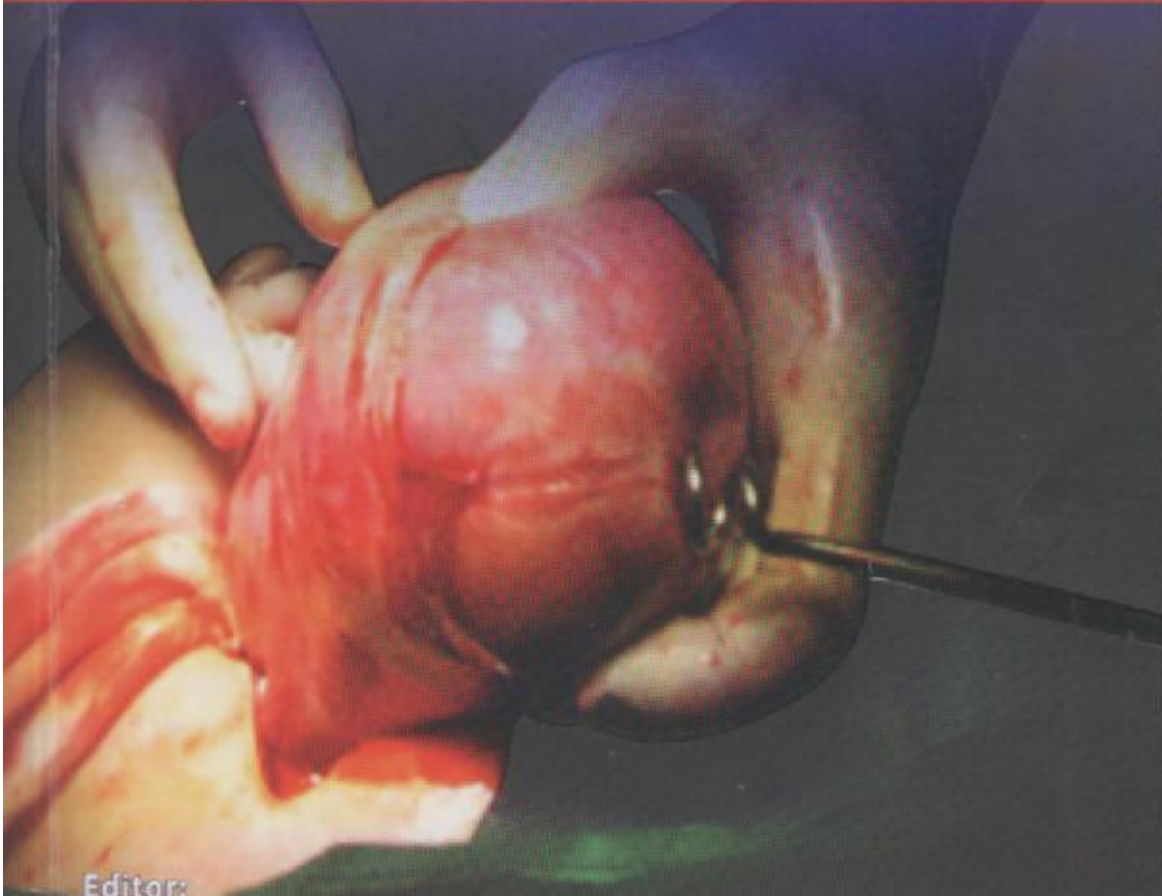


BCCCOG

Bandung Controversies and Consensus in Obstetrics & Gynecology



Editor:
Tono Djuwantono
Wiryawan Permadi
Mulyanusa A Ritonga



SAGUNG SETO



DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS PADJAJARAN
RUMAH SAKIT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG



BANDUNG CONTROVERSIES
AND CONSENSUS
IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY



SAGUNG SETO

BANDUNG CONTROVERSIES AND CONSENSUS IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY

© 2011 CV Sagung Seto
PO.BOX 4661 / Jakarta 10001
Telp. (021) 8577251
Email : admsagung@sagung.co.id

Editor:
Tono Djuwantono
Wiryawan Permadi
Mulyanusa A Ritonga

Anggota IKAPI
Hak cipta dilindungi Undang-undang
Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan sebagian atau
seluruh isi buku tanpa izin tertulis dari penerbit

Desain Cover: Mariyam
Penata isi: Riefmanto
ISBN: 978-602-8674-42-3

Sanksi Pelanggaran Pasal 72

Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta.

1. Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

PENATALAKSANAAN KEHAMILAN DENGAN DIABETES MELLITUS	
Jusuf Sulaeman Effendi	239
C-SECTION + VAGINAL REJUVENATION TWO FOR ONE : TREN BARU UNTUK PERSALINAN ?	
Edwin Armawan	253
KELOID DALAM BEDAH OBSTETRI DAN GINEKOLOGI	
David S Perdanakusuma	261
PERAN DOKTER SPESIALIS OBSTETRI & GINEKOLOGI DALAM PENANGANAN KANKER ENDOMETRIUM	
Supriadi Gandamihardja	273
PERAN DOKTER SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI DALAM PENGELOLAAN TUMOR OVARIUM	
Ali Budi Harsono	282
VAKSIN HPV UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS	
Yudi Mulyana Hidayat	297
PRINSIP DASAR DIAGNOSTIK KEGANASAN SERVIKS	
Gatot Nyarumenteng Adhipurnawan Winarno	307
KOLPOSKOPI DAN VAKSIN HPV	
Dodi Suardi	321
DIAGNOSIS PRABEDAH DUGAAN TUMOR GANAS OVARIUM SECARA EFEKTIF	
Herman Susanto.....	340
KISTA OVARIUM PADA WANITA PASCA MENOPAUSE: ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN PENGOBATANNYA	
Maringan Diapari Lumban Tobing	346
LANGKAH-LANGKAH PREPARASI SPERMA DALAM INSEMINASI INTRA UTERIN	
Harris Harlianto	361

PERANAN ULTRASONOGRAFI DOPPLER BERWARNA PADA KEGANASAN OVARIUM	
Johanes C. Mose	148
SEKSIO SESAREA PADA LILITAN TALI PUSAT (KONTRA)	
Johanes C. Mose	157
LAKUKANLAH SEKSIO SESAREA BILA TERDIAGNOSIS LILITAN TALI PUSAT	
Udin Sabarudin	160
TOKSOPLASMOSIS DENGAN IgG POSITIF DAN IgM NEGATIF TIDAK PERLU DITERAPI (KONTRA)	
Anita D Anwar	168
TOKSOPLASMOSIS DENGAN IgG POSITIF DAN IgM NEGATIF PERLU DITERAPI (PRO)	
Firman F Wirakusumah	179
KONTROVERSI PENGOBATAN TOKSOPLASMOSIS PADA IBU HAMIL DENGAN IgG (+) DAN IgM(-)	
Sofie Rifayani Krisnadi	187
ABORTUS BERULANG: EVALUASI DAN TERAPI	
Anita Rachmawati, Tono Djuwantono	198
APAKAH PERSALINAN PERVAGINAM DAPAT DILAKUKAN PADA IBU HAMIL DENGAN PENYAKIT JANTUNG?	
Adhi Pribadi	208
MANAJEMEN RISIKO PADA PENYAKIT JANTUNG DALAM KEHAMILAN	
Muhammad Alamsyah	214
LEGALISASI ABORSI PADA JANIN DENGAN KELAINAN CACAT BAWAAN YANG MENYULITKAN BAYI HIDUP DILUAR KANDUNGAN DIHUBUNGKAN DENGAN ASAS KEMANUSIAAN YANG ADIL DAN BERADAB	
Budi Handono	221

PENATALAKSANAAN KEHAMILAN DENGAN DIABETES MELLITUS	
Jusuf Sulaeman Effendi	239
C-SECTION + VAGINAL REJUVENATION TWO FOR ONE : TREN BARU UNTUK PERSALINAN ?	
Edwin Armawan	253
KELOID DALAM BEDAH OBSTETRI DAN GINEKOLOGI	
David S Perdanakusuma	261
PERAN DOKTER SPESIALIS OBSTETRI & GINEKOLOGI DALAM PENANGANAN KANKER ENDOMETRIUM	
Supriadi Gandamihardja	273
PERAN DOKTER SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI DALAM PENGELOLAAN TUMOR OVARIUM	
Ali Budi Harsono	282
VAKSIN HPV UNTUK PENCEGAHAN KANKER SERVIKS	
Yudi Mulyana Hidayat	297
PRINSIP DASAR DIAGNOSTIK KEGANASAN SERVIKS	
Gatot Nyarumenteng Adhipurnawan Winarno	307
KOLPOSKOPI DAN VAKSIN HPV	
Dodi Suardi	321
DIAGNOSIS PRABEDAH DUGAAN TUMOR GANAS OVARIUM SECARA EFEKTIF	
Herman Susanto.....	340
KISTA OVARIUM PADA WANITA PASCA MENOPAUSE: ETIOLOGI, FAKTOR RISIKO DAN PENGOBATANNYA	
Maringan Diapari Lumban Tobing	346
LANGKAH-LANGKAH PREPARASI SPERMA DALAM INSEMINASI INTRA UTERIN	
Harris Harlianto	361

PENATALAKSANAAN RUPTUR PERINEUM DERAJAT 3 DAN 4	
R.M.Sonny Sasotya	370
KONSENSUS TINDAKAN OPERATIF MEMPERBAIKI RELAXED VAGINA	
Benny Hasan Purwara	381
KONSENSUS PEMILIHAN CARA PERSALINAN PASCA REPARASI RUPTUR PERINEUM TOTAL	
Benny Hasan Purwara	385
KEWENANGAN SPOG UMUM DILIHAT DARI SEGI PROFESIONALISME DAN ETIKA KLINIK	
Djamhoer Martaadisoebrata	387

KONTRIBUTOR

Adhi Pribadi

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Ali Budi Harsono

Divisi Ginekologi-Onkologi
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Anita Deborah Anwar

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Anita Rachmawati

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Benny Hasan Purwara

Divisi Kedokteran Uroginekologi Rekonstruksi
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Budi Handono

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

David Sontani Perdanakusuma

Departemen Ilmu Bedah Plastik
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUP dr. Soetomo Surabaya

Dian Tjahyadi

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Djamhoer Martaadisoebrata

Divisi Obstetri Ginekologi Sosial

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Daddy Subhanudin Nataprawira

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Edwin Armawan

Divisi Kedokteran Uroginekologi Rekonstruksi

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Firman Fuad Wirakusumah

Divisi Kedokteran Fetomaternal

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Gatot Nyarumenteng Adhipurnawan Winarno

Divisi Ginekologi-Onkologi

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Hanom Husni Syam

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Harris Harlianto

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Hartanto Bayuaji

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Herman Susanto

Divisi Ginekologi-Onkologi
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Johanes Cornelius Mose

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Jusuf Sulaeman Effendi

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Maringan Diapari Lumban Tobing

Divisi Ginekologi-Onkologi
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Muhammad Alamsyah

Divisi Kedokteran Fetomaternal
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Mulyanusa Amarullah Ritonga

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Nanang Winarto Astarto

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

RM Sonny Sasotya

Divisi Kedokteran Uroginekologi Rekonstruksi

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Ruswana Anwar

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas

Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas
Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

Setyorini Irianti

Divisi Kedokteran Fetomaternal

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Sofie Rifayani Krisnadi

Divisi Kedokteran Fetomaternal

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Supriadi Gandamihardja

Divisi Ginekologi-Onkologi

Departemen Obstetri & Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Tita Husnitawati Madjid

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Tono Djuwantono

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Wiryawan Permadi

Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

Yudi Mulyana Hidayat

Divisi Ginekologi-Onkologi
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin
Bandung

PERAN GONADOTROPIN DALAM INDUKSI OVULASI

Wiryawan Permadi, Tono Djuwantono, Hartanto Bayuaji¹

¹Divisi Endokrinologi Reproduksi & Fertilitas
Departemen Obstetri & Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung

PENDAHULUAN

Ovarium mempunyai dua peran fisiologis yang sangat penting, yaitu secara berkala mengeluarkan oosit dan memproduksi hormon sex steroid, estradiol dan progesteron. Kedua kegiatan ini terintegrasi berupa proses yang terus-menerus dan berulang-ulang dari pertumbuhan, perkembangan dan maturasi folikel, ovulasi, formasi dan regresi korpus luteum, keadaan tersebut dikenal sebagai siklus ovarium. Siklus ovarium dibawah kontrol gonadotropin dari hipofisis: *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH), yang di sekresikan oleh hipofisis, dan bersama-sama berperan sentral dalam siklus menstruasi dan ovulasi. Sehingga pengetahuan dasar mengenai kontrol gonadotropin terhadap fungsi ovarium merupakan hal yang sangat penting dalam pemberian gonadotropin eksogen sebagai obat induksi ovulasi.^{1,3}

PERANAN GONADOTROPIN EKSOGEN DALAM FOLIKULOGENESIS

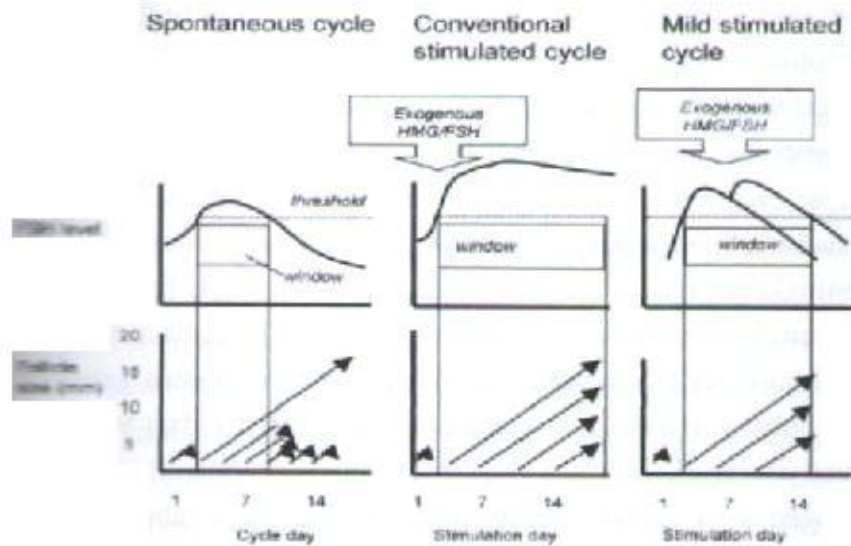
Dengan ditemukannya berbagai sediaan gonadotropin, terdapat banyak kemajuan dalam penanganan anovulasi pada infertilitas. Perkembangan teknologi memungkinkan dihasilkannya sediaan

gonadotropin dengan kemurnian yang tinggi, sehingga berbagai penyulit yang timbul seperti pada masa awal penemuan gonadotropin dapat dihindari.

Preparat gonadotropin eksogen yang digunakan untuk induksi ovulasi terdapat dalam tiga jenis preparat berbeda – formulasi dalam urin, formulasi murni dalam urin, dan rekombinan. Selama hampir 30 tahun, satu-satunya gonadotropin eksogen yang tersedia adalah hMG (*human menopausal gonadotropin*, menotropin), yaitu ekstrak yang dibuat preparat dari urin wanita pascamenopause yang mengandung jumlah ekuivalen 75 IU FSH dan LH per ampul atau vial dan memerlukan injeksi intramuskuler.⁴ Menotropin urin juga mengandung sejumlah hCG dalam jumlah kecil tapi bervariasi dan dapat diukur, sebagian besar hCG tersebut ditambahkan dengan sengaja selama proses pembuatan untuk memberi aktivitas LH dalam jumlah yang tepat dan beberapa berasal dari sumber lain. Ekstrak gonadotropin yang relatif mentah seperti hMG tradisional juga mengandung sejumlah protein urin yang signifikan dan tidak karakteristik yang dapat bersifat antigenik. Preparat hMG kontemporer bersifat sangat murni dibandingkan dengan preparat terdahulu dan dapat diberi secara subkutaneus.⁵

PRINSIP DASAR INDUKSI OVULASI

Pada siklus alamiah, terdapat konsep suatu batas ambang minimal kadar FSH yang menyebabkan tumbuhnya satu folikel dominan, sementara folikel lainnya mengalami atresia. Konsep ini dikenal sebagai "*FSH window concept*". Pemberian FSH eksogen dimaksudkan untuk memodifikasi prinsip dasar tersebut, baik dengan memperpanjang lama *FSH window*, sehingga folikel yang akan mengalami perkembangan menjadi lebih banyak dibandingkan dengan siklus alami.⁶



Sambar 1. Konsep induksi ovulasi, didasarkan pada mekanisme fisiologis pematangan monofolikuler pada siklus spontan.
Dikutip dari : Mackloon, 2005⁷

INDUKSI OVULASI PADA PASIEN ANOVULASI

Gangguan ovulasi menempati sekitar 15-25% kasus pada pasangan infertil. Kebanyakan anovulasi ini termasuk kedalam katagori WHO group II (normogonadotropik-normogonadism), dan sebagian besar kasus adalah sindrom ovarium polikistik (SOPK). Pada SOPK kadar estrogen normal, demikian pula kadar FSH, namun kadar dapat meningkat. Sebaliknya, katagori WHO group I atau hipogonadotropik hipogondism merupakan keadaan yang jarang dijumpai, ditandai dengan menurunnya aktifitas hipotalamus atau hipofise, menyebabkan konsentrasi serum FSH dan LH rendah, serta aktifitas estrogen menjadi tidak berarti.⁸⁻⁹

Hal yang paling penting dan prinsip dalam induksi ovulasi adalah sedapat mungkin memperbaiki siklus ovarium mendekati keadaan fisiologis, terutama ditujukan untuk mendapatkan satu folikel matur. Pertumbuhan multi folikel merupakan komplikasi terutama pada SOPK yang mempunyai sensitifitas yang tinggi

terhadap gonadotropin. Pertumbuhan folikel yang berlebih (>35-40 folikel), biasanya berhubungan dengan kadar estradiol yang sangat tinggi (>4000-5000 pg/ml), dan dapat menyebabkan sindrom hiperstimulasi ovarium dan kehamilan multifetus.¹⁰⁻¹²

Gonadotropin mana yang digunakan?

Peningkatan serum LH dan gangguan regulasi FSH intraovarium merupakan gambaran endokrin dari SOPK, pada penelitian awal baik invitro maupun invivo didapatkan bahwa gangguan keseimbangan biokimia merupakan karakteristik dari SOPK, dan dapat diperbaiki menjadi keadaan fisiologis apabila diberikan FSH eksogen dosis rendah (*chronic low dose*). Sehingga walaupun sediaan hMG dan FSH, keduanya berhasil untuk induksi ovulasi, tetapi secara konseptual pemberian FSH saja lebih baik. Peningkatan konsentrasi LH dapat disebabkan secara langsung maupun tidak langsung akibat percepatan maturasi meiosis pada fase folikuler akhir, dan kelainan maturasi oosit menyebabkan penurunan fertilitas serta meningkatnya kejadian abortus pada pasien SOPK. Meskipun demikian, masih menjadi pertanyaan apakah penggunaan gonadotropin dalam hMG pada pasien dengan SOPK yang tanpa GnRH agonis tidak memperlihatkan peningkatan konsentrasi serum LH yang signifikan. Merupakan postulat bahwa selama induksi ovulasi, estrogen dan inhibin yang distimulasi gonadotropin memberikan umpan balik pada aksis hipotalamus-hipofisis dan mengurangi sekresi gonadotropin endogen, sehingga kadar serum LH harian tetap rendah.¹³⁻¹⁵

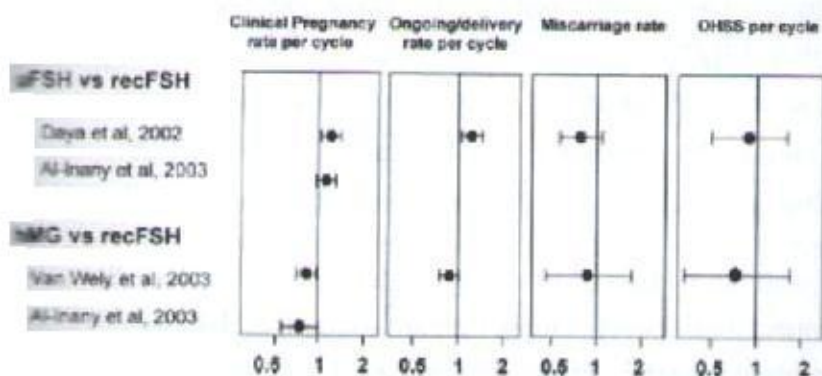
Dilain pihak, LH endogen dan penambahan LH eksogen mempunyai waktu paruh yang singkat, sekitar 10-11 jam. Sehingga tidak heran bahwa pada beberapa penelitian didapatkan kadar serum LH normal, tetapi terdapat abnormalitas dari kadar LH urin. Sehingga dari beberapa penelitian yang membandingkan low dose step up protocol rFSH dengan hMG, didapatkan bahwa kadar LH dalam urin secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang diberikan hMG.¹⁶

Beberapa tahun terakhir ini telah didiskusikan dalam literatur tentang kemanjuran dan efisiensi hMG dibanding r-hFSH. Dalam *large-multicentre* dan *single-centre study* penulis melaporkan tidak ada perbedaan outcome antara r-hFSH dengan hMG *partially purified*. Namun demikian, pada dua pertiga pasien dalam *multicentre study* dan semua pasien *single-centre study* digunakan depo GnRH agonis.¹⁷

Jika membandingkan produk urin, u-FSH terbukti lebih baik dibandingkan hMG sehubungan dengan angka kehamilan. Meskipun demikian jumlah kelahiran hidup pada r-hFSH lebih banyak daripada hMG (Ludwig et al, 2004) dan sekarang merupakan gonadotropin pilihan untuk stimulasi ovarium, karena mempunyai semua keuntungan produk rekombinan:

- Tersedianya sumber gonadotropin yang tidak terbatas
- Kontaminan protein manusia telah dieliminasi
- Konsistensi membaik secara drastis
- Aktifitas spesifik meningkat
- Kadar kemurnian lebih tinggi daripada tiap produk urin, independen dari kadar kemurnian yang dinyatakan.
- Pendekatan optimal untuk mengurangi risiko

Sebagai rangkuman, perbandingan hasil penggunaan hMG, uFSH, dan rFSH dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Rangkuman meta-analisis perbandingan uFSH dengan rFSH, dan hMG dengan rFSH
Dikutip dari : Daya dkk, 1995¹⁸

Protokol pemberian gonadotropin mana yang dipilih?

Induksi ovulasi menggunakan gonadotropin sudah dilakukan sejak awal tahun 1970, semenjak hMG digunakan dengan metode konvensional, yaitu dosis dinaikkan secara bertahap (*step up dose regimen*). Dosis awal menggunakan dua ampul hMG (mengandung 150 IU FSH), dosis dinaikkan sebanyak $\geq 50\%$ setiap 3-5 hari sampai didapatkan respon dari ovarium. Pengobatan ini efektif, namun angka kejadian komplikasi relatif tinggi. Dilain pihak, penggunaan hMG yang mengandung proporsi tetap FSH dan LH untuk stimulasi fungsi ovarium dengan mengabaikan fakta bahwa respon folikel terhadap FSH dan LH sangat bervariasi. Sehingga sangat penting untuk dievaluasi penggunaan FSH tanpa LH, dan di terapkan dalam berbagai metode pemberian dosis rendah, baik step up, step down, maupun sekuensial.¹⁹

Sebelum memberikan gonadotropin dalam induksi ovulasi, perlu dipikirkan terlebih dahulu indikasi, kemungkinan penyulit yang timbul, kemungkinan respon yang didapat, serta biaya yang perlu dikeluarkan. Gonadotropin eksogen diberikan hanya jika tersedia fasilitas pemantauan yang memadai, serta ada kemampuan untuk mengatasi masalah yang mungkin timbul, seperti hiperstimulasi ovarium.²⁰

Di Klinik Teknologi Reproduksi Berbantu Aster-RSHS dilakukan pemberian dosis awal gonadotropin sesuai panduan dari Bourn-Hall Clinic di Inggris :²⁰

- usia <35 tahun : dosis mulai 150 IU per hari
- usia 35-39 tahun : dosis mulai 225 IU per hari
- usia >40 tahun : dosis mulai 300 IU per hari

Setelah 5-7 hari pemberian gonadotropin, dosis akan disesuaikan menurut hasil pemantauan. Pemantauan dilakukan menggunakan kombinasi metode klinis, hormonal, dan ultrasonografi. Secara hormonal, bila didapatkan kadar estradiol pada hari ke-5 kurang

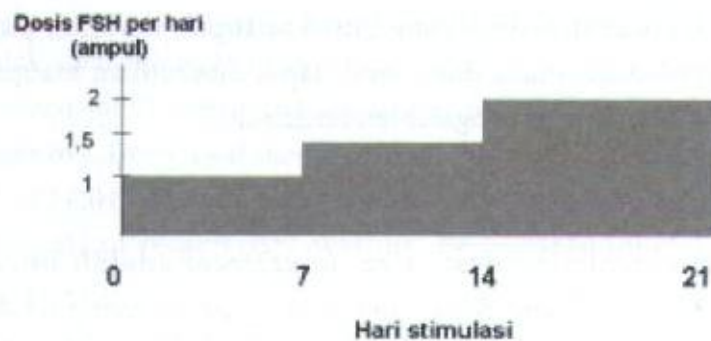
dari 70 pg/mL, maka dosis FSH dinaikkan 37,5-75 IU. Bila pasien mempunyai riwayat respon yang buruk maupun berlebih pada stimulasi terdahulu, maka dosis awal dapat diturunkan maupun dinaikkan sesuai dengan pengalaman terdahulu.²⁰

Step-up protocol

Besarnya dari *chronic low-dose, step-up protocol* adalah untuk mengidentifikasi ambang dosis yang penting untuk menginduksi maturasi folikel, terutama pada pasien penderita PCOS. Protokol dilakukan sebagai berikut :^{7,21}

- Pemberian FSH dimulai dengan dosis 75 IU perhari pada hari pertama atau kedua menstruasi.
- Jika tidak ditemukan pertumbuhan folikel setelah diterapi selama 14 hari maka dosis gonadotrophin dinaikkan bertahap (37,5 IU atau kurang) selama 7 hari.
- Dosis dapat dinaikkan lagi jika tidak ada respons.
- Variasi pada protokol ini termasuk meningkatkan dosis setelah 7 hari, jika tidak ada respons.

Dalam *step-up protocol* diupayakan untuk mencari dosis FSH yang secepat mungkin untuk mengoreksi ketidakseimbangan hormonal seperti pada PCOS. Mengingat pada protokol ini diupayakan untuk mencapai pertumbuhan folikel yang lebih sedikit (kurang dari 3 buah), beberapa penulis mengemukakan bahwa protokol ini lebih aman untuk digunakan pada penderita SOPK. Menggunakan skema tersebut, pertumbuhan monofolikular dilaporkan mencapai 50-70%.²² Pada 11 penelitian menggunakan dosis awal 75 IU didapatkan angka kehamilan per siklus mencapai 20% (rentang 12-24%) dengan angka kelahiran multipel yang rendah (5,7%), dan insidensi OHSS 0,14%.²³



Gambar 3. Step-up protocol

Dikutip dari : Bremmer & Bennadiva, 2005²¹

Step-down protocol

Beberapa peneliti berpendapat bahwa protokol ini lebih fisiologis terhadap kadar FSH normal (lebih tinggi pada fase folikular awal dan lebih rendah pada fase folikuler akhir).^{7,22} Tujuan dari *step-down protocol* adalah mencapai ambang FSH secara cepat untuk merangsang perkembangan folikel. Pemberian gonadotropin dilakukan seperti berikut:

- Pemberian FSH dimulai dengan dosis 150 IU /hari.
- Dosis dilanjutkan sampai folikel dominan (≥ 10 mm) tampak dengan USG transvaginal.
- Dosis kemudian diturunkan menjadi 75 IU hari tiga hari kemudian
- dosis ini terus dipertahankan sampai diberikan hCG untuk menginduksi ovulasi..
- Jika respon ovarium tidak terlihat setelah 3-5 hari, dosis FSH dapat dinaikan.

Pada beberapa pasien dosis inisial 150 IU/hari dirasakan terlalu tinggi. Hal ini mencerminkan perbedaan individual yang besar pada ambang FSH. Oleh karena itu pendekatan ini lebih sulit untuk diterapkan dalam praktek klinis. Dosis awal yang tepat dapat

ditentukan dengan cara menggunakan regimen dosis rendah yang meningkat bertahap dalam terapi pertama untuk menilai respon dosis FSH individual.²³⁻²⁴

Perbandingan hasil *step-up* dan *step-down protocol*

Studi prospektif acak yang membandingkan hasil kedua protokol ini atas ternyata mengarah pada hasil yang bertentangan. Hal ini mungkin disebabkan karena perbedaan desain penelitian. Van Santbrink dan Fauser telah melakukan penelitian perbandingan kedua protokol tersebut.²⁵ Dosis awal 75 IU FSH pada *step-up protocol* dinaikkan jika setelah 14 hari tidak terdapat folikel yang berukuran > 9 mm, dan penambahan dosis lebih jauh lagi jika tidak ada folikel yang berukuran minimal 9 mm setelah 7 hari kemudian. Pada *step-down protocol*, dosis awal 150 IU sampai diproduksi folikel berukuran 10 mm. Jika tujuan ini tidak tercapai setelah 5 hari maka dosis dinaikkan 37,5 IU sampai dosis maksimal 225 IU. Penurunan 37,5 IU setelah 3 hari kemudian menurun menjadi 75 IU segera setelah ukuran folikel 10 mm tercapai. Dengan melihat hasil tersebut, mereka lebih memilih *step-down protocol* karena pertumbuhan monofolikuler dapat dicapai dalam waktu yang lebih singkat.²⁵

Andoh dkk²² menggunakan protokol serupa dengan hMG sebagai pengganti FSH. Langkah-langkah lainnya sebanding dengan penelitian oleh van Santbrink dan Fauser namun penambahan dimulai setelah 7 hari bukan 5 hari dan dosis awal pada *step-down protocol* adalah 225 IU selama 2 hari kemudian diturunkan menjadi 150 IU. Pada penelitian ini *step-down protocol* memerlukan durasi terapi yang lebih singkat.

Balasz dkk²⁶ menggunakan modifikasi *step-up-step-down protocol* pada 29 pasien dengan dosis awal 300 IU r-hFSH diikuti dengan 3 hari bebas gonadotrophin, diikuti dengan protokol *step-up* klasik. *Step-up-step-down protocol* menggunakan gonadotropin dengan dosis yang lebih tinggi, tapi angka pertumbuhan monofolikular juga lebih tinggi.

Peran GnRH Agonis dalam Induksi Ovulasi

Analisis komparatif tentang hasil penggunaan protokol dengan atau tanpa GnRH agonis memperlihatkan bahwa protokol agonis menghasilkan:

- penurunan insidensi lonjakan LH prematur
- pengambilan jumlah oosit yang meningkat
- peningkatan angka kehamilan
- peningkatan angka kelahiran hidup

Beberapa pendekatan telah digunakan untuk mengadaptasi protokol GnRH agonis terhadap kebutuhan individual pasien. Pengurangan dosis GnRH agonis menyebabkan terbentuknya 'mini-flare' protocols yang dirasakan berguna pada pasien dengan respon stimulasi yang buruk.²⁷

Dari meta-analisis yang dilakukan Daya tahun 2000 didapatkan bahwa *long protocol* memiliki keluaran yang lebih baik dibandingkan variasi protokol GnRH agonis yang lain. Kesimpulan dari meta-analisis ini adalah *long protocol* baik dengan pemberian awal GnRH agonis saat fase folikular atau fase luteal memberikan hasil yang lebih baik daripada *short protocol* atau *ultrashort protocol* dengan terjadinya peningkatan probabilitas kehamilan menggunakan *long protocol*. *Long protocol* berhubungan dengan lebih banyaknya gonadotropin yang digunakan tapi menghasilkan jumlah oosit yang lebih banyak pula. Dianjurkan untuk melakukan reevaluasi *short protocol* dan *ultrashort protocol*.²⁸

Pada metaanalisis yang lain dilakukan perbandingan pemberian depo GnRH agonis dengan pemberian harian. Analisis ini melaporkan tidak ada perbedaan pada angka kehamilan.²⁹ Data studi multisenter lain menunjukkan hasil yang lebih baik dengan pemberian harian (OR 0,77, 95% CI 0,55 - 0,99).³⁰

a															
													hCG		
														OPU	
	FSH														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Hari dalam siklus haid														
b															
														hCG	
														OPU	
	Cetrorelix 0,25 mg sc per hari														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	Hari dalam siklus haid														

Gambar 5. Protokol pemberian GnRH antagonis
a. Single dose, b. Multiple dose

Perbandingan antara GnRH antagonis dengan GnRH agonis *long protocol*

Al Inany dan Aboulghar menyimpulkan bahwa GnRH antagonis dapat digunakan pada *short protocol* dan *simple protocol* untuk induksi ovulasi dalam konsepsi buatan. Meski demikian mereka juga menyarankan bahwa pasangan harus diberitahu adanya kemungkinan penurunan angka kelahiran saat mengganti dari protokol GnRH agonis menjadi protokol GnRH antagonis. Keuntungan protokol GnRH antagonis adalah lebih pendeknya durasi stimulasi dan jumlah gonadotropin yang diperlukan. Mereka juga menggambarkan reduksi jumlah oosit yang didapat.³¹

Insidensi OHSS berat tingkat III tidak berkurang secara signifikan ketika semua data diambil bersama-sama (OR 0,47, 95% CI 0,18 - 1,25). Mereka juga menyatakan bahwa kadar estradiol pada hari pemberian hCG berkurang secara signifikan sekitar - 570 ng/ml (95% CI - 662 - 477). Angka kehamilan per pasien dan per embryo transfer berkurang secara signifikan tetapi angka keguguran sama pada kedua protokol tersebut.³¹

Ludwig dkk berkesimpulan yang sama, angka kehamilan secara keseluruhan menurun secara signifikan dan angka kejadian OHSS menurun sekitar setengahnya., walaupun perbedaan ini tidak signifikan. Kadar estradiol pada hari pemberian hCG menurun rata-rata -650 pg/ml (95% ;CI :- 743, -557).³²

GMPULAN

Dengan ditemukannya berbagai sediaan gonadotropin, terdapat banyak kemajuan dalam penanganan anovulasi pada infertilitas. Perkembangan teknologi memungkinkan dihasilkannya sediaan gonadotropin dengan kemurnian yang tinggi, sehingga berbagai penyulit yang timbul seperti pada masa awal penemuan gonadotropin dapat dihindari. Walaupun demikian, penggunaan gonadotropin tetap harus mengikuti protokol yang ada, guna mendapatkan hasil yang paling optimal.

Saftar Pustaka

1. Howles CM, Wikland M. The use of recombinant human FSH in in vitro fertilization. In: Shoham Z, Howles CM, Jacobs HS, eds. Female Infertility Therapy: Current Practice. London: Martin Dunitz;1999: 103-114.
2. Eshkol A. Recombinant gonadotrophins: an introduction. Hum Reprod.1996; 11(suppl.1):89-94.
3. Loumaye P, Martineau I, Piazzzi A et al. Clinical assessment of human gonadotrophins produced by recombinant technology.Hum Reprod.1996; 11(suppl.1):95-1 07.
4. Fauser BC, Edwards RG. The early days of IVF. Hum Reprod Update. 2005;11(5):437-8.
5. Al-Inany H, Aboulghar MA, Mansour RT, Proctor M. Recombinant versus urinary gonadotrophins for triggering ovulation in assisted conception. Hum Reprod. 2005;20(8):2061-73.
6. Ludwig M, Howles CM. Optimization of Ovarian Stimulation Protocols for Assisted Reproduction. Hong Kong: CMPMedica. 2005:4-64.
7. Macklon NS, Fauser BC. Gonadotrophins in ovulation induction. Reprod Biomed Online. 2005;10 (suppl 3):25-31.
8. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian diseases: endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol.1987;1:235-45.
9. American College of Obstetricians and Gynecologist. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Obstet Gynecol.2002;99:347-58.

10. Franks S, Gilling-Smith C. Advances in induction of ovulation. *Curr Opin Obstet Gynecol.*1994; 6:136-40.
11. Balasch J, Fabregues F, Arroyo V. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a new insight into the pathogenesis of ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod.*1998; 13:2718-30.
12. Eichthal U, Schenker JG. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome-views and Ideas. *Hum Reprod.*1997; 12:1129-37.
13. Erickson GF, Hsueh AJW, Quigley ME, Rebar RW, Yen SSe. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.*1979; 49:514-9.
14. Seibel MM, Kamreva MM, MacArdle C, Taimor ML. Treatment of polycystic ovary disease with chronic low-dose follicle stimulating hormone: Biochemical changes and ultrasound correlation. *Int J Fertil.*1984; 29:39-43.
15. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab.*1996; 81:3821-4.
16. Balasch J, Fabregues F, Casamitjana R. A pharmacokinetic and endocrine comparison of recombinant follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotrophin in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.*2003;6:296-301
17. Kilani Z, Dakkak A, Ghunaim S, Cognini GE, Tabarelli C, Parmegiani L, et al. A prospective, randomized, controlled trial comparing highly purified hMG with recombinant FSH in women undergoing ICSI: ovarian response and clinical outcomes. *Hum Reprod.* 2003;18:1194-9.
18. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagler MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotrophin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.*1995;64:347-54.
19. Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zeleznik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH): A role for LH in the final stages of follicular maturation. *J Clin Endocrinol Metab.*1999; 84:228-32.
20. Brinsden PR. Superovulation strategies in assisted conception. In Brinsden PR (ed). *Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction.* 3rd edition. London: Taylor & Francis.2005:77-88.
21. Bremner T, Benadiva CA. Step-up protocols. In Allahbadia GN. Ed. *Manual of Ovulation Induction.* New Delhi:Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2005:58-65.
22. Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.*1998;70:840-6.
23. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.*2002;77:83-90.

- Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online*.2003;7:170-8.
- van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J Clin Endocrinol Metab*.1997;82:3597-602.
- Balasch J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective, randomized comparison between low-dose step-up and modified step-down regimens. *Hum Reprod*.2001;16:652-66
- Hammadieh N, Afnan M, Papaioannou S, Ola B. Woman with small ovarian volume and microdose GnRH agonist protocol. *Hum Reprod*.2001;16:2030-1.
- Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*.2000.2.CD001299.
- Albuquerque LET, Saconato H, Maciel MCR, Barakat EC, Feritas V. Depot versus daily administration of GnRH agonist protocols for pituitary desensitization in assisted reproduction cycles: a Cochrane review. *Hum Reprod*.2003;18:2008-17.
- Diedrich K, Felberbaum R, Arce JC, Jespersen S. The second tier of validation: open discussion and sitting through the evidence:reply of the author. *Fertil Steril*.2003;80:1294.
- Al-Inany HG, Aboulghar M, Mansour R & Serour GI. Optimizing GnRH antagonist administration: meta-analysis of fixed vs flexible protocol. *Reprod Biomed Online*.2005;10:567-70.
- Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonist in ovarian stimulation for ART compared to the long protocol: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*.2001;265:175-82.