

**MERAMALKAN CADANGAN OVARIUM DENGAN USG:
VOLUME OVARIUM ATAU FOLIKEL ANTRAL BASAL?**

Disusun oleh :
Tono Djuwantono



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG
2011**

Dipresentasikan pada: Simposium dan Workshop: Jakarta infertility Update 2011. Jakarta, 8 Desember 2011

Meramalkan cadangan ovarium dengan USG: Volume ovarium atau folikel antral basal?

Tono Djuwantono

*Divisi Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran

RS dr. Hasan Sadikin Bandung

Abstrak

Evaluasi cadangan ovarium masih menjadi salah satu fokus penelitian klinis yang dianggap penting sampai saat ini. Pengukuran cadangan ovarium sangat bermanfaat dalam menentukan protokol stimulasi, memperkirakan *outcome* dari teknologi reproduksi berbantu (TRB) dan juga pengambilan keputusan untuk menentukan regimen stimulasi yang paling tepat. Diperlukan metode penentuan cadangan ovarium yang paling akurat dan sebaiknya ekonomis sebelum melangsungkan terapi IVF untuk hasil yang lebih optimal. Pengukuran volume ovarium dan penghitungan jumlah folikel antral menggunakan ultrasound merupakan metode non-endokrin yang tidak invasif dan ekonomis untuk menentukan cadangan ovarium. Berdasarkan suatu studi meta-analisis yang dilakukan pada 2007 diketahui bahwa pengukuran volume ovarium yang dilakukan saat fase folikular awal tidak dijadikan pilihan uji untuk menentukan cadangan ovarium pada pasien yang diindikasikan menjalani IVF. Pengukuran volume ovarium dianggap kurang akurat untuk menentukan cadangan ovarium dan juga tidak dapat memberikan informasi tambahan untuk memperkirakan respon ovarium. Sebaliknya, penghitungan jumlah folikel antral dianggap lebih baik daripada pengukuran volume ovarium untuk menentukan kuantitas cadangan ovarium, respon ovarium, dan memperkirakan keberhasilan kehamilan. Semua penelitian menunjukkan bahwa penghitungan folikel antral lebih baik daripada penghitungan volume ovarium. Dengan demikian, penghitungan jumlah folikel antral dianggap sebagai pilihan pertama untuk menentukan cadangan ovarium.

Kata kunci: *cadangan ovarium, volume ovarium, folikel antral, respon ovarium*

Pendahuluan

Cadangan ovarium adalah perkiraan banyaknya oosit yang tersisa di dalam ovarium yang mencerminkan potensi reproduksi seorang wanita.¹ Cadangan ovarium mengalami penurunan seiring bertambahnya usia seorang wanita yang ditandai dengan berkurangnya jumlah folikel primordial dalam korteks ovarium seiring bertambahnya usia. Penurunan jumlah folikel primordial terjadi sebelum seorang fetus perempuan dilahirkan. Embrio yang berumur 8 minggu memiliki kurang lebih 600.000 oosit dan ketika berumur 5 bulan memiliki 7.000.000 oosit dalam ovariumnya. Saat baru dilahirkan, seorang bayi perempuan memiliki 1.000.000 oosit, namun ketika beranjak memasuki pubertas hanya tersisa 25% dari jumlah oosit tersebut. Fungsi ovarium ditentukan oleh banyaknya folikel primordial yang tersisa dalam ovarium. Ketika hilangnya folikel ovarium semakin banyak, yaitu saat seorang wanita mencapai umur 37 tahun, maka kapasitas reproduksinya akan menurun. Hal ini berarti bahwa semakin besar cadangan ovarium maka kesempatan seorang wanita untuk bisa hamil juga besar. Sebaliknya, kesempatan seorang wanita untuk bisa hamil semakin kecil ketika cadangan ovariumnya sedikit.

Telah diketahui secara luas bahwa penurunan cadangan ovarium mengakibatkan penurunan respon ovarium terhadap protokol stimulasi dalam fertilisasi *in vitro* (FIV). Oleh karena itu, penting sekali untuk menentukan cadangan ovarium pada wanita yang akan menjalani prosedur teknologi reproduksi berbantu (TRB) agar dapat ditentukan protokol stimulasi yang paling tepat untuk memaksimalkan *outcome* TRB. Saat ini terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengukur cadangan ovarium. Adapun metode pengukuran cadangan ovarium antara lain melalui penilaian marker-marker biokimia (*Follicle Stimulating Hormone* (FSH), Estradiol (E2), Inhibin B, Anti-Mullerian Hormone (AMH), rasio FSH: LH) dan marker morfometrik ovarium (volume ovarium, jumlah folikel antral/ *Antral Follicle Count*

(AFC) dan rata-rata diameter ovarium) yang diukur saat fase folikular awal pada siklus menstruasi. Pemeriksaan dinamika cadangan ovarium (*clomiphene citrate challenge test (CCCT)*, *exogenous FSH ovarian response test (EFFORT)*, *GnRH Analogue Stimulation Test (GAST)*) diketahui meningkatkan sensitivitas pengukuran cadangan ovarium namun memerlukan biaya yang relatif mahal dan menimbulkan rasa tidak nyaman pada pasien.² Berikut ini akan diulas mengenai pengukuran cadangan ovarium menggunakan parameter morfometrik, yaitu volume ovarium dan jumlah folikel antral.

VOLUME OVARIUM DAN CADANGAN OVARIUM

Ovarium manusia merupakan suatu organ yang mengalami perubahan ukuran dan aktivitas di sepanjang kehidupan seorang wanita. Saat lahir, panjang ovarium mencapai 1 cm dan berat ovarium < 0.3 gram. Volume ovarium berkurang saat individu berumur 1 bulan dikarenakan berkurangnya estrogen maternal. Pertumbuhan ovarium terjadi secara lambat saat masa kanak-kanak. Ovarium kemudian akan membesar dan beratnya menjadi 30 kali lipat. Saat pubertas, ukuran, bentuk, dan berat ovarium mencapai ukuran, bentuk, dan berat ovarium wanita dewasa dan terletak pada pelvis sejati. Volume ovarium meningkat dari 0.7 cm³ saat umur 10 tahun menjadi 5.8 cm³ saat umur 17 tahun. Saat dewasa, ovarium berbentuk ovoid, ukurannya kira-kira (3-5) cm x (0.6-1.5)cm x(1.5-3) cm dan beratnya mencapai 3-5 gram. Terdapat variasi ukuran dan berat ovarium pada individu wanita yang dipengaruhi oleh kandungan folikel ovarium. Akan tetapi diduga bahwa tidak terjadi perubahan volume ovarium yang signifikan saat masa reproduktif sampai periode premenopause.

Setelah menopause, ovarium mengalami penyusutan. Ukuran ovarium menjadi kurang lebih setengah dari ukuran ovarium pada masa reproduktif dan beratnya sekitar 3-4 gram. Kebanyakan ovarium postmenopause mengalami penyusutan pada bagian luar *gyriform*.

Volume ovarium berkurang pada wanita berumur > 40 tahun yang masih mengalami menstruasi dan penurunan volume ovarium tersebut tidak ada hubungannya dengan paritas. Wanita pascamenopause memiliki ovarium yang lebih kecil. Penurunan volume ovarium berhubungan secara linier dengan usia menopause. Rata-rata volume ovarium menurun dari 8.6 cm³ setahun setelah menopause menjadi 2.2 cm³ saat 15 tahun masa menopause.

Penurunan ovarium mencerminkan terjadinya penurunan ketersediaan folikel dalam ovarium. Volume ovarium pada wanita selama masa reproduktif tidak mengalami perubahan berarti sampai seorang wanita menginjak masa perimenopause. Namun, setelah menopause volume ovarium mengalami penurunan signifikan seiring dengan penambahan usia seorang wanita. Penurunan ovarium dianggap merefleksikan terjadinya penurunan jumlah folikel antral di dalam ovarium dan menurunnya potensi reproduksi seorang wanita. Akan tetapi, beberapa pakar berpendapat bahwa pengukuran ovarium tidak bisa digunakan sebagai satu-satunya parameter yang cukup valid untuk menentukan cadangan ovarium karena penurunan ovarium tidak berkorelasi terhadap usia seorang wanita namun hanya berkorelasi erat dengan lamanya usia menopause seorang wanita.^{3, 4}

PROSEDUR PENGUKURAN VOLUME OVARIUM

Volume ovarium merupakan marker morfometrik pertama yang digunakan untuk mengukur cadangan ovarium menggunakan ultrasound. Pengukuran volume ovarium dapat dengan mudah ditentukan dan dihitung berdasarkan gambar 2D dengan menggunakan prinsip volume lingkaran dan rumus panjang × lebar × tinggi × $\pi/6$ atau dengan menggunakan ultrasound 3D yang diketahui lebih meyakinkan dan akurat dalam menghitung volume. Ultrasound yang digunakan dapat berupa ultrasonografi transabdominal ataupun ultrasonografi transvaginal. Ultrasonografi transvaginal diketahui memiliki kualitas yang lebih baik daripada ultrasonografi transabdominal untuk mencitrakan pelvis karena *probe* dapat lebih dekat

dengan ovarium. Selain itu, frekuensi yang dipakai juga lebih tinggi. Hasilnya memiliki resolusi yang lebih tinggi dan kualitas gambar yang lebih baik. Selain itu, adanya lapisan lemak abdominal dan kandung kemih yang penuh dapat dihindari pada pencitraan ovarium dengan ultrasonografi transvaginal tidak menjadi persoalan. Prosedur yang dilakukan aman dan waktu pemeriksaan relatif singkat; tidak lebih dari 10-15 menit. Variasi intra-observer dan inter-observer pada pencitraan ovarium dengan ultrasonografi transvaginal diketahui sangat kecil. Saat ini, penggunaan ultrasound 3D lebih disarankan daripada ultrasound 2D karena derajat reproduksibilitas dari ultrasound 3D ternyata lebih tinggi pada pengukuran volume ovarium. Namun, karena teknologi ultrasound 3D tergolong terknolog yang cukup baru sehingga belum digunakan secara luas.⁵

Ketelitian pengukuran volume ovarium dapat dicapai hanya pada pengukuran ovarium yang tidak mengandung kista atau folikel besar (10-15 mm). Namun demikian, ukuran maksimum folikular yang memenuhi syarat untuk pengukuran volume ovarium belum dapat ditetapkan secara pasti.⁵ Karena itulah pengukuran volume ovarium sebagai prediktor cadangan ovarium menjadi kurang valid dan dapat menjadi salah.

Meskipun pengukuran volume ovarium dengan ultrasound transvaginal memiliki nilai variasi *intra-observer* dan *inter-observer* yang relatif sangat kecil namun pengukuran volume ovarium untuk hasil yang lebih baik memerlukan ultrasound 3D yang belum tentu semua dokter ahli kandungan memilikinya ataupun mahir dalam menginterpretasikan hasil pencitraan. Pengukuran cadangan ovarium melalui pengukuran volume ovarium juga dianggap lebih rumit sehingga kurang praktis untuk dilakukan pada klinik praktik pribadi terutama bila dokter memiliki banyak pasien.

FOLIKEL ANTRAL

Penurunan jumlah folikel antral mencerminkan penuaan fungsi reproduksi seorang wanita karena potensi reproduksi seorang wanita menurun seiring dengan penurunan jumlah folikel antral dalam ovarium. Jumlah folikel ovarium menurun seiring dengan bertambahnya usia seorang wanita sehingga semakin tua seorang wanita maka kapasitas reproduksinya juga menurun.^{6,7}

Jumlah folikel primordial pada seorang wanita terus mengalami penurunan seiring bertambahnya usia. Ketika embrio yang berumur 8 minggu memiliki kurang lebih 600.000 folikel primordial dan ketika berumur 5 bulan memiliki 7.000.000 folikel primordial dalam ovariumnya. Saat baru dilahirkan, seorang bayi perempuan memiliki 1.000.000 folikel primordial, namun ketika beranjak memasuki pubertas hanya tersisa 25% dari jumlah folikel primordial tersebut.⁷ Pengurangan jumlah folikel terus berlangsung di sepanjang masa hidup wanita. Folikel antral mencapai jumlah kritisnya pada rata-rata usia wanita 45 tahun, yaitu ketika siklus menstruasi menjadi tidak teratur. Jumlah folikel menurun sampai beberapa ribu folikel ketika menstruasi berhenti, yaitu ketika seorang wanita mencapai masa menopause. Jumlah folikel antral berkorelasi baik dengan folikel yang sedang tumbuh saat fase folikular awal sehingga penurunan jumlah folikel yang terjadi seiring pertambahan usia merefleksikan penurunan *pool* folikel primordial. Prinsip inilah yang digunakan untuk mengukur cadangan ovarium, yaitu dengan menghitung jumlah total folikel yang dapat distimulasi secara maksimal dengan FSH.⁸

Pengukuran cadangan ovarium menggunakan penilaian jumlah folikel antral dilakukan dengan cara menghitung jumlah folikel antral (diameter folikel 2-10 mm) yang terdapat dalam ovarium menggunakan ultrasound. Penurunan jumlah folikel mengindikasikan

lemahnya ovarium dalam merespon stimulasi ovarium yang biasa terjadi pada pasien dengan usia lanjut.⁸

PENGHITUNGAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL

Penghitungan jumlah folikel antral dalam masing-masing ovarium secara sederhana biasanya dilakukan menggunakan ultrasound dua dimensi. Penghitungan ukuran folikel memerlukan pengukuran bidang dua dimensi setiap folikel dan penghitungan rata-rata diameter. Pekerjaan ini menjadi sangat merepotkan dan tingkat kepercayaan serta keakuratan pengukuran mungkin menurun ketika terdapat folikel yang sangat banyak. Pengukuran cadangan ovarium secara pasti dan terpercaya dapat dilakukan dengan menghitung jumlah total folikel antral yang berukuran 2-10 mm menggunakan ultrasound. Jumlah total folikel antral dihitung dengan cara menghitung jumlah folikel antral yang berukuran 2-10 mm pada kedua ovarium dengan ultrasound 2D atau 3D. Hasil pengukuran dengan ultrasound 3D lebih dapat dipercaya daripada dengan ultrasound 2D. Folikel antral dengan ukuran diameter 2-6 mm dianggap paling dapat mencerminkan kondisi cadangan ovarium. Jumlah folikel antral kecil sangat erat kaitannya dengan uji cadangan ovarium lainnya seperti *Anti-Mullerian Hormone* (AMH). Hal ini memperkuat konsep bahwa folikel yang lebih kecil mencerminkan cadangan ovarium yang fungsional. Penurunan cadangan ovarium berhubungan secara linier dengan penambahan usia. Hal ini ditandai dengan berkurangnya jumlah folikel antral berukuran lebih kecil (<6.0 mm) daripada folikel yang berukuran lebih besar (> 6.0 mm). Dengan demikian, jumlah total folikel antral berukuran kecil lebih mencerminkan sumber folikel primordial. Oleh sebab itu, penghitungan jumlah folikel antral dapat digunakan sebagai uji prediktif fungsi ovarium, cadangan ovarium, dan respon ovarium.

Suatu kohort folikel dengan ukuran 2-5 mm muncul sangat awal pada fase folikular. Folikel-folikel ini berada dalam fase antral awal dan dapat dengan mudah dideteksi dengan ultrasound transvaginal karena hanya mengandung sedikit cairan antral. Jumlah folikel antral pada permulaan siklus mencerminkan cadangan ovarium yang fungsional. Telah diketahui dengan jelas bahwa jumlah folikel antral kecil berkorelasi dengan usia wanita dan mencerminkan ukuran sisa *pool* folikel primordial pada seorang wanita dengan fertilitas alamiah.⁶

Jumlah folikel dapat secara akurat digunakan untuk memperkirakan jumlah folikel yang akan diperoleh selama stimulasi ovarium. Berdasarkan studi meta-analisis diketahui bahwa penghitungan jumlah folikel juga menjadi satu-satunya cara yang terpercaya untuk memperkirakan respon ovarium. Peluang terjadinya kegagalan kehamilan pada program FIV juga dapat diketahui dengan lebih baik dengan menggunakan perhitungan jumlah folikel antral daripada mengukur volume ovarium. Dengan demikian, penghitungan jumlah folikel antral memiliki keunggulan dalam memperkirakan respon ovarium terhadap stimulasi ovarium dan kegagalan kehamilan pada program FIV dibandingkan pengukuran volume ovarium.⁴ Adapun lemahnya respon ovarium terhadap stimulasi ovarium dan juga tingginya angka kegagalan kehamilan pada program FIV diketahui sangat berkaitan erat dengan penurunan cadangan ovarium.⁹ Selain itu, penurunan jumlah folikel antral yang terjadi seiring dengan pertambahan usia sebanding dengan penurunan potensi reproduksi seorang wanita. Hal ini semakin memperkuat opini bahwa pengukuran jumlah folikel antral merupakan cara yang paling mewakili untuk merefleksikan cadangan ovarium pada seorang wanita.⁴ Setelah menelaah dan mengkaji beberapa publikasi ilmiah terkait dengan pengukuran cadangan ovarium dari segi morfometrik maka dapat kita ketahui bahwa penghitungan jumlah folikel antral lebih unggul dibandingkan pengukuran volume ovarium untuk memperkirakan

cadangan ovarium pada seorang wanita. Bahkan terdapat suatu rekomendasi untuk lebih menggunakan penghitungan jumlah folikel antral daripada pengukuran volume ovarium untuk memperkirakan cadangan ovarium.^{4,6}

KESIMPULAN

Pengukuran cadangan ovarium menjadi tahap yang penting dalam prosedur teknologi reproduksi berbantu (TRB) karena melalui penilaian cadangan ovarium inilah maka dapat ditentukan prosedur stimulasi ovarium yang optimal untuk mendapatkan jumlah sel telur berkualitas baik untuk program FIV. Selain itu, penilaian cadangan ovarium juga dapat digunakan untuk memperkirakan *outcome* dari program FIV. Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk mengukur cadangan ovarium pada pasien yang akan menjalani program FIV, salah satunya adalah menggunakan metode morfometrik. Metode morfometrik yang kerap digunakan antara lain meliputi pengukuran volume ovarium dan penghitungan jumlah folikel antral dengan bantuan ultrasound. Berdasarkan hasil telaah dari beberapa publikasi ilmiah diketahui bahwa pengukuran volume ovarium kurang merefleksikan cadangan ovarium seorang wanita karena perubahannya yang tidak konsisten dengan penambahan usia wanita. Selain itu, *error* yang terjadi dalam pengukuran volume ovarium dan juga adanya variasi intra-observer serta inter-observer juga menyebabkan pengukuran volume ovarium kurang direkomendasikan. Penghitungan jumlah folikel antral menjadi metode morfometrik yang banyak direkomendasikan oleh banyak pakar karena dianggap lebih merefleksikan potensi fertilitas seorang wanita yang sebanding dengan penambahan usia seorang wanita. Selain itu, penghitungan jumlah folikel antral dapat digunakan untuk memperkirakan respon ovarium dan kegagalan kehamilan secara lebih baik dibandingkan dengan pengukuran volume ovarium. Berdasarkan kajian terhadap beberapa publikasi ilmiah

maka disimpulkan bahwa penghitungan jumlah folikel antral lebih unggul dibandingkan pengukuran volume ovarium untuk menilai cadangan ovarium pada seorang wanita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lim AS, Tsakok MF. Age-related decline in fertility: a link to degenerative oocytes? *Fertil Steril.* 1997;68(2):265-71.
2. Sukcharoen N. Ovarian Reserve Assessment. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002;14:5-12.
3. Bowen S, Norian J, Santoro N, Pal L. Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. *Fertil Steril.* 2007;88(2):390-5.
4. Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril.* 2007;87(4):764-75.
5. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update.* 1999;5(3):256-66.
6. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong FH, dkk. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod.* 2003;18(4):700-6.
7. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause.* 2004;11(6 Pt 1):607-14.
8. Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB. Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:9.
9. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update.* 2002;8:141-54.