaskan terjadinya penurunan indeks pulsasi pasca LOD, yang disebabkan oleh terjadinya penurunan LH, sehingga produksi VEGF menurun.<sup>10,11</sup> Penelitian sebelumnya juga menyebutkan adanya peranan VEGF dalam mempertahankan arus darah perifolikuler (Von Blerkom dan kawan-kawan, 1997), VEGF tidak hanya merangsang proses angiogenesis, tetapi juga merangsang pertumbuhan jaringan ikat stroma ovarium dengan cara meningkatkan permeabilitas mikrovaskular, sehingga terjadi ekstrasvasi protein plasma. Matriks extravaskular kemudian akan membentuk pertumbuhan pembuluh darah baru dan fibroblast, sehingga akan mengubah matriks fibrin avaskular, menjadi jaringan ikat stroma yang mempunyai vaskularisasi (kamat dan kawan-kawan, 1995).

#### **KESIMPULAN**

1. Terdapat kecenderungan penurunan nisbah LH:FSH sesudah dilakukan tindakan LOD.
2. Terdapat kecenderungan peningkatan indeks resistensi sesudah dilakukan tindakan LOD.

3. Terdapat kecenderungan penurunan indeks pulsasi sesudah dilakukan tindakan *LOD*.

#### RUJUKAN

1. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, Falbo A. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(10): 4797-800
2. Lobo RA. A disorder without identifying: HCA, "PCO", "PCOD", "PCOS", "SLS" what are we to call it?!. *Fertil Steril* 1995; 63: 1158-9
3. Berga LS. The obstetrician-gynecologist's role in the practical management of polycystic ovary-syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 109-13
4. Kaya H, Sezik M, Ozkaya O. Evaluation of a new surgical approach for the treatment of clomiphene citrate-resistant infertility in polycystic ovary syndrome: laparoscopic ovarian multi-needle intervention. *J Minim Invasive Gynecol.* 2005; 12(4): 355-8
5. Cleemann L, Lauszus FF, Trolle B. Laparoscopic ovarian drilling as first line of treatment in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004; 18(3): 138-43
6. Kucuk M, Kilic-Okman T. Hormone profiles and clinical outcome after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Monit.* 2005; 11(1): 29-34
7. Hunter MH, Sterrett JJ. Polycystic ovary syndrome: Its not just infertility. *Am Fam Physician* 2000; 62: 235-41
8. Api M, Gorgen H, Cetin A. Laparoscopic ovarian drilling in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119: 76-81
9. Felemban A, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovary syndrome related infertility. In: Diamond MP, DeCherney AH, editors. *Infertility and reproductive medicine.* Clinics North America 2000; 1(1): 49-60
10. Wu MH, Huang MF, Tsai SJ. Effects of laparoscopic ovarian drilling on young adult women with polycystic ovarian Syndrome. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004; 11: 184-90
11. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, Meki AR. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79(4): 938-41
12. Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in woman with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod* 2004; 19(8): 1719-24
13. Muharam R. Mengetahui nisbah gula darah puasa/insulin puasa pada ovarium polikistik. Jakarta. FKUI, 2000
14. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 1: 19-25
15. Knochenhauers ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Black and White women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3079-82
16. Seidell JC. The Epidemiology of Obesity in Bjorntorp P. (ed) *Int. Textbook of Obesity.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester 2001; 23-9
17. Han TS, Lean MEJ. Anthropometric Indices of Obesity and Regional Distribution of Fat Depots in Bjorntorp P. (ed) *International Textbook of Obesity.* John Wiley & Sons, Ltd, Chichester 2001; 51-65
18. Amer SA, Li TC, Cooke ID. Laparoscopic ovarian diathermy in women with polycystic ovarian syndrome: a retrospective study on the influence of the amount of energy used on the outcome. *Hum Reprod.* 2002; 17(4): 1046-51
19. Amer SA, Banu Z, Li TC, Cooke ID. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes. *Hum Reprod.* 2002; 17(11): 2851-7
20. Amer SA, Li TC, Cooke ID, Saravelos H, Sprigg A, Bygrave C. An evaluation of the inter-observer and intra-observer variability of the ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2002; 17(6): 1616-22