



# 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**



189.pdf



190.pdf



191.pdf



192.pdf



193.pdf



©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 dan Tata Laksana Insufisiensi Ovarium Primer

Sri Ratna Dwiningsih

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

Insufisiensi Ovarium Primer (IOP) menggantikan istilah lama menopause premature atau kegagalan ovarium prematur (*Premature Ovarian Failure*) merupakan keadaan hipergonadotropik hipogonadisme pada wanita sebelum mencapai usia 40 tahun. Angka kejadian diperkirakan 1 dari 250 wanita usia <35 tahun dan 1 dari 100 wanita usia <40 tahun.

Gejala klasik IOP disebabkan karena defisiensi estrogen (*vaginal dryness, hot flashes*), menstruasi yang tidak teratur (oligomenorea atau amenorea), peningkatan gonadotropin serum, penurunan kadar estrogen serum, dan infertilitas. Wanita dengan IOP meningkatkan risiko penyakit kronis seperti penyakit kardiovaskuler, osteoporosis. Diagnosis dini dan penatalaksanaan yang tepat dapat mencegah efek samping akibat defisiensi estrogen. Tetapi adanya variasi etiologi dan gambaran klinis IOP berdampak pada penatalaksanaannya, belum ada terapi standar untuk penanganan IOP.

## Diagnosis IOP

Belum ada konsensus untuk menegakkan diagnosis IOP. Diagnosis IOP berdasarkan keluhan gangguan haid yang dipastikan dengan pemeriksaan laboratorium. Diagnosis IOP ditegakkan jika didapatkan haid yang tidak teratur minimal 3 bulan berurutan, kadar FSH yang tinggi dan estrogen yang rendah pada 2 kali pengukuran selang waktu 1 bulan. Kadar gonadotropin dikatakan tinggi jika FSH basal > 30-40 mIU/mL dan kadar estrogen rendah (hipoestrogen) jika kadarnya < 50 pg/mL. Pemeriksaan kadar prolaktin dan fungsi thyroid untuk menyingkirkan hiperprolaktinemia dan *hypothyroidisme*. Jika diagnosis sudah dikonfirmasi selanjutnya dilakukan pemeriksaan FMR1 *premutation*, antibodi adrenal: pemeriksaan *21-hydroxylase* (CYP21) dengan *immunoprecipitation* atau *indirect immunofluorescence* serta melakukan pemeriksaan ultrasonografi pelvis untuk mencari etiologi IOP.

Pemeriksaan *Anti Mullerian Hormone* (AMH) dan inhibin B untuk diagnosis IOP masih perlu evaluasi lanjutan. Dengan penelitian lebih lanjut, pemeriksaan *Anti Mullerian hormone* penting untuk menentukan cadangan ovarium terutama pada penderita sebelum dan setelah tindakan pembedahan pada ovarium, penderita kanker yang dilakukan kemoterapi atau penderita yang mempunyai risiko menderita IOP. Konsentrasi inhibin B bervariasi selama siklus haid, dan konsentrasi inhibin B tidak bisa dipakai untuk memprediksi respon stimulasi ovarium sehingga pemeriksaan ini tidak direkomendasikan.

Penanda cadangan ovarium seperti haid yang teratur, kadar estrogen serum, serta *antral follicular*



...ant dengan transvaginal sonografi... memberikan hasil yang sangat bervariasi dan tidak dapat memprediksi tingkat kesuburan yang akan datang atau produksi hormone reproduksi pada wanita yang mendapat terapi kanker.

Menurut *guideline* dari ESHRE jika seorang wanita didiagnosis IOP maka perlu dilakukan pemeriksaan lanjutan.

Test	Implications	
	Positive test	Negative test
Genetic/chromosomal		
Karyotyping (for diagnosis of Turner syndrome)	Refer to endocrinologist, cardiologist and geneticist	A second analysis of the karyotype in epithelial cells (in case of high clinical suspicion)
Test for Y-chromosomal material	Discuss gonadectomy with the patient	
Fra-X	Refer to geneticist	
Autosomal genetic testing <sup>a</sup>		
Antibodies <sup>b</sup>		
ACA/21OH antibodies	Refer to endocrinologist	Re-test in case of clinical signs or symptoms
TPO-Ab	Test TSH every year	

Fra-X, fragile X; TPO-Ab, thyroid antibodies; ACA, adrenocortical antibodies.

<sup>a</sup>Not at present indicated in women with POI, unless there is evidence suggesting a specific mutation (e.g. BPES).

<sup>b</sup>POI of unknown cause or if an immune disorder is suspected.

**Gambar 1.** Pemeriksaan diagnosis untuk wanita dengan diagnosis IOP (ESHRE Guideline, 2016)

### Penatalaksanaan IOP

Wanita yang didiagnosis IOP akan mengalami stress fisiologi, kecemasan, dan depresi yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal, selain itu mereka juga mengalami penurunan fungsi seksual dan kesehatan secara umum. Oleh karena itu, pendekatan multi disiplin dipakai untuk penatalaksanaan IOP, antara lain pemberian terapi medis, dukungan psikososial, terapi pencegahan untuk efek jangka panjang yang bisa timbul. Penatalaksanaan IOP sebaiknya juga memperhatikan etiologi IOP untuk menentukan terapi yang tepat.

Pada umumnya terapi IOP difokuskan pada 2 hal yaitu: penanganan dan pencegahan hipoestrogen dan penanganan untuk masalah infertilitasnya.

### Tatalaksana akibat hipoestrogen

Salah satu tujuan utama penanganan IOP adalah menggantikan hormone ovarium yang dihasilkan sebelum menopause. Tujuan pemberian terapi hormonal pada wanita IOP tidak hanya untuk menghilangkan keluhan akibat hipoestrogen tetapi juga untuk mencegah efek jangka panjang akibat hipoestrogen seperti osteoporosis dan penyakit kardiovaskuler sehingga dosis estrogen untuk wanita IOP lebih tinggi daripada dosis terapi estrogen pada wanita menopause. Jika IOP terjadi pada remaja yang belum mengalami pertumbuhan buah dada atau pertumbuhannya belum sempurna, pemberian dosis estrogen sebaiknya dimulai dan dinaikkan secara bertahap sebelum diberikan progesteron, sampai buah dada tumbuh sempurna untuk mencegah *tubular breast*. Untuk

penderita IOP yang belum mencapai pertumbuhan pubertas dan kematangan fungsi seksual sebaiknya dilakukan konsultasi ke dokter tumbuh kembang dan diberikan terapi hormonal.

Belum ada rekomendasi untuk pemilihan estrogen yang paling tepat untuk penderita IOP. Menurut guideline ESHRE 2016, 17- $\beta$  estradiol lebih banyak dipakai dibandingkan dengan *ethynil estradiol* atau *conjugated equine estrogen* (Rek C).

Age	Age-specific suggestions	Preparation/dose/comments
12–13 years	If no spontaneous development and FSH elevated, start low-dose estrogens	17 $\beta$ -estradiol (E2) Transdermal: 6.25 $\mu$ g/day <sup>3</sup> E2 via patch Oral micronized E2: 5 $\mu$ g/kg/day or 0.25 mg/day
12.5–15 years	Gradually increase E2 dose at 6–12 months interval over 2–3 years <sup>2</sup> to adult dose	Transdermal E2: 12.5, 25, 37.5, 50, 75, 100 $\mu$ g/day (Adult dose: 100–200 $\mu$ g/day) Oral E2: 5, 7.5, 10, 15 $\mu$ g/kg/day (Adult dose: 2–4 mg/day)
14–16 years	Begin cyclic progestogen after 2 years of estrogen or when breakthrough bleeding occurs	Oral micronized progesterone 100–200 mg/day or dydrogesterone 5–10 mg/day during 12–14 days of the month <sup>4</sup>

<sup>3</sup>The lowest dose commercially available E2 transdermal patches deliver 25 or 50  $\mu$ g/day; it is not established whether various means of dose fractionation (e.g. administering 1/8, 1/6, 1/4 patch overnight or daily or administering whole patches for 7–10 days per month) are equivalent.

<sup>2</sup>With concomitant GH therapy in Turner Syndrome, to achieve an optimal adult height the increase in E2 dose might be relatively slow; while in cases of late diagnosis and for those girls in whom growth is not a consideration, E2 may be started at somewhat higher doses and escalated more rapidly.

<sup>4</sup>For prolonged treatment progesterone, dydrogesterone or medroxyprogesterone are preferred to other progestogens because of their less negative effect on lipid metabolism and less androgenic effects (Lobo, 1997).

Gambar 2. Terapi pengganti estrogen pada remaja (Guideline ESHRE, 2016)

Belum banyak data tentang terapi IOP dengan androgen, terutama untuk efek pemberian jangka panjang (Rek C). Jika diberikan androgen untuk terapi IOP maka sebaiknya tidak lebih dari 24 bulan dan dilakukan evaluasi tiap 3-6 bulan (Rek GPP). Terapi hormonal untuk penderita IOP diberikan sampai usia menopause (kurang lebih 50 tahun).

### Tatalaksana infertilitas

Padawanita IOP terkadang juga bisa mengalami ovulasi setelah diagnosis IOP ditegakkan, hanya saja tidak bisa diprediksi. 5%-10% penderita IOP dapat mengalami ovulasi dan hamil.

Beberapa regimen obat telah dievaluasi untuk mengembalikan kesuburan penderita IOP, terapi dengan klomifen sitrat, GnRH agonis, gonadotropin, immunosupresan belum memberikan hasil yang signifikan untuk meningkatkan terjadinya kehamilan sehingga tidak dipakai.

Terapi kesuburan yang paling memungkinkan untuk penderita IOP adalah donor oosit, tetapi prosedur ini belum bisa diterima di beberapa negara. Penderita IOP akibat terapi kemo maupun radiasi dapat dilakukan kriopreservasi ovarium atau oosit.

### Terapi sel punca untuk penanganan infertilitas IOP

Terapi sel punca untuk penderita IOP memang belum ada penelitiannya, tetapi pada hewan coba yang mendapat kemoterapi kemudian diberikan sel punca menunjukkan penurunan apoptosis sel granulosa. Sarjana lain dalam penelitiannya juga menyebutkan jika dilakukan transplantasi sel



**Konas HIFERI VII 2017**  
**Pekanbaru, 19-21 Februari 2017**

punca *bone marrow* maka sel punca tersebut akan migrasi ke folikel yang rusak dan selanjutnya menyebabkan aselerasi perbaikan jaringan ovarium dengan cara menurunkan apoptosis sel granulosa. Sel punca *bone marrow* juga dapat memperbaiki komunikasi oosit-sel granulosa dan pertumbuhan folikel pada hewan coba yang diberikan *cis platin*. Semua penelitian efek sel punca pada folikulogenesis baru diberikan pada hewan coba, sedangkan penelitian pada manusia belum ada.

### **Ringkasan**

IOP sampai saat ini masih belum banyak diketahui, hal ini disebabkan karena etiologinya masih bervariasi.

Penegakkan diagnosis dan mengetahui penyebab IOP secara cepat dan tepat dapat mencegah risiko yang disebabkan hipoestrogeniter masuk mencegah infertilitas, penyakit kardiovaskuler, osteoporosis maupun penurunan *cognitive*.

Penatalaksanaan yang efektif membutuhkan pendekatan multidisiplin yang melibatkan pemberian terapi hormonal, penanganan fertilitas, mempertahankan kepadatan massa tulang, diet dan olah raga, serta skrining rutin, terapi psikofarmakologi dan dukungan psikososial.

Penelitian pada hewan coba membuktikan peranan sel punca untuk perbaikan folikulogenesis, komunikasi sel granulosa dan oosit dan jaringan ovarium yang rusak pada hewan coba yang diberikan sitostatika.

Diperlukan penelitian lebih lanjut yang menitikberatkan pada penegakkan diagnosis berdasarkan EBM dan *guidelines* terapi.

## Referensi

1. Committee on Adolescent Health Care. Primary Ovarian Insufficiency in Adolescents and Young Women 2014. *Obstetric & Gynecology*; 124: 193-197.
2. Guo J, Gao X, Lin Z, Wu W, Huang L, Dong H, Chen J, Lu J, Fu Y, Wang J, Ma Y, Chen X, Wu Z, He F, Yang S, Liao L, Zheng F. BMSCs reduce rat granulosa cell apoptosis induced by cisplatin and perimenopause 2014. *BMC Cell Biology*; 14: 18-27.
3. Hendaro H, Komarhadi MF, Darmawanti E, Widjiati, Suhatno, Fedix AR. The Effect of Bone Marrow Transplantation on Oocyte-Granulosa Cell Interaction and Follicular Development of Cisplatin-Induced Ovarian Failure in Rat 2013. *J Stem Cell Res Ther*; 3: 1.
4. Hewlett M, Mahalingaiah S, Update on Primary Ovarian Insufficiency 2015. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 6: 483-489.
5. Kilic S, Tasdemir N, Pinarli FA, Delibasi T. Protection from cyclophosphamide-induced ovarian damage with bone marrow-derived mesenchymal stem cells during puberty 2013. *Gynecological Endocrinology*; 2: 135-140.
6. The ESHRE Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, Keizer-Schrarna SM, Hogervorst E, Jansen F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zilikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency 2016. *Human Reproduction*; 31: 926-937.
7. Shelling AN. Premature ovarian failure 2010. *Reproduction*; 140: 633-641.
8. Zhang Q, Xu M, Yao X, Li T, Wang Q, Lai D. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility 2015. *Stem Cell Research & Therapy*; 6:152.