



Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan
Bidang Fertilitas & Endokrinologi Reproduksi (PKB-FER)
**Penatalaksanaan Infertilitas
Praktis & Terkini**

(Pada Praktek Keseharian Berbasis Bukti Klinis)

www.hiferisurabaya.com



INTEKTIVIA

PKB FERTILITAS

©2012

Publikasi

Panitia PKB FERTILITAS

Desain

Klentthink Athenk

Huruf

- Futura MD BT
- Times New Roman

Cetakan Pertama

MAKALAH LENGKAP PKB FERTILITAS 2012
ISBN TH. 2012
ISBN 978-602-18201-0-0

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
MAKALAH LENGKAP	1
SELAYANG PANDANG INFERTILITAS Samsulhadi	3
DETEKSI GANGGUAN OVULASI DAN CADANGAN OVARIUM Hendy Hendarto, Hendro Pramono	6
PERAN HSG DALAM PENANGANAN INFERTILITAS Soehartono Ds	11
PERAN ULTRASONOGRAFI TRANSVAGINAL PADA INSEMINASI INTRAUTERI Ashon Sa'adi	16
PENTINGNYA LAPAROSKOPI PADA MANAJEMEN INFERTILITAS Jimmy Yanuar Annas	21
HISTEROSKOPI & INFERTILITAS Relly Y. Primariawan	24
GANGGUAN OVULASI, INDUKSI OVULASI DENGAN KLOMIFEN SITRAT & AROMATASE INHIBITOR Samsulhadi	27
INDUKSI DAN STIMULASI OVARIUM DENGAN GONADOTROPIN EKSOGEN Sri Ratna Dwiningsih	35
PENANGANAN INFERTILITAS PADA KASUS SINDROMA OVARIUM POLIKISTIK Budi Santoso	42
STIMULASI OVARIUM PADA INSEMINASI INTRA UTERIN AAN Anantasika	49
PENANGANAN PRAKTIS INFERTILITAS TERKAIT ENDOMETRIOSIS Nusratuddin Abdullah	55
PEMERIKSAAN DASAR PRAKTIS INFERTILITAS WANITA Lila Dewata Azinar	65



KATA PENGANTAR

Assalammu'alaikum Wr. Wb.

Salam Sejahtera, untuk kita semua

Dengan mengucap puji syukur kehadiran Allah SWT, Tuhan Yang Maha Kuasa, atas ijinNya lah pelaksanaan Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bidang Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi (PKB-FER) yang dilaksanakan oleh Hiferi cabang Surabaya bisa terlaksana, walaupun sempat terhenti beberapa waktu.

Untuk pelaksanaan PKB-FER kali ini, selain powerpoint yang dikemas dalam bentuk CD, juga tersedia naskah lengkap dari masing-masing topik yang dikemas dalam buku cantik, walaupun ada beberapa topik yang hanya dalam bentuk powerpoint di dalam CD saja, mudah-mudahan dengan semakin dilengkapi dengan buku ini, maka para sejawat bisa membaca di sela-sela kesibukan menjalankan tugas sehari-hari di daerah masing-masing.

Selanjutnya, kami akan mengupayakan untuk melaksanakan acara PKB-FER secara rutin dan selalu kami lengkapi dengan buku, yang

memuat materi yang bisa dimanfaatkan pada praktek dengan materi keseharian berbasis bukti klinis.

Masukan dan saran kami perlukan bisa disampaikan melalui web, kami: www.hiferisurabaya.com, untuk kesempurnaan pelaksanaan PKB-FER serta kelengkapan buku ini, pada akhirnya kami ucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah bahu membahu untuk pelaksanaan acara PKB-FER kali ini dan khusus atas terbitnya buku cantik ini yang menambah semakin lengkapnya pelaksanaan acara PKB FER, yang dilaksanakan di Hotel Meritus 27 - 28 April 2012, di Surabaya.

Wassalammu'alaikum Wr. Wb.

Dr. Budi Santoso, dr, SpOG (K)



INDUKSI DAN STIMULASI OVARIUM DENGAN GONADOTROPIN EKSOGEN

Sri Ratna Dwiningsih

Dept/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNAIR-RSUD Dr. Soetomo

PENDAHULUAN

Definisi infertilitas menurut WHO adalah tidak terjadinya kehamilan pada pasangan yang telah berhubungan intim secara teratur (tanpa menggunakan kontrasepsi) selama 1 tahun. Menurut data demografis dunia, 12,5% pasangan usia subur mengalami kesulitan mendapatkan anak. Dari kasus infertilitas tersebut, kurang lebih 25% disebabkan gangguan ovulasi. Induksi ovulasi merupakan salah satu cara untuk mengatasi infertilitas yang disebabkan karena gangguan ovulasi. Berbeda dengan stimulasi ovarium yang bertujuan untuk menghasilkan lebih dari satu sel telur matang, induksi ovulasi hanya bertujuan untuk menghasilkan satu sel telur matang (Santbrink, 2005). Berbagai obat pemicu ovulasi yang ada saat ini bertujuan untuk memperbaiki proses folikulogenesis dan oogenesis sehingga diharapkan akan terjadi ovulasi, salah satu diantaranya adalah pemberian gonadotropin yang telah dikenal sejak hampir 30 tahun yang lalu.

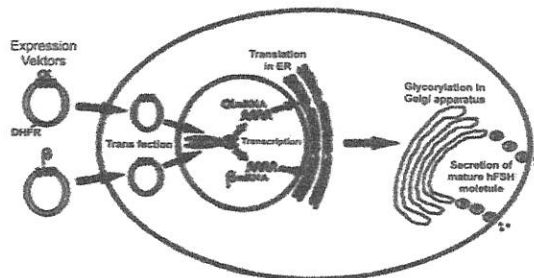
SEDIAAN GONADOTROPIN

Gonadotropin telah dipakai sebagai terapi induksi ovulasi sejak tahun 1960 dan mulai sekitar tahun 1980 dipakai juga untuk stimulasi ovarium. Pada tahun 1958 Human Pituitary gonadotropin (hPG) berhasil diisolasi untuk pertama kalinya, tetapi pada pertengahan tahun 1980-an angka kejadian dimensia dan kematian akibat penyakit Creutzfeldt-Jacob meningkat yang berkaitan dengan pemberian human pituitary growth hormone. Selama 30 tahun sediaan gonadotropin yang dipakai berasal dari urine wanita menopause yang diekstraksi (human menopausal gonadotropin/ hMG, menotropins) yang mengandung 75 IU FSH dan 75 IU LH per ampul atau vial dan diberikan secara injeksi intra muskular. Menotropin ternyata mengandung juga hCG meskipun dalam jumlah yang kecil. Karena berasal dari urine maka Menotropin bisa mengandung protein yang bersifat antigenik (Speroff, 2011).

Sejak 25 tahun yang lalu mulai dikembangkan sediaan FSH dari urin (urofollitropin) yang didapatkan dengan memisahkan rantai LH melalui immunoaffinity

yang mengandung poliklonal antibodi anti-hCG. Dalam 75 IU *urinary purified* FSH (uFSH) masih terdapat 1 IU LH, dan pemberiannya masih secara intra muskular. Melalui proses purifikasi lebih lanjut akhirnya kadar LH dapat diturunkan menjadi kurang dari 0.01 IU dengan kandungan protein yang belum teridentifikasi kurang dari 5%. Sediaan uFSH yang ada saat ini mengandung LH kurang dari 0.001 IU LH dan dapat diberikan secara subkutan (Speroff, 2011).

Baru mulai 15 tahun yang lalu, dikembangkan recombinant FSH (rFSH) melalui teknik genetic engineering. Proses produksi rFSH ini melalui pengenalan gen yang mengkode ? dan ? sub unit pada pada sel ovarium Chinese Hamster, yang selanjutnya mensintesis dan mensekresi *glycosilated bioactive dimeric* FSH (Speroff, 2011).



Gambar 1. Ekspresi hFSH pada sel ovarium Hamster (Chinese) (RCOG 1999)

Keuntungan dari rFSH ini antara lain tidak mengandung protein urin, sediaan selalu ada, variasi aktivitas biologi tiap kemasan sedikit bervariasi. Saat ini di pasaran terdapat 2 sediaan rFSH yaitu follitropin ? dan follitropin ? (Speroff, 2011).

Selain rFSH saat ini juga ada rLH dan rhCG. Sediaan rLH tersedia dalam dosis 75 IU. Untuk recombinant hCG dosis 250 ?g memberikan aktivitas biologi yang setara dengan 5000-10000 IU hCG urin (Sperof, 2011).

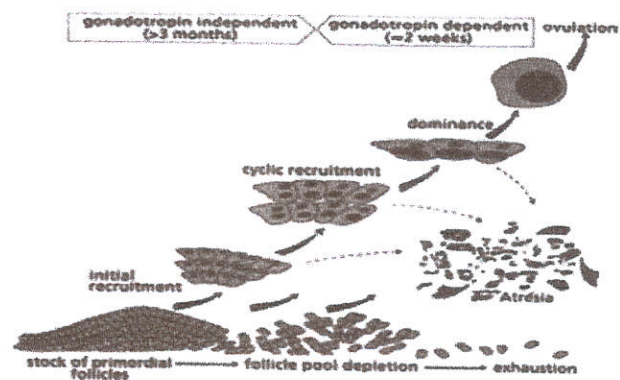
Tabel 1. Sediaan Gonadotropin

	FSH activity content	LH activity content	Brand name	Company
Urinary derived				
hMG	75 IU	75 IU	Humegon	Organon
hMG	75 IU	75 IU	Menegon, Reprexon	Ferring
hMG	75 IU	75 IU	Merional	IBSA
hMG	75 IU	75 IU	Pergonal	Serono
hMG	75 IU	35 IU	Pergogoon	Serono
hMG	75 IU	35 IU	Normegon	Organon
HP hMG	75 IU	75 IU	Menapur, Maropur	Ferring
pFSH	75 IU	<1 IU	Metrodin	Serono
HP FSH	75 IU	<1 IU	Fortimon	IBSA
HP FSH	75 IU	<0.1 IU	Metrodin HP, Fortinax	Serono
Recombinant				
r-hFSH follitropin- α	75-150 IU	0	Gonal F	Serono
r-hFSH follitropin- β	50-100 IU	0	Puragon, Follistim	Organon
r-hLH	0	75 IU	LHadi, Luveris	Serono

FISIOLOGI FOLIKULOGENESIS

Suatu proses folikulogenesis membutuhkan waktu lebih dari 220 hari dan dapat diklasifikasikan menjadi 3 fase berdasarkan stadium pertumbuhannya serta ketergantungannya pada gonadotropin, yaitu rekrutmen awal cadangan primordial folikel, pertumbuhan folikel preantral dan folikel antral dan selanjutnya rekrutmen siklik yang diikuti pemilihan folikel dominan. Pada ovarium wanita dewasa, proses folikulogenesis diawali saat folikel primordial keluar dari tempat penyimpanannya (rekrutmen awal). Sekitar 1000 folikel primordial tumbuh setiap bulan, sebagian besar mengalami atresia melalui proses apoptosis (Verberg, 2009).

Setelah melalui proses rekrutmen awal, folikel tumbuh membesar akibat proliferasi dan diferensiasi sel granulosa dan peningkatan ukuran oosit. Selama pertumbuhan folikel preantral, sel granulosa mengekspresikan reseptor FSH. Pada fase ini pertumbuhan folikel tidak tergantung pada gonadotropin, tetapi adanya FSH akan menstimulasi pertumbuhannya.



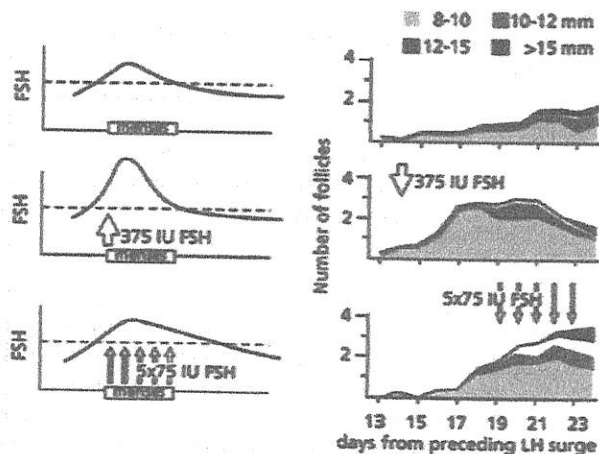
Gambar 2. Sejarah kehidupan folikel ovarium (Verberg, 2009)

Kebalikan dari stadium awal pertumbuhan folikel, maka pertumbuhan folikel antral memerlukan adanya gonadotropin. FSH berperan untuk menyelamatkan folikel dari atresia, hanya folikel dengan diameter 2-5 mm pada saat kadar FSH sudah melampaui batas transisi luteo-folikular yang dapat maju ke stadium berikutnya. Jumlah folikel yang tersedia untuk rekrutmen siklik dipengaruhi oleh usia, jumlahnya sekitar 11 folikel per ovarium (Verberg, 2009).

Kadar FSH yang rendah pada fase luteal selanjutnya akan meningkat beberapa hari sebelum haid, kadarnya melewati kadar transisi antara luteal-folikular sehingga dapat menstimulasi rekrutmen folikel. Pada awal siklus, FSH akan menstimulasi sistem aromatisasi di sel granulosa yang merubah androgen menjadi estrogen. Sedangkan LH pada sel theca akan menstimulasi sel theca untuk memproduksi androgen yang selanjutnya ditransfer ke sel granulosa untuk dirubah oleh enzim P450 aromatase menjadi estrogen (*two cells two gonadotropin model*). Kadar FSH akan tetap plateau pada awal fase folikuler dan selanjutnya menurun pada fase pertengahan sampai akhir fase folikuler akibat adanya umpan balik

negatif dari inhibin dan hormon steroid ovarium. Pada fase folikuler, FSH bersama estrogen akan menstimulasi pembentukan reseptor LH di sel granulosa, sehingga meskipun kadar FSH menurun, folikel dominan terus tumbuh akibat peningkatan kepekaannya terhadap FSH dan LH. Pada akhir pertumbuhan folikel antral (diameter 10 mm) sel granulosa menjadi peka terhadap stimulasi LH, sehingga proses aromatisasi di sel granulosa tetap terjadi. Jika pertumbuhan folikel hanya tergantung pada FSH maka folikulogenesis akan terhenti saat kadar FSH turun (pertengahan-akhir fase folikuler), tetapi adanya LH dan reseptornya di sel granulosa memungkinkan sistem aromatisasi tetap berjalan sehingga folikulogenesis tetap berlanjut. Sehingga dapat dikatakan bahwa proses rekrutmen dan seleksi folikel menjadi folikel dominan memerlukan peran FSH, LH serta reseptor LH di sel granulosa (Filicori, 2001).

Semua folikel memiliki kapasitas untuk berkembang menjadi folikel dominan memiliki ambang rangsang terhadap FSH. Pada dasarnya perkembangan folikel hanya akan terjadi bila kadar FSH melampaui ambang batas rangsangannya. Dalam siklus spontan hanya folikel yang memiliki ambang batas rangsang FSH terendah akan berkembang dan terseleksi menjadi folikel dominan. Konsep "jendela FSH" menekankan pentingnya peningkatan kadar FSH diatas nilai ambang batas yang bersifat sementara untuk mendapatkan satu folikel dominan. Pada stimulasi ovarium dengan gonadotropin akan memperlebar "jendela FSH" sehingga akan meningkatkan jumlah folikel antral yang diselamatkan dari atresia. Karena itu dapat terjadi ovulasi multipel pada pasien yang mendapatkan obat-obatan golongan ini (Verberg, 2009).



Gambar 3. Jendela FSH diperlambakan dengan pemberian gonadotropin eksogen (kiri) menyebabkan jumlah folikel yang tumbuh lebih banyak (kanan). Gambar paling atas: siklus natural dengan satu folikel dominan (Verberg, 2009).

INDIKASI PEMAKAIAN GONADOTROPIN

Gonadotropin eksogen dapat dipakai untuk tujuan induksi ovulasi maupun stimulasi ovarium. Sebagai sediaan untuk induksi ovulasi, maka gonadotropin eksogen diindikasikan pada:

1. Hipogonadotropik-hipogonadisme

Pada wanita dengan hipogonadotropik-hipogonadisme (WHO kelas I) konsentrasi kadar FSH dan LH normal atau rendah. Penyebab gangguan ovulasi WHO kelas I ini antara lain karena gangguan sekresi GnRH endogen baik kongenital maupun yang didapat seperti anorexia nervosa, stress emosi yang berat, latihan fisik jangka panjang yang berat. Selain itu hiperprolaktinemia juga dapat menyebabkan gangguan ovulasi WHO kelas I ini (ASRM, 2008).

Sediaan gonadotropin yang tepat untuk penderita ini sebaiknya mengandung FSH dan LH (hMG), karena kadar LH endogen juga rendah sedangkan folikulogenesis juga memerlukan LH (Speroff, 2011)

2. Sindroma ovarium polikistik (SOPK) yang resisten dengan Kломifen Sitrat

Wanita dengan gangguan ovulasi akibat SOPK (WHO kelas 2) mempunyai kadar FSH yang normal atau rendah, sedangkan kadar LH relatif tinggi. Wanita dengan SOPK respon dengan pemberian gonadotropin dosis rendah, hal ini disebabkan karena cadangan folikel antral yang banyak pada wanita SOPK (ASRM, 2008)

3. Infertilitas tanpa penyebab yang jelas

Pemberian gonadotropin eksogen dapat juga untuk wanita infertilitas tanpa penyebab. Pada wanita ini pemberian gonadotropin untuk

superovulasi yang diikuti dengan tindakan inseminasi.

TERAPI DENGAN SEDIAAN GONADOTROPIN

Dosis dan lama pemberian gonadotropin bervariasi untuk tiap individu, orang yang peka terhadap gonadotropin hanya membutuhkan dosis rendah gonadotropin (75-150 IU) sebaliknya orang yang berbeda dapat membutuhkan dosis tinggi (300-450 IU). Pemberian dosis gonadotropin juga harus memperhatikan tujuan terapi, apakah untuk induksi ovulasi atau stimulasi ovarium. Keamanan dan efektifitas obat induksi ovulasi tergantung pada pengalaman dan keputusan klinik dari klinisi (Speroff, 2011).

1. *Step-up treatment regiment*

Pada wanita gangguan ovulasi WHO kelas I dan pada kasus gangguan ovulasi WHO kelas II yang resisten Kломifen sitrat, induksi ovulasi dimulai pada hari ke tiga siklus haid dengan gonadotropin dosis rendah (75 IU/hari) untuk mencapai ambang batas kadar gonadotropin untuk pertumbuhan folikel. Setelah pemberian selama 4-7 hari dilakukan evaluasi kadar estradiol dengan atau tanpa pemeriksaan ultrasonography untuk menentukan respon ovarium. Dosis gonadotropin dapat dinaikkan atau tetap tergantung pada hasil evaluasi. Ketika kadar estradiol meningkat dilakukan monitoring ultrasonography untuk mengetahui jumlah dan ukuran folikel yang berkembang. Pada saat diameter folikel mencapai 16-18 mm, diberikan hCG untuk memicu ovulasi (Speroff, 2011).

Pada wanita yang resisten kломifen sitrat juga bisa diberikan kombinasi kломifen sitrat dan gonadotropin. Kломifen sitrat 50-100 mg/hari diberikan hari ketiga selama 5 hari dilanjutkan dengan pemberian gonadotropin dosis rendah (75 IU/hari) saat hari

terakhir pemberian kломifen sitrat atau satu hari berikutnya. Pada beberapa kasus angka kehamilan dengan kombinasi kломifen sitrat dan gonadotropin memberikan hasil yang sama dengan pemberian gonadotropin saja (Speroff, 2011)

2. *Low-slow treatment regiment*

Pada wanita sindroma ovarium polikistik memerlukan dosis rendah gonadotropin untuk menghindari resiko kehamilan ganda dan hiperstimulasi ovarium, karena pada wanita tersebut mempunyai folikel antral yang banyak dan peka terhadap pemberian gonadotropin. Gonadotropin dimulai dengan dosis 37,5-75 IU/hari selama 7-12 hari atau bisa lebih lama lagi. Terkadang diperlukan obat lain seperti metformin pada wanita dengan resistensi insulin untuk meningkatkan keberhasilan induksi (Speroff, 2011).

Pada wanita sindroma ovarium polikistik dapat juga diberikan dosis gonadotropin 37,5-75 IU/hari dan dapat dinaikkan setelah pemberian 7 hari atau lebih jika tidak didapatkan folikel dengan diameter > 10 mm (ASRM, 2008)

3. *Step-down treatment regiment*

Dirancang menyerupai pola kadar FSH pada siklus ovulasi normal. Dosis awal diberikan gonadotropin dosis tinggi 150-225 IU/hari dan diturunkan secara bertahap untuk mempertahankan pertumbuhan folikel. Terapi dengan step-down ini hanya bisa dikerjakan jika telah diketahui kadar dosis gonadotropin yang diperlukan untuk mencapai nilai ambang respon ovarium pada siklus sebelumnya (Speroff, 2011).

4. *Stimulasi Gonadotropin pada inseminasi intra uterin*

Pemberian gonadotropin untuk stimulasi ovarium pada inseminasi intra uterin dapat diberikan mulai hari ke 3 siklus haid selama 5 hari dengan dosis 150 IU, pada hari kedelapan dilakukan evaluasi dengan ultrasonography atau pengukuran kadar estradiol (Roy Homburg, 2005).

Goverde melakukan stimulasi ovarium untuk inseminasi intra uterine dengan pemberian gonadotropin dosis rendah yang dimulai sejak awal siklus dengan dosis 75 IU/hari. Injeksi hCG diberikan jika didapatkan lebih dari 3 folikel dengan diameter 17 mm atau 6 folikel dengan diameter > 13 mm. Tetapi jika hanya menghendaki satu folikel ovulasi maka dosis gonadotropin diberikan mulai hari kedua siklus haid sebesar 37,5 IU/hari (Goverde, 2000).

Pada studi metaanalisis 6 studi dengan jumlah sampel 456 pasangan infertil yang dilakukan inseminasi

didapatkan hasil bahwa kejadian kehamilan tidak berbeda bermakna antara kelompok yang mendapat gonadotropin dengan kelompok yang mendapat kломifen sitrat (ESHRE, 2012).

Tabel 2. Kejadian kehamilan pada inseminasi intra uterin antara kelompok gonadotropin dan kломifen sitrat

Study name	Statistics for each study			Pregnant/Total	Risk difference and 95% CI
	Risk difference	Lower limit	Upper limit		
Delacath et al, 1994	0.100	0.000	0.200	1200	480
Carbone et al, 2007	-0.044	-0.160	0.132	1787	1071
Goodland et al, 2000	-0.100	-0.200	0.001	320	620
Kawaf, 1995	0.000	-0.000	0.201	420	220
Karabam et al, 1990	0.141	-0.000	0.282	310	117
Karabam et al, 1990	0.002	-0.002	0.247	840	404
Total	0.057	-0.040	0.150	47220	20227

5. Regimen LH untuk induksi ovulasi

Pemberian recombinan LH terutama pada wanita gangguan ovulasi kelas I (hipogonadotropin-hipogonadism). Prinsip pemberian rLH dengan melihat sistem dua sel dua gonadotropin. Pada fase folikuler FSH akan membentuk reseptor FSH di sel granulosa, membentuk reseptor LH di sel teka, meningkatkan ekspresi enzim aromatase serta membantu proliferasi sel granulosa. Hormon LH akan berikatan dengan reseptornya di sel teka dan mengubah kolesterol menjadi androgen. Selanjutnya androgen di sel teka akan berdifusi ke dalam sel granulosa dan diubah menjadi estradiol oleh enzim aromatase. Tingginya hormon FSH akan semakin membantu proliferasi sel granulosa dan meningkatkan produksi estradiol intra folikuler yang selanjutnya akan meningkatkan ekspresi enzim aromatase. Pada pertengahan-akhir fase folikuler adanya LH dan reseptornya di sel granulosa memungkinkan sistem aromatisasi tetap berjalan sehingga folikulogenesis tetap berlanjut (Speroff, 2011)

Kadar LH di sirkulasi diperlukan untuk sintesa hormon steroid yang menentukan kapan terjadinya ovulasi dan mempertahankan corpus luteum pada awal kehamilan. Wanita gangguan ovulasi kelas I mempunyai kadar LH < 1 IU/L, jauh dibawah kadar LH normal yang diperlukan untuk biosintesa estrogen, maturasi oosit dan fertilisasi oosit (Burgues, 2001).

MONITORING TERAPI GONADOTROPIN

Untuk mendapatkan ovulasi dengan resiko minimal terjadinya sindroma ovarium hiperstimulasi, kehamilan ganda maka pada pemberian gonadotropin dilakukan evaluasi kadar estradiol serum dan pemeriksaan transvaginal ultrasonography.

1. Kadar estradiol serum

Untuk mendapatkan gambaran respon ovarium terhadap stimulasi gonadotropin yang diberikan, maka pemberian gonadotropin diberikan pada jam 5 - 8 malam dan dilakukan pengukuran kadar estradiol pada pagi hari. Secara umum diameter folikel kurang dari 10 mm hanya mensekresi sedikit kadar estradiol, sedangkan folikel yang matur (18 mm) mensekresi 200 pg estradiol per folikel matur. Kadar estradiol akan meningkat 2 kali lipat setiap 2-3 hari. Perlu dipertimbangkan peningkatan dosis gonadotropin jika kadar estradiol tidak meningkat 2 kali lipat dalam waktu 2-3 hari (Speroff, 2011).

Penentuan kadar estradiol ini dipakai untuk menentukan kapan pemberian hCG. Tidak ada beda sekresi kadar estradiol dari folikel dengan ukuran 14 mm atau yang lebih kecil dan juga tidak ada beda sekresi estradiol untuk folikel dengan diameter lebih dari 17 mm. Perkiraan kadar estradiol dapat dihitung dengan rumus berikut:

$$E2 = 291 \text{ pg/ml} + 180 (x) + 64 (y) + 18.7 (z)$$

x = jumlah folikel dengan diameter > 17 mm
 y = jumlah folikel dengan diameter 15-16 mm
 z = jumlah folikel dengan diameter 14 mm

2. Ultrasonography

Ultrasonography ovarium bertujuan untuk mengetahui jumlah dan ukuran folikel yang disesuaikan dengan kadar estradiol. Pada siklus ovulasi normal, evaluasi jumlah folikel antral dapat dikerjakan pada hari ke 5-7 dihitung dari hari pertama haid sedangkan folikel dominan tampak pada hari ke 8-12. Pertumbuhan folikel dominan selanjutnya mencapai 1-3 mm perhari dan pada saat terjadi lonjakan LH diameter folikel yang matur mencapai 20-24 mm. Pada pemberian

gonadotropin, folikel dominan menunjukkan pertumbuhan yang sama dengan siklus ovulasi normal tetapi dalam jumlah lebih banyak dan ukuran yang bervariasi. Dengan evaluasi ultrasonography setelah pemberian hCG diketahui bahwa ovulasi terkadang dapat terjadi pada folikel dengan diameter 14 mm atau kurang, 40% pada folikel dengan diameter 15-16 mm, 70% pada folikel dengan diameter 17-18 mm dan 80% dengan diameter 19-20 mm. Jika dicurigai ada resiko ovulasi multipel sedangkan tujuan pemberian gonadotropin hanya untuk ovulasi tunggal, maka sebaiknya tidak diberikan hCG (Speroff, 2011).

Sebelum melakukan stimulasi dengan gonadotropin, sebaiknya dilakukan evaluasi dengan ultrasonography pada hari ke 1-3 dari haid pertama untuk mendeteksi adanya residual kista. Adanya residual kista akan mengganggu interpretasi pertumbuhan folikel serta meningkatkan kegagalan stimulasi (Sperof, 2011).

Ultrasonography juga dipakai untuk evaluasi ketebalan endometrium. Ketebalan endometrium berkorelasi dengan kadar estradiol. Disebutkan jika tebal endometrium kurang dari 7 mm saat pemberian hCG maka kemungkinan kehamilannya kecil (Sperof, 2011).

RESIKOTERAPI GONADOTROPIN

1. Kehamilan kembar

Angka kejadian kehamilan kembar dua dengan pemberian gonadotropin sekitar 70% pada tahun 2004, sedangkan kejadian kembar tiga atau empat sekitar 21% pada tahun 2006. Resiko kehamilan kembar berkaitan dengan kadar estradiol yang tinggi, jumlah folikel yang berkembang

dan usia wanita yang masih muda, tetapi tidak berkaitan dengan jumlah folikel preovulasi (Speroff, 2011).

2. Reduksi kehamilan kembar

Pada beberapa kasus dilakukan pengurangan jumlah fetus dilakukan mengingat resiko persalinan prematur dan morbiditas dan mortalitas neonatal dan disabiliti jangka panjang yang ditimbulkan. Reduksi jumlah fetus dilakukan dengan tuntunan ultrasonography antara minggu 11-14 usia kehamilan (Speroff, 2011).

3. Sindroma hiperstimulasi ovarium

Faktor resiko terjadinya hiperstimulasi ovarium antara lain usia muda (kurang dari 30 tahun), berat badan rendah, sindroma ovarium polikistik, dosis gonadotropin yang tinggi serta adanya riwayat hiperstimulasi sebelumnya. Resiko hiperstimulasi ovarium meningkat dengan meningkatnya kadar estradiol, jumlah folikel yang berkembang dan pemberian hCG untuk suport fase luteal setelah ovulasi (Speroff, 2011). Waspada terjadinya sindroma ovarium hiperstimulasi jika terdapat 5-6 folikel dengan diameter > 9 mm pada inseminasi intra uterin dan > 30 folikel pada fertilisasi invitro. Selain itu kadar estradiol > 1500 pg/ml pada inseminasi intra uterin atau kadar estradiol > 3000 pg/ml pada fertilisasi invitro juga harus diwaspadai resiko sindroma hiperstimulasi ovarium (Roy Homburg, 2005).

Sindroma hiperstimulasi ovarium dapat diklasifikasikan menjadi ringan, sedang, berat dan kritis.

Tabel 3. Klasifikasi sindroma hiperstimulasi ovarium (Roy Homburg, 2005)

Ringan
Pembesaran abdomen dan rasa tidak nyaman di abdomen
Ovarium membesar lebih dari 8 cm
Sedang
Kriteria ringan plus:
Nausea, vomiting atau diare
Adanya ascites pada pemeriksaan ultrasonography
Pembesaran ovarium > 12 cm
Berat
Kriteria sedang plus:
Oliguria (produksi urin < 500 cc/24 jam)
Serum kreatinin 1.0 -1.5 mg/dl
Hematokrit > 45%, leukositosis > 15.000/ml
Deteksi ascites secara klinis tanpa efusi pleura
Kritis
Ascites dengan efusi pleura atau efusi pericardial
Hematokrit > 55%, leukositosis > 25.000/ml
Oliguria dengan serum kreatinin >1.5 ml/dl
Gagal ginjal, gangguan hepar
Tromboemboli

4. Kanker ovarium

Obat induksi ovulasi diduga dapat meningkatkan resiko kanker ovarium. Insiden ratio kejadian kanker ovarium jenis invasive epithelium 1.5 % (95% CI) dibandingkan populasi umum dan 3.3 (95% CI) untuk tumor ovarium borderline. Kanker epitel ovarium diduga terjadi karena ovulasi berulang akibat stimulasi ovarium serta adanya paparan menetap gonadotropin endogen maupun eksogen bersamaan dengan kadar estradiol yang tinggi diduga bersifat karsinogenik (Mahdavi, 2006).

Tabel 4. Cohort study resiko kanker ovarium dengan obat induksi ovulasi (Mahdavi, 2006)

Author	Median age at end of follow-up (y)	Mean length of follow-up (y)	Total cohort size (no. of ovarian cancer)	RR (95% CI): comparison with general population	RR (95% CI): drug use vs. no use	Confounding control
Reisinger et al. (5)	41.8	11.8	3,887 (11)	No drug: 1.4 (0.2-8.8) Clomiphene: 3.1 (1.4-6.8) hMG: 5.8 (3.1-10.8) hCG: 2.3 (0.8-6.8) No RR: 1.2 (0.2-6.8)	Clomiphene: 2.5 (0.5-11.4) >12 cycles: 11.1 (1.5-82.2) hCG: 1.0 (0.2-4.5)	Parity, oral contraceptive, weight, cause of infertility
Wain et al. (6)	39	7	23,888 (12)	OR: 0.9 (0.4-1.9) No drug: 1.0 (0.2-5.5)		Cause of infertility
Adami et al. (8)	50	21.4	2,495 (12)	Clomiphene: 2.7 (0.2-5.2) No drug: 1.35 (0.23-7.48)		Not indicated
Potter et al. (9)	44.8	17.0	1,187 (2)	Treatment: 0.99 (0.21-3.26) No drug: 1.7 (0.2-6.5)	Treatment: 0.5 (0.02-7.48)	Not indicated
Dough et al. (10)	48	15.5	5,508 (6)	Treatment: 0.5 (0.2-2.2) No drug: 2.1 (1.4-3.5) Clomiphene: 1.8 (1.0-3.0) hMG: 2.3 (0.7-8.3)	Treatment: 0.8 (0.1-3.0)	Parity
Ersson et al. (11)	47	19.4	12,183 (8)	Clomiphene: 0.8 (0.4-1.5) hMG: 1.1 (0.4-2.8)	Clomiphene: 0.8 (0.4-1.5) hMG: 1.1 (0.4-2.8)	Oral contraceptive, family history, parity

Statistical induction of ovulation and ovarian cancer. Fertil Steril 2006.

REFERENSI

- Santbrink Ev, Eijkemans M, Laven J, Fauser B. Patient-tailored conventional ovulation induction algorithms in anovulatory. Trends in endocrin and metabolism. 2005;16:381-89.
- Induction of ovulation. In: Speroff, Glasse, editors. Clinical reproductive and endocrinology; 2011.
- RCOG. Recombinant gonadotropins. British journal of Obstetrics and Gynecology, 1999; 106: 188-196
- Verberg MFG, Macklon NS, Nargund G, et al. Mild ovarian stimulation for IVF. Human Reproduction Update, 2009; 15; 13-29.
- Fillicory M, Cognigni GE. Roles and novel regimens of lutenizing hormone and follicle stimulating hormone in ovulation induction. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001; 86: 1437-41.
- The Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Use of exogenous gonadotropins in anovulatory women: a technical bulletin. Fertility and Sterility, 2008; 90: S7-12.
- Roy Homburg. Controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination. In: Ovulation induction and controlled ovarian stimulation: practical guide. Taylor and Francis. 2005.
- The ESHRE Capri Workshop group. Intrauterine insemination. Human Reproduction Update, 2009; 15; 265-77.
- Goverde AJ, McDonnell, Vermeiden JPW, et al. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic and male subfertility: a randomized trial and cost-effectiveness analysis. Lancet, 2005; 335: 13-18.
- Burgues S. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicenter study in Spain. Human Reproduction Update, 2001; 16; 2525-32.
- Mahdavi A. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of literature. Fertility and Sterility, 2006; 85:819-26.

Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan Bidang Fertilitas & Endokrinologi Reproduksi (PKB-FER)
Penatalaksanaan Infertilitas Praktis & Terkini
 (Pada Praktek Kesehatan Berbasis Bukti Klinis)