



KONAS **HIFERI VII** 2017

Kongres Nasional Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia

**Increasing The Equity of
Services in Reproductive
Endocrinology Problems**

BUKU PROSIDING

Pekanbaru, 19-21 Februari 2017





©2017 Media Aesculapius FKUI
"Buku Prosiding Konas HIFERI VII"

Cover
Robby Hertanto

Tata Letak Cetak
Robby Hertanto
Bagus Radityo Amien
Dewi Anggraeni
Skolastika Mitzy

Direksi
Rahma Maulidina Sari

Penerbit
Media Aesculapius FKUI

ISBN
978-602-61056-0-8



Diagnosis Sindroma Ovarium Polikistik pada remaja

Sri Ratna Dwiningsih

Dept. Obstetri & Ginekologi FK Unair-RSUD Dr. Soetomo

Pendahuluan

Sindroma ovarium polikistik (SOPK) merupakan salah satu kelainan endokrin yang banyak dijumpai pada wanita usia reproduksi (prevalensi 4%-10%) dan ditandai dengan hiperandrogen baik secara klinis maupun biokimia, disfungsi ovulasi serta gambaran polikistik ovarium. Diagnosis SOPK memberikan dampak jangka panjang, antara lain meningkatkan risiko infertilitas, hiperplasi/kanker endometrium, sindroma metabolik, diabetes tipe 2 serta penyakit kardiovaskuler. Definisi SOPK sendiri telah seringkali mengalami perubahan, dan sampai saat ini terdapat 3 konsensus internasional sejak tahun 1990 sampai 2006.

Kriteria diagnosis SOPK

US NIH (1990)	Kriteria Rotterdam (2003)	Androgen Excess Societi (AES)2006
Oligo-ovulation	Oligo atau anovulasi	Hiperandrogen secara klinis dan biokimia
Hiperandrogen secara klinis dan biokimia	Hiperandrogen secara klinis dan biokimia	Disfungsi ovulasi: oligoanovulasi dan/atau gambaran ovarium polikistik pada USG
	Gambaran ovarium polikistik pada USG	
Harus memenuhi 2 kriteria diatas	Harus memenuhi 2 dari 3 kriteria	Harus memenuhi 2 kriteria diatas

Kriteria Rotterdam direkomendasikan untuk diagnosis SOPK pada wanita dewasa, sedangkan kriteria diagnosis SOPK untuk remaja, wanita perimenopause dan postmenopause masih belum ada.

Kriteria AES 2006 banyak dipakai untuk mendiagnosis SOPK pada remaja wanita, tetapi masih memerlukan pertimbangan sebagai berikut:

- Anovulasi sering kali muncul pada 2 tahun pertama setelah menarche (fisiologi anovulasi)
- Gambaran ovarium multifolikuler normal didapatkan pada remaja
- Gambaran ovarium sulit didapat dengan pemeriksaan USG abdomen terutama pada remaja wanita yang obese, sedangkan transvagina sonografi tidak bisa dikerjakan
- Menentukan batasan hiperandrogen secara biokimiawi juga bukan masalah yang mudah sebab

terdapat fluktuasi kadar normal androgen saat pubertas. Pada remaja wanita juga seringkali didapatkan jerawat dan hirsutisme ringan, dan kejadian obesitas yang juga lebih sering dijumpai.

Meskipun diagnosis SOPK pada remaja wanita merupakan tantangan, tetapi dengan gambaran klinis dan prosedur diagnosis yang tepat seharusnya dapat dipakai untuk mengidentifikasi remaja SOPK sehingga mendapatkan konseling dan terapi yang tepat.

Gambaran klinis dan diagnosis SOPK

Ada beberapa faktor predisposisi untuk SOPK seperti yang tercantum dalam tabel berikut.

Tabel 1. Faktor predisposisi SOPK

1. Paparan androgen saat prenatal <ul style="list-style-type: none">• Penanganan maternal Congenital Adrenal Hiperplasi yang kurang• Ibu dengan SOPK• Tumor yang mensekresi androgen
2. Bayi dengan berat badan lahir rendah
3. Prematur <i>adrenarche</i>
4. Epilepsi dan obat anti epilepsi (missal: Valproat)
5. Onset DM tipe 1 sebelum menarche
6. Obesitas dengan atau tanpa resistensi insulin
7. Riwayat keluarga dengan SOPK

Menurut Sultan dan Paris, 2006 bahwa SOPK pada remaja ditegakkan jika didapatkan 4 dari kriteria berikut:

1. Hiperandrogen secara klinis: didapatkan jerawat dan hirsutime derajat berat dan persisten
2. Hiperandrogen biokimiawi: kadartestosteron serum > 50 ng/L dan rasio LH/FSH > 2
3. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang ditandai dengan acanthosis nigricans, adiposity viscera dan gangguan intoleransi glukosa.
4. Oligomenorea yang menetap selama 2 tahun setelah menarche.
5. Gambaran morfologi polikistik ovarium pada USG



Diagnosis SOPK pada remaja berdasarkan konsensus *Pediatric Endocrine Society* seperti tampak pada tabel berikut.

Tabel 2. Kriteria diagnosis SOPK pada remaja

Jika didapatkan kombinasi:

1. Perdarahan uterus abnormal
 - Abnormal menurut usia atau usia ginekologi
 - Keluhan menetap selama 1-2 tahun
2. Didapatkan hiperandrogenemia
 - Hasil laboratorium dengan peningkatan kadar testosteron diatas kadar testosteron normal wanita dewasa merupakan bukti terbaik
 - Didapatkan hirsutisme derajat sedang-berat merupakan bukti klinis hiperandrogen
 - Adanya inflamasi acne vulgaris derajat sedang-berat merupakan indikasi dilakukan pemeriksaan adanya hiperandrogenemia

Diagnosis hiperandrogen

Belum ada konsensus untuk kriteria klinis diagnosis hiperandrogen pada remaja. Diagnosis hiperandrogen pada remaja wanita jika didapatkan pertumbuhan rambut yang berlebihan dengan pola laki-laki (hirsutisme), acne vulgaris inflamasi dengan derajat sedang-berat dan menstruasi yang tidak teratur. Acne dan *seborrhea* sering dijumpai pada remaja sedangkan *alopecia* jarang. Hirsutisme merupakan gejala klinis hiperandrogen yang paling utama. Hirsutisme berbeda dengan *hypertrichosis* (pertumbuhan rambut berkelebihan yang tidak mengikuti pola seksual). *Hypertrichosis* tidak disebabkan karena kelebihan androgen tetapi lebih dipengaruhi oleh etnik atau keturunan, malnutrisi atau pemakaian obat tertentu seperti *phenytoin* atau *cyclosporin*. Evaluasi hirsutisme berdasarkan skala Ferriman-Gallwey. Hirsutisme ringan jika skor Ferriman-Gallwey 6-8, hirsutisme berat: 8-15 dan jika skor > 15 disebut overt hirsutisme. Derajat keparahan hirsutisme tidak berkorelasi dengan konsentrasi androgen di sirkulasi.

Rekomendasi: Hirsutisme sedang-berat merupakan bukti klinis hiperandrogenemia (level B)

Diagnosis hiperandrogenemia pada wanita SOPK berdasarkan bukti adanya peningkatan androgen serum yang lebih tinggi dari normal. Testosteron merupakan androgen terbanyak di sirkulasi. Pengukuran total dan/atau testosteron bebas direkomendasikan untuk menentukan hiperandrogenemia. Tetapi menentukan konsentrasitotal atau testosteron bebas sampai saat ini masih merupakan permasalahan, ada beberapa faktor biologi yang mempengaruhi konsentrasi testosteron, antara lain: ritme diurnal, fase siklus menstruasi, tahapan pubertas serta konsentrasi *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). Konsentrasi testosteron bebas yang dapat dipercaya bisa dihitung dari total testosteron dan fraksi testosteron yang tidak diikat SHBG (testosteron bebas = total testosteron x persen testosteron bebas). Persen testosteron bebas didapat dari konsentrasi

SHBG atau menentukan persen testosteron bebas melalui dialisis). Sesaat setelah remaja konsentrasi testosteron remaja hampir sama dengan dewasa sehingga diagnosis hiperandrogenemia pada remaja jika kadar testosteron lebih tinggi dari batasan normal testosteron dewasa. Belum ada *cutoff* konsentrasi testosteron yang dapat dipakai untuk populasi secara luas. Pada beberapa laboratorium dipakai konsentrasi testosteron total > 55 ng/dL dan testosteron bebas >9 pg/mL dipakai sebagai batasan hiperandrogenemia. Tetapi peningkatan kadar androgen diatas normal saja tidak bisa dipakai sebagai tanda adanya hiperandrogenisme pada remaja dengan gejala anovulasi kecuali jika didapatkan hiperandrogenemia dan anovulasi yang menetap. Jika didapatkan *acne vulgaris* inflamasi derajat sedang-berat merupakan indikasi untuk pemeriksaan hiperandrogenemia.

Rekomendasi:

- Hiperandrogenemia didiagnosis berdasarkan pemeriksaan testosteron (level A).
- Hiperandrogenisme dibuktikan dengan adanya peningkatan konsentrasi testosteron bebas dan atau testosteron total yang menetap pada remaja dengan gejala SOPK (level B).
- Peningkatan kadar androgen >2SD diatas rata-rata tidak bisa dipakai sebagai bukti adanya hiperandrogenisme pada asimtomatik remaja (level C).

Diagnosis oligo-anovulasi

Menstruasi yang tidak teratur merupakan gejala yang umum dijumpai pada 2 tahun pertama setelah menarche. Siklus yang teratur (21-45 hari) dijumpai pada 95% remaja setelah 3 tahun pasca menarche. Ada pula peneliti yang menyatakan bahwa siklus anovulasi pada remaja wanita dapat menetap sampai 5 tahun pertama setelah menarche. Hal ini menunjukkan bahwa maturasi aksis *hypothalamus-pituitary-ovarium* membutuhkan waktu sampai 5 tahun pasca menarche.

Menurut *Endocrine's Society*, oligomenorea yang menetap merupakan salah satu diagnosis SOPK. Tetapi batasan oligomenorea yang menetap ini masih belum pasti.

Siklus haid remaja setelah setahun pasca menarche berkisar 18.3 -83.1 hari. Dengan bertambahnya usia maka siklus haid wanita tidak lebih dari 45 hari sehingga jika didapatkan oligomenorea yang menetap (siklus haid > 45 hari), amenorea sekunder (tidak haid lebih dari 3 bulan atau 90 hari) atau amenorea primer dengan perkembangan pubertal yang sempurna sebaiknya diduga didapatkan kelebihan androgen.

Rekomendasi:

- Sebagian besar remaja mempunyai siklus haid 20-45 hari pada 2 tahun pertama pasca menarche. Jika siklus haid < 20 hari atau > 45 hari setelah 2 tahun atau lebih menunjukkan adanya oligomenorea (level B)
- Siklus haid >90 hari pada umumnya terjadi dalam setahun pertama pasca menarche. Jika didapatkan siklus haid >90 hari setelah setahun pasca menarche membutuhkan pemeriksaan lebih lanjut (level B).
- Remaja yang belum haid setelah usia 15 tahun atau 2-3 tahun setelah telarche membutuhkan



Diagnosis gambaran polikistik ovarium pada remaja

Gambaran polikistik ovarium pada dewasa menurut *Androgen Excess-PCOS taskforce* jika didapatkan > 24 folikel per ovarium dengan pemeriksaan transvaginal sonografi. Sedangkan pada multifoliker jika didapatkan minimal 26 folikel/ovarium dengan ukuran folikel 4-10 mm yang menyebar keseluruhan ovarium tanpa disertai peningkatan jaringan stroma.

Volume ovarium mulai membesar saat pubertas dan mencapai volume yang maksimal setelahnya (antara menarche dan usia 16 tahun) dan menetap atau sedikit menurun beberapa tahun setelahnya. Jumlah folikel dan ukurannya juga meningkat saat pubertas. Untuk mengevaluasi gambaran polikistik ovarium pada remaja sebagian peneliti menyarankan pemakaian MRI atau pemeriksaan dengan Doppler, ada juga yang menyebutkan polikistik ovarium jika volume ovarium 10 cm^3 pada pemeriksaan dengan USG abdomen, karena tidak mungkin untuk menghitung jumlah folikel dengan metode tersebut.

Rekomendasi:

- Belum ada kriteria untuk mendiagnosis gambaran ovarium polikistik pada remaja. Volume ovarium $>12 \text{ cm}^3$ dianggap mengalami pembesaran. Menghitung jumlah folikel tidak dapat dipakai untuk mendiagnosis gambaran ovarium polikistik pada remaja (level B).
- Pada remaja dengan siklus haid teratur dan tidak didapatkan hiperandrogenisme, adanya gambaran polikistik ovarium tidak dapat dipakai untuk mendiagnosis SOPK (level B).

Pemeriksaan Anti Mullerian Hormone (AMH) untuk diagnosis SOPK remaja:

AMH diproduksi oleh sel granulosa selama fase awal folikuler. Konsentrasi AMH menggambarkan jumlah folikel-antral dan seringkali konsentrasinya meningkat pada penderita SOPK dewasa. Penelitian yang ada belum memberikan hasil yang konsisten hubungan antara AMH dan SOPK pada remaja. Sopher dkk pada penelitiannya menyebutkan bahwa AMH dapat dipakai sebagai indikator SOPK hanya pada remaja yang tidak obese. Kadar AMH SOPK pada remaja lebih tinggi daripada kontrol dan berkorelasi dengan kadar androgen, gambaran polikistik ovarium serta ukuran ovarium. Nilai AMH $>3.4 \text{ ng/mL}$ dipakai untuk membedakan kelompok SOPK dan kelompok normal.

Pemeriksaan diagnosis untuk menyingkirkan penyebab hiperandrogenemia dan amenorea

Diagnosis banding paling sering untuk SOPK remaja adalah non klasikal *Congenital Adrenal Hiperplasia (CAH)*. CAH yang paling banyak dijumpai adalah defisiensi 21 *hydroxylase* yang disebabkan mutasi gen CYP21A2.

Penyebab sekresi androgen lainnya adalah sindroma Cushing, sindroma McCune-Albright, mutasi

gen reseptor *glucocorticoid*, hiperprolaktinoma, tumor adrenal, tumor ovarium yang mensekresi androgen, disfungsi tiroid. Untuk menyingkirkan diagnosis banding tersebut diatas dapat melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium termasuk diantaranya pemeriksaan *17-hydroxyprogesteron (17-OHP)*, testosteron total, testosteron bebas, SHBG, *androstenedione*, dan DHEAS.

Rekomendasi:

- Melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dan laboratorium yang tepat dapat membedakan dengan penyakit akibat hiperandrogen lainnya (level A).

Peran resistensi insulin dan hiperinsulinemia untuk diagnosis SOPK remaja

Resistensi insulin dan hiperinsulinemia didapatkan pada penderita SOPK dewasa maupun remaja, kurus maupun obese. Tetapi pada kriteria diagnosis SOPK tidak ada yang menyebutkan resistensi/ hiperinsulinemia untuk diagnosis SOPK dewasa dan remaja (level B). Sehingga resistensi insulin dan hiperinsulinemia sebaiknya hanya dipakai untuk pemeriksaan dan terapi comorbiditas SOPK seperti DM tipe 2 (level B).

Risiko overdiagnosis SOPK remaja

Overdiagnosis SOPK pada remaja dapat mempengaruhi kualitas hidup remaja karena dapat memunculkan kecemasan kesuburannya di kemudian hari. Selain itu juga dapat menyebabkan terapi yang tidak perlu seperti pemakaian metformin dan kontrasepsi oral.

Ringkasan

1. Didapatkan tumpang tindih antara perkembangan pubertas dan gambaran klinis SOPK menyebabkan kerancuan untuk mendiagnosis SOPK pada remaja (level A)
2. Kelainan lainnya yang juga disertai irreguler menstruasi dan hiperandrogenisme harus disingkirkan untuk menegakkan diagnosis SOPK (level A)
3. Risiko SOPK jika didapatkan oligomenorea kurang dari 2 tahun disertai gambaran klinis hiperandrogen antara lain hirsutisme dan hiperandrogenemia biokimia. Pada remaja tersebut perlu dilakukan reevaluasi secara longitudinal (level C).
4. Meskipun belum ada diagnosis definitif dan terapi yang tepat untuk SOPK remaja, pemberian terapi dapat mengurangi gejala yang ada serta menurunkan risiko akibat SOPK di kemudian hari (level B).
5. Obesitas, resistensi insulin dan hiperinsulinemia tidak dapat dipakai untuk mendiagnosis SOPK remaja meskipun banyak didapatkan pada remaja dengan hiperandrogen (level A).



Referensi

1. Kandarakis ED. PCOS in adolescents. *Best Practice & Research Clinical Obstetric and Gynaecology* 2010; 24: 173-183.
2. National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (Final Report) 2012.
3. Orio F and Palomba S. New guideline for the diagnosis and treatment of PCOS. *Nat. Rev. Endocrinol* 2014; 10: 130-132.
4. Rosenfield RL. The diagnostic of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 2015; 136: 1154-1165.
5. Sopher AB, Grigoriev G, Laura D, Cameo T, Lerner JP, Chang RJ, McMahon DJ, Oberfield SE. Anti-Mullerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of Polycystic ovary syndrome in non obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2014; 27: 1175-1179.
6. Tharian K and Warner J. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatric and Child Health* 2015; 25: 319-324.
7. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, Pena A, Horikawa R, Lobo VG, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Rudaz CG, Lee PA. The diagnostic of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015; 83: 376-389.
8. Zadehmodarres S, Heidar Z, Razzaghi Z, Ebrahimi L, Soltanzadeh K, Abed F. Anti-Mullerian hormone level and polycystic ovary syndrome diagnosis 2015. *Iran J Reprod Med*; 13: 227-230.