



# Prosiding

Kongres Obstetri dan  
Ginekologi Indonesia XVI  
Bandung

**Prosiding Kongres Obstetri dan  
Ginekologi Indonesia XVI Bandung  
BUKU I**

**Editor:**

Tono Djuwantono  
Wiryawan Permadi  
Dian Tjahyadi  
Yudi Mulyana Hidayat  
Hartanto Bayuaji  
Anita Deborah Anwar

**Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia  
(POGI)  
2015**

**Prosiding Kongres Obstetri dan  
Ginekologi Indonesia XVI Bandung  
BUKU I**

**Penerbit:**

Dep./SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Unpad  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung – Bekerja sama dengan POGI  
Jl. Pasteur No. 38 Bandung – 40161  
Telp: 022-2032530, 022-2034953-55,  
Pes. 3240 Fax 022-2039086

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang  
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh  
isi buku ini tanpa ijin tertulis dari penerbit

**Penata Isi:**

David Halim, Edwin Kurniawan, Yanni Melliandari Achmad

**Design Cover:**

Tono Djuwantono, Wiryawan Permadi, Stanislaus Adiwibowo Widjanarko

Copyright © 2015

**ISBN 978-602-73012-0-7**

**Sanksi Pelanggaran Pasal 72**

**Undang – Undang No 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 Rp. 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (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 Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)

# Kontributor Prosiding KOGI XVI Bandung Buku I

Prof. Dr. Johanes C. Mose, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Dr. Tono Djuwantono, dr., SpOG(K), M. Kes  
Divisi Fertilitas dan Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Nuring Pangastuti, dr., SpOG(K)  
Divisi Uroginekologi dan Bedah Rekonstruksi Panggul  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

Dodi Suardi, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Prof. Dr. Syahrul Rauf, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RS Universitas Hasanuddin Makassar  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Setyorini Irianti, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Adhi Pribadi, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Dr. Wiryawan Permadi, dr., SpOG(K)  
Divisi Fertilitas dan Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Sutrisno, dr., SpOG(K)  
Divisi Fertilitas dan Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSU Dr. Saiful Anwar Malang  
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Dr. Budi Wiweko, dr., SpOG(K)  
Divisi Fertilitas Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

H. Hari Paraton, dr., SpOG(K)  
Divisi Uroginekologi dan Bedah Rekonstruksi Panggul  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Tricia Dewi Anggraini, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Prof. Wimpie Pangkahila, dr., SpAnd  
Divisi Andrologi dan Seksologi  
SMF / Bag. Kesehatan Reproduksi  
RSUP Sanglah Denpasar Bali  
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

I. B. Putra Adnyana, dr., SpOG(K)  
Divisi Fertilitas dan Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Sanglah Denpasar Bali  
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)  
Divisi Fertilitas dan Edokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., SpBP  
Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Dr. Ruswana Anwar, dr., SpOG(K), M.Kes  
Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Edwin Armawan, dr., SpOG(K), MM., M.H. Kes., MMRS  
Divisi Uroginekologi dan Bedah Rekonstruksi Panggul  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

M. Syah Nadir Chan, dr., SpOG (K)  
Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSIA YPK Mandiri Jakarta

Risanto Siswosudarmo, dr., SpOG(K)  
Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

Dr. Gatot N. A. Winarno, dr., SpOG(K), M.Kes  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Dr. Hariyono Winarto, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Dr. H. Agus Sulistyono, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Dr. Soetomo Surabaya  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Nuswil Bernolian, dr., SpOG(K)  
Divisi Kedokteran Fetomaternal  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Deri Edianto, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUD Dr. Pirngadi Medan  
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara

George Adriaansz, dr., SpOG(K)  
Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

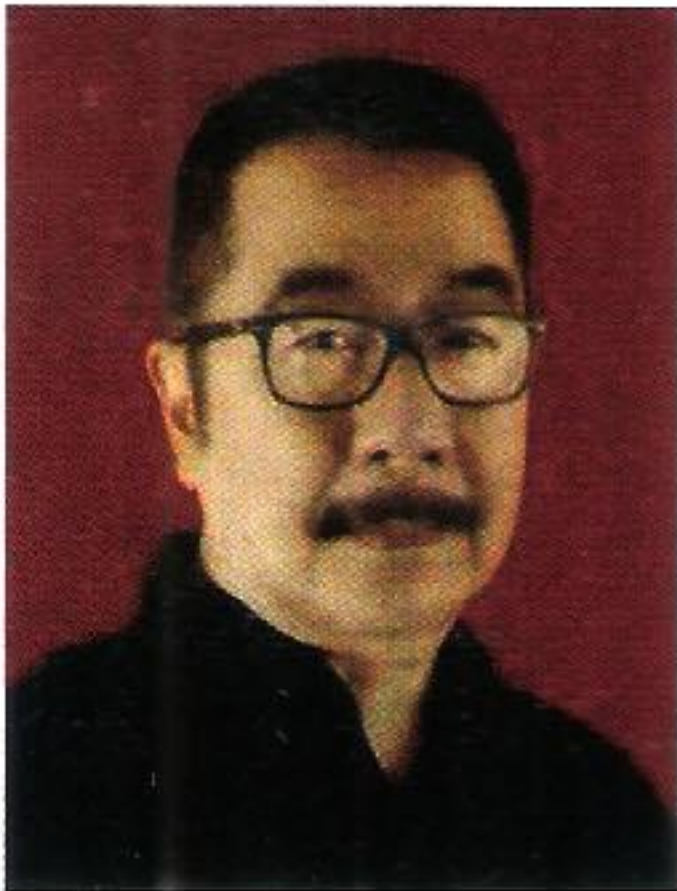
Hasto Wardoyo, dr., SpOG(K)  
Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

Prof. H. Moch Anwar, dr., M.Med.Sc, SpOG(K)  
Divisi Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi  
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

Prof. Dr. Biran Affandi, dr., SpOG(K), FAMM  
Divisi Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta  
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Dr. Yudi Mulyana Hidayat, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung  
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Prof. Dr. Ketut Suwiyoga, dr., SpOG(K)  
Divisi Onkologi  
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi  
RSUP Sanglah Denpasar Bali  
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana



## Sambutan Ketua PB POGI

Bismillahir-rahmaannir-rahiim  
Assalamu'alaikum Wr. Wb.  
Salam sejahtera untuk kita semua.

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji syukur kehadiran Allah S.W.T Tuhan Yang Maha Kuasa karena atas perkenannya Panitia KOGI XVI Bandung 2015 dapat menerbitkan **Buku Prosiding KOGI XVI Bandung 2015**.

Ini adalah hal pertama yang dilakukan dan mudah-mudahan kebiasaan menerbitkan Buku Prosiding ini bisa terus dilaksanakan pada Kongres/PIT selanjutnya.

Apresiasi setinggi-tingginya saya sampaikan kepada Panitia KOGI XVI Bandung 2015 atas jerih payahnya telah berupaya keras untuk dapat menerbitkan buku ini.

Dan kepada Sejawat sekalian peserta Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia (KOGI), semoga Buku Prosiding KOGI XVI Bandung 2015 ini dapat bermanfaat dalam melaksanakan tugas sebagai SpOG ditempatnya masing-masing. Demikianlah, mudah-mudahan Tuhan Yang Maha Kuasa selalu meridhoi POGI dan kita semua.

Terima Kasih.

Wassalam.

Dr. Nurdadi Saleh, SpOG  
Ketua Umum PB POGI periode 2012 – 2015



## Sambutan Ketua POGI Jawa Barat

Assalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakatuh.

Dengan bangga saya menyambut Buku Prosiding Kongres Obstetri dan Ginekologi XVI. Buku ini hasil upaya yang optimal seluruh Panitia KOGI XVI terutama tim bidang ilmiah, diharapkan buku ini dapat menjadi asupan yang baik dalam khasanah ilmu kesehatan reproduksi di Indonesia.

Saya yakin buku ini akan bermanfaat untuk kita semua khususnya bagi profesi obstetri dan ginekologi, baik yang sedang menjalankan pendidikan ataupun yang telah berprofesi dan praktek sebagai ahli obstetri dan ginekologi, karena buku ini merupakan kumpulan karya-karya ilmiah para pakar-pakar di bidang kesehatan reproduksi di Indonesia.

Dengan diterbitkannya buku ini, diharapkan sejawat ahli obstetri dan ginekologi, dokter umum, bidan dan tenaga medis lain yang berkiprah dalam bidang kesehatan reproduksi mempunyai acuan penatalaksanaan yang sesuai dengan kaidah-kaidah ilmiah dan berdasarkan bukti-bukti ilmiah (*Evidence Based*) yang telah dikaji oleh para pembicara KOGI XVI 2015 di Bandung.

Saya dan seluruh panitia KOGI XVI Bandung 2015 memberikan apresiasi yang sangat tinggi atas terbitnya buku ini dan sangat yakin bahwa pembaca akan mendapatkan manfaat yang besar setelah membaca buku ini dalam melakukan tindakan atau penatalaksanaan medis yang berhubungan dengan kesehatan reproduksi.

Terimakasih kepada seluruh kontributor/pembicara/penulis pada Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia (KOGI) ke XVI 2015 di Bandung yang telah memberikan pengetahuan yang tak terhingga ini. Semoga dengan terbitnya buku ini, sejawat di Indonesia dapat meningkatkan pelayanan kesehatan reproduksi dan kualitas kesehatan reproduksi wanita Indonesia.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Ketua Kongres Obstetri Ginekologi Indonesia (KOGI) Ke XVI

Dr. Yudi Mulyana Hidayat, dr., SpOG(K), Dipl.MAS



## Prawacana

Assalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakatuh.

Sejawat anggota POGI yang saya hormati,

Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia XVI mengangkat tema "Peningkatan Peran POGI dalam Menjamin Mutu Pendidikan dan Pelayanan Kesehatan Reproduksi Berkualitas untuk Menghasilkan Generasi Emas pada Era Jaminan Kesehatan Nasional". Tema tersebut tampaknya sangat ideal dengan tantangan dan harapan masyarakat, termasuk pemerintah Indonesia terhadap kinerja ahli Obstetri dan Ginekologi di seluruh pelosok tanah air. Terdapat pertanyaan yang menggajal di benak kita "Apakah kita yang bernaung dalam organisasi POGI mampu menjawab tantangan tersebut?".

Pertanyaan lain yang mungkin perlu direnungkan adalah: Apa yang telah kita berikan sebagai insan anggota POGI terhadap mutu pendidikan dan pelayanan kesehatan reproduksi di lingkungan pekerjaan kita? Pada saat ini kita dihadapkan pada era baru, yaitu jaminan kesehatan nasional. Tatanan baru tersebut perlu disikapi dengan arif dan strategi yang tepat sehingga mutu pendidikan dan pelayanan kesehatan reproduksi dapat meningkat kualitasnya. Dalam era JKN ini kita harus serba efisien dalam menangani pasien sesuai *clinical pathway*, yang oleh sebagian sejawat disebut irit dan di bawah standar yang sesuai dengan praktek kedokteran modern.

Secara kuantitatif terdapat peningkatan jumlah lulusan ahli obstetri dan ginekologi, demikian pula jumlah konsultan berbagai bidang keilmuan meningkat dengan mengembirakan, namun dari segi kualitas apakah pendidikan kita sudah dapat bersaing dengan lulusan negara tetangga atau internasional?. Pertanyaan ini hanya bisa dijawab dengan bukti yang konkrit, salah satu bukti nyata peningkatan mutu pendidikan adalah indikator tulisan/hasil penelitian yang diterbitkan oleh jurnal internasional bereputasi atau jurnal ilmiah terakreditasi di Indonesia. Hasil karya ilmiah dalam bentuk publikasi inilah yang merupakan indikator peringkat institusi pendidikan maupun negara dalam kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi.

Publikasi ilmiah dari ilmuwan Indonesia memang kurang mengembirakan dibandingkan dengan negara tetangga. Sebagai insan anggota POGI terutama yang berada di institusi pendidikan/perguruan tinggi mempunyai kewajiban moral untuk meningkatkan dan menyebarkan hasil risetnya sehingga kita dapat bersaing dengan negara lain. Kegiatan



kongres dan pertemuan ilmiah tahunan di masa mendatang, hendaknya dijadikan ajang presentasi dari hasil penelitian para anggota POGI. Dalam buku prosiding ini tujuannya ingin mempresentasikan kiat untuk memahami kemajuan ilmu dan teknologi di bagian obstetri dan ginekologi. Cita-cita ke depan, semoga pertemuan ilmiah dan kongres organisasi kita tercinta ini menjadi ajang unjuk publikasi ilmiah hasil penelitian yang berorientasi kepada kepentingan masyarakat, terutama guna meningkatkan keselamatan pasien yang akhirnya berdampak terhadap penurunan angka kesakitan/kematian ibu dan perinatal, serta kemajuan pelayanan bidang obstetri dan ginekologi.

Pada pertemuan ilmiah ini, seluruh elemen pengurus dan anggota POGI bercita-cita mengkaji secara mendalam mengenai peran POGI dalam menjamin mutu pelayanan kesehatan reproduksi yang berkualitas untuk menghasilkan generasi emas pada era jaminan kesehatan nasional. Pelayanan yang diberikan anggota POGI saat ini masih belum merata secara geografis, selain itu kita mengakui masih ada perbedaan perlakuan bagi pasien mampu dan miskin, perbedaan *response time* pelayanan di rumah sakit swasta dan pemerintah, masih retannya risiko kesakitan dan kematian ibu pada penduduk miskin akibat karakteristik ibu yang tidak menguntungkan.

Karakteristik tidak menguntungkan ini justru banyak dijumpai pada penduduk yang kurang mampu akibat paritas ibu yang tinggi, anemia, dan penyakit lain yang menyertai kehamilan. Keadaan ini mungkin disebabkan karena masalah struktur kependudukan dan kesempatan/keterjangkauan pelayanan keluarga berencana saat ini kurang diperhatikan akibat desentralisasi pelayanan keluarga berencana yang tidak merata di seluruh daerah di Indonesia, situasi ini sangat tergantung dari misi kependudukan seorang kepala daerah. Keadaan ini menjadi tantangan yang berat dan perlu idealisme yang tinggi dari seorang anggota POGI terutama yang berada di pelosok yang jauh dari ibukota provinsi, di tangan sejawat inilah generasi penerus bangsa dipertaruhkan.

Persiapan kehamilan menjadi salah satu target penting dalam menghasilkan anak yang sehat, anak merupakan generasi penerus bangsa. Menghasilkan generasi emas yang berkualitas perlu kerja sama yang padu antara ibu dan keluarga. Di lain pihak, kita anggota POGI sebagai pelayan kesehatan reproduksi harus bahu-membahu dengan dokter anak, dokter layanan primer, bidan dan semua sektor yang mempunyai daya ungkit besar terhadap keberhasilan menghasilkan generasi emas yang berkualitas.

Pada KOGI yang dilaksanakan di Bandung, panitia berusaha membuat rancangan penyelenggaraan yang berkelanjutan dimulai dari penentuan topik dan diskusi materi melalui *website* dalam bentuk *scientific room*. *Scientific room* merupakan sarana komunikasi antara moderator, pembicara dan panitia ilmiah KOGI 2015 berupa forum ilmiah dalam *website* <https://www.ilmiahkogi2015.com>. Tujuan kegiatan ini agar suatu sajian ilmiah berupa

*workshop* dan simposium menjadi lebih berbobot dan tidak tumpang tindih penyajiannya, sebab apa yang akan disampaikan telah didiskusikan lebih dahulu. Moderator akan memimpin *scientific room* sebuah simposium dari awal, mengatur materi pembicara, menentukan *learning objective* dan tujuan pembelajaran.

Topik/tema dan kajian ilmiah pada kongres ini dirancang satu tahun yang lalu di Bandung, dengan memerhatikan arahan ketua PB POGI dan ketua bidang ilmiah PB POGI. Selanjutnya topik dan pembicara disusun oleh para ketua himpunan dan mitra bestarinya yang berada dalam naungan POGI (Obstetri dan Ginekologi Sosial, Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas, Onkologi Ginekologi, Uroginekologi, dan Fetomaternal). Tindak lanjut topik tersebut dibahas dalam forum panitia KOGI Bandung yang melibatkan Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung, Kepala Divisi beserta seluruh anggotanya.

Ahamdullilah berkat kerja sama yang baik seluruh keluarga besar POGI, akhirnya topik tersebut dapat tertuang dalam buku prosiding ini, walaupun penyajiannya belum sempurna, namun karya ini mudah-mudahan dapat memperkaya bahan bacaan bagi seluruh anggota POGI dalam mengemban tugas mulia meningkatkan pelayanan kesehatan reproduksi untuk menghasilkan generasi emas di masa mendatang.

Wassalamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakatuh.

Ketua Bidang Ilmiah KOGI XVI Bandung



Dr. Tono Djuwantono, dr., SpOG(K), M.Kes

## Daftar Isi

|   |     |
|---|-----|
| 1. Persiapan Kehamilan yang Berkualitas untuk Menyongsong Generasi Emas .....   | 1   |
| 2. Konsensus Keguguran Mengancam .....  | 14  |
| 3. Dydrogesterone pada Keguguran Berulang .....   | 21  |
| 4. <i>Luteal Phase Support in Controlled Ovarian Hyperstimulation</i> .....   | 30  |
| 5. <i>Fistula Rektovaginalis</i> .....  | 47  |
| 6. Persalinan Pasca Fistulorafi Rektovagina: Seksio Sesarea atau Pervaginam? ...  | 55  |
| 7. Faktor Risiko dan Patogenesis Kanker Endometrium .....   | 59  |
| 8. Hiperplasia Endometrium .....  | 72  |
| 9. Peran SpOG dalam Penatalaksanaan Kanker Endometrium Stadium Dini .....   | 80  |
| 10. <i>Sexual Problems in Menopause</i> .....   | 87  |
| 11. Evaluasi Penatalaksanaan Preeklamsi Berat Tanpa Komplikasi pada Era Jaminan Kesehatan Nasional Periode 2014 .....           | 90  |
| 12. Penatalaksanaan Preeklamsia/Eklamsia dengan Sindroma HELLP Berdasarkan PNPK <i>Clinical Pathway</i> dan PPK .....           | 101 |
| 13. Terganggunya Transfer Nutrisi Membran Trofoblas sebagai Risiko Terjadinya Pertumbuhan Janin Terhambat pada Preeklamsi ..... | 107 |
| 14. Konsep Praktis Tata Laksana Terkini Sindrom Ovarium Polikistik .....  | 119 |
| 15. Resistensi Insulin dan Lipotoksisitas pada Sindrom Ovarium Polikistik .....   | 129 |
| 16. Optimalisasi Induksi Ovulasi dengan Klomifen Sitrat Prediktor Monitoring dan Efektivitas pada SOPK .....                    | 138 |
| 17. Penanganan Keloid dari Sudut Pandang Bedah Plastik .....  | 145 |
| 18. Keuntungan Non Kontraseptif Pil Oral Kombinasi Estradiol Valerate/ Dienogest .....  | 149 |

|  |     |
|--|-----|
| 19. Estrogen for Vaginal Rejuvenation .....  | 166 |
| 20. Peremajaan Vagina dengan Operatif vs Laser .....   | 181 |
| 21. Penggunaan IUD Pascasalin: Sebuah Usaha Meningkatkan <i>Contraceptive Prevalence Rate</i> dan Menurunkan <i>Unmet Need</i> demi Percepatan Penurunan Angka Kematian Ibu di Indonesia ..... | 189 |
| 22. Panduan Penegakan Diagnosis Tumor Ovarium .....  | 200 |
| 23. Tumor Ovarium pada Kehamilan .....   | 224 |
| 24. Penyusun Panduan Praktek Klinis & <i>Clinical Pathway</i> "Penatalaksanaan Perdarahan Pasca Salin dengan Konservatif Berdasarkan PNPK" .....   | 228 |
| 25. Penatalaksanaan Perdarahan Pascasalin dengan Tindakan Histerektomi Berdasarkan PNPK dalam Bentuk <i>Clinical Pathway</i> .....   | 245 |
| 26. Kesulitan Tindakan Operasi pada Tumor Jinak Ovarium .....  | 263 |
| 27. Peran Dokter Spesialis Obstetri-Ginekologi dalam Perbaikan Kesehatan Ibu dan Bayi melalui Program Pelayanan Obstetri-Neonatal Emergensi Komprehensif di Rumah Sakit .....                  | 267 |
| 28. Peran Dokter Spesialis (SpOG) dalam Penanggulangan Kemiskinan, Peningkatan Derajat Kesehatan, serta Menyambut Era Pasca MDG's 2015 .....   | 289 |
| 29. <i>Health Technology Assesment</i> dalam Praktek Asuhan Kebidanan .....  | 297 |
| 30. Kontrasepsi pada Kelainan Medik .....  | 308 |
| 31. Perbandingan Luaran dan Komplikasi Operasi Histerektomi Radikal Perlaparoskopi dengan Histerektomi Radikal Perlaparotomi pada Karsinoma Serviks Uteri Stadium Awal .....                   | 330 |
| 32. Serviks Uterus Menggugat, Bagaimana Implementasi atas Keilmuan?: Sebuah Renungan Sumbangan Pemikiran .....   | 343 |



## DYDROGESTERONE PADA KEGUGURAN BERULANG

Tono Djuwantono

### PENDAHULUAN

Berdasarkan konsensus *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) maka keguguran berulang didefinisikan sebagai 3 kejadian atau lebih terjadinya keguguran secara berturut-turut sebelum umur kehamilan mencapai 20 minggu<sup>1</sup>. Sebagian besar keguguran diduga terjadi karena faktor genetik yang sangat dipengaruhi oleh usia maternal. Namun demikian beberapa penelitian menemukan bahwa keguguran berulang berhubungan erat dengan beberapa faktor, berikut: (1)genetik; (2) usia; (3) sindrom antifosfolipid; (4) anomali uteri; (5) trombofilia; (6) gangguan hormon atau gangguan metabolisme; (7) infeksi; (8) autoimun; (9) kualitas sperma; (10) gaya hidup. Namun demikian, hampir 50% kasus keguguran berulang tidak diketahui penyebabnya. Berdasarkan data dari seluruh dunia, diketahui bahwa besarnya angka keguguran mencapai 15-20% sedangkan angka keguguran berulang sekitar 1-2%<sup>1</sup>.

Keberhasilan kehamilan dipengaruhi oleh toleransi semiallogenik embrio/fetus terhadap sistem immum ibu. Diyakini bahwa toleransi tersebut bergantung pada interaksi berbagai sitokin yang diekskresikan oleh sel-sel maternal dan fetus pada daerah implantasi. Progesteron berperan dalam mengendalikan lingkungan sistem immun pada tahap awal kehamilan. Efek protektif imunologis kehamilan dari progesteron ditandai dengan adanya pengendalian produksi sitokin. Defisiensi progesteron diketahui berhubungan dengan gangguan maturasi endometrium dan ketidakseimbangan regulasi sitokin inflmasi. Dengan demikian, pemberian progesteron dianggap dapat membantu menjaga tercukupinya respon immun saat awal masa kehamilan dan mencegah terjadinya keguguran<sup>2</sup>.

### **Progesteron untuk mempertahankan kelangsungan kehamilan**

Terapi hormon merupakan salah satu terapi yang dapat diberikan untuk mengatasi keguguran berulang. Salah satu terapi hormon yang biasa dilakukan untuk terapi keguguran berulang adalah dengan pemberian progestogen. Progestogen merupakan kelompok hormon yang berikatan dengan reseptor progesteron, meliputi hormon progesteron alami dan progesteron dalam bentuk sintetis. Progestogen diketahui memiliki karakteristik dan mekanisme aksi yang serupa dengan progesteron alami.

Progesteron disekresikan selama masa kehamilan awal di ovarium oleh corpus luteum. Progesteron diperlukan untuk mempertahankan kelangsungan kehamilan melalui induksi perubahan sekresi pada dinding uterus yang penting untuk implantasi embrio. Progesteron diketahui memodulasi respon imun ibu agar tubuhnya tidak menolak embrio, meningkatkan relaksasi pada uterus dan menekan terjadinya kontraksi uteri<sup>3</sup>. Konsentrasi progesteron yang rendah diketahui berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya keguguran pada trimester pertama<sup>4</sup>. Karena peran fisiologis progesteron yang penting dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan maka progesteron digunakan untuk mengobati wanita yang rentan mengalami keguguran ataupun wanita yang mengalami defisiensi progesteron untuk meningkatkan harapan kelangsungan kehamilan<sup>5</sup>.

### **Mekanisme progesteron dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan**

Progesteron, yang merupakan hormon seks pada wanita, diketahui menginduksi perubahan sekretori pada dinding endometrium yang sangat penting untuk keberhasilan implantasi telur yang telah dibuahi oleh sperma. Progesteron dihasilkan paling besar dari sekresi corpus luteum, merupakan kelompok sel yang terbentuk di dalam ovarium setelah folikel ruptur karena terjadinya ovulasi. Diduga bahwa faktor penyebab terjadinya keguguran pada banyak kasus adalah sekresi progesteron yang tidak adekuat selama fase luteal dan masa kehamilan awal. Oleh karena itu, progestogen diberikan pada pasien hamil mulai pada trimester awal kehamilan untuk mencegah terjadinya keguguran spontan. Progestogen sangat umum digunakan pada pasien yang menjalani program bayi tabung. Progesteron bekerja

melalui beberapa mekanisme aksi dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan, antara lain:

### **1. Progesteron sebagai agen immunomodulator di awal kehamilan**

Progesteron dan dydrogesterone diduga menghambat aktivitas sel-sel *natural killer* (sel NK) pada lapisan antara *feoto-maternal*. Selama trimester pertama kehamilan, sel-sel NK CD56+ terdiri dari bagian besar limposit desidua. Terdapat bukti yang diperoleh dari uji sitotoksik, yaitu bahwa aktivitas sel NK desidua secara signifikan lebih rendah pada kehamilan yang normal dibandingkan pada kasus keguguran berulang<sup>6</sup>. Mekanisme sel NK dalam menyerang targetnya adalah melalui eksositosis perforin dan granula-granula yang mengandung serin esterase. Saat persalinan, ekspresi perforin secara signifikan lebih tinggi daripada saat trimester pertama. Hal tersebut mengindikasikan adanya penekanan aktivitas sel NK pada awal kehamilan. Penekanan aktivitas sel NK, seperti penghambatan pelepasan perforin, sebagian dimediasi oleh protein dengan berat molekul 34 kDa yang dihasilkan oleh sel-sel desidua CD56+ dan dikenal dengan sebutan *progesterone induced blocking factor* (PIBF)<sup>7</sup>.

### **2. Progesterone-induced blocking factor (PIBF)**

PIBF memediasi efek-efek imunologis dari progesteron pada kehamilan. Produksi PIBF oleh limposit diinduksi baik oleh progesteron dan dydrogesteron bergantung pada dosis yang diberikan dan dapat dihambat oleh RU-486 (mifepristone) dalam konsentrasi yang serupa<sup>8</sup>. PIBF mempengaruhi berbagai fase respon imun maternal yang melibatkan sistem imun selular maupun humoral, dengan cara melepaskan efek anti-abortus dan menghambat pelepasan asam arachidonat<sup>9</sup>. PIBF menginduksi peningkatan produksi sitokin IL-10 tipe Th-2 sebanyak 8 kali lipat melalui limposit aktif dengan menstabilkan mRNA IL-10. Diketahui bahwa kurangnya PIBF pada tikus mengakibatkan peningkatan aktivitas sel NK dan interferon (IFN) sedangkan konsentrasi IL-10 menurun<sup>3</sup>.

PIBF juga membantu produksi antibodi-antibodi yang disebut dengan antibodi asimetrik. Pembentukan antibodi tersebut diperlukan dalam perubahan imunologis untuk mempertahankan kelangsungan kehamilan. Antibodi-antibodi

asimetrik tidak memiliki fungsi efektor dan tidak dapat menimbulkan respon sitotoksik terhadap antigen embrionik. Karakteristiknya yang univalen sesuai dengan perannya sebagai "antibodi penghambat" yang bersaing dengan antibodi presipitasi yang memiliki spesifitas yang sama, dengan demikian antibodi asimetrik membantu mengendalikan keseimbangan respon imun maternal anti-embrionik<sup>10</sup>.

Berdasarkan hasil penelitian terkini diketahui bahwa wanita dengan riwayat keguguran berulang memiliki proporsi antibodi IgG asimetrik yang secara signifikan lebih rendah (3% dari total IgG) dibandingkan wanita hamil yang sehat (29% dari total IgG), nullipara, dan multipara. Selain itu, di antara antibodi-antibodi yang reaktif terhadap antigen endometrium diketahui bahwa wanita dengan keguguran berulang memiliki proporsi antibodi asimetrik yang secara signifikan lebih rendah daripada wanita hamil yang sehat<sup>11</sup>.

### **Dydrogesterone pada kasus keguguran berulang**

Dydrogesterone tergolong ke dalam kelas "retrosteroid" dan merupakan stereoisomer dari progesterone alami. Konformasi dydrogesterone terbentuk dari progesteron yang diinduksi sinar ultraviolet. Dydrogesterone memiliki karakteristik biologis yang sama dengan progesteron alami dan diketahui memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor progesteron (PR). Berbeda dengan progesteron, dydrogesterone memiliki bioavailabilitas yang tinggi setelah dikonsumsi per oral sehingga dydrogesterone tersedia di pasaran dalam bentuk progestagen aktif oral (*Duphaston*). Progesteron diketahui sebagai steroid paling penting untuk menjaga kelangsungan kehamilan sehingga dydrogesterone, yang merupakan salah satu progestogen, menjadi salah satu terapi yang direkomendasikan untuk mengatasi ancaman aborsi dan juga aborsi berulang. Efek dydrogesterone dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan pada hewan model tikus yang mengalami ovariectomi telah ditunjukkan pada awal 1980-an<sup>12</sup>. Namun demikian, mekanisme dydrogesterone dalam mempertahankan kehamilan pada saat itu belum diketahui<sup>12</sup>. Berbeda dengan progestagen lainnya yang tersedia di pasaran, dydrogesterone diketahui tidak memiliki aktivitas androgenik ataupun antiandrogenik terhadap fetus sehingga dydrogesterone aman untuk diberikan kepada wanita hamil tanpa memiliki risiko menyebabkan cacat genital pada fetus<sup>13</sup>.



Terdapat suatu penelitian klinis acak yang terkontrol, melibatkan 114 orang wanita (usia 20-34 tahun) dengan riwayat keguguran berulang, yang meneliti efektivitas pemberian dydrogesterone untuk mengatasi keguguran berulang. Semua subjek penelitian diberikan dydrogesterone (10 mg sebanyak 2X sehari per oral), human chorionic gonadotropin (hCG, 5000 IU setiap 4 hari melalui injeksi intramuskular). Terdapat subjek penelitian, yang merupakan kontrol, yang tidak diberikan dydrogesterone ataupun injeksi hCG sampai usia kehamilan 12 minggu. Pemberian terapi dilakukan segera setelah dipastikan adanya kehamilan. Melalui penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa dydrogesterone dan hCG secara signifikan menurunkan angka keguguran dibandingkan dengan kelompok kontrol yang tidak diberi terapi. Angka keguguran pemberian dydrogesteron, hCG, dan tanpa terapi secara berturut-turut yaitu, 14%, 16%, dan 20% tanpa adanya komplikasi obstetrik<sup>14</sup>.

Terdapat penelitian lain yang juga melakukan perlakuan serupa. Penelitian pemberian tersebut melibatkan 146 orang wanita dengan kehamilan pada trimester pertama yang mengalami pendarahan dan mengalami ancaman aborsi. Subjek penelitian diterapi dengan 10 mg dydrogesterone secara per oral sebanyak 2X sehari. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dydrogesterone menurunkan angka keguguran secara signifikan dibandingkan kelompok yang tidak diberi terapi. Angka kelahiran penuh bulan pada kelompok yang diberi dydrogesterone mencapai 75.5% sedangkan pada kelompok kontrol sebesar 66.6%<sup>14</sup>.

Berikut ini beberapa laporan lainnya terkait penggunaan dydrogesterone sebagai terapi untuk mengobati, keguguran, ancaman keguguran ataupun keguguran berulang, antara lain:

Sebanyak 21 laporan mengenai terapi penggunaan dydrogesterone yang melibatkan 1380 pasien. Lima penelitian diantaranya merupakan penelitian acak yang melibatkan 660 orang wanita yang memenuhi kriteria untuk meta-analisis. Angka keguguran berikutnya atau kelangsungan kehamilan per wanita acak dibandingkan dengan wanita yang menerima dydrogesterone dan juga dibandingkan dengan kelompok yang hanya melakukan "*bed rest*" ataupun kelompok dengan intervensi plasebo. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa angka keguguran setelah pemberian dydrogesterone adalah 13% (44/335) sedangkan pada

kelompok kontrol sebesar 24% ( *odd ratio* untuk keguguran sebesar 0.47, (CI = 0.31-0.7), terdapat penurunan angka keguguran absolut sebesar 11%). Dilaporkan adanya efek samping pada keduapuluhsatu laporan, namun efek samping bersifat minimal. Meskipun faktor-faktor yang dapat membiaskan hasil tidak dapat dikontrol namun hasil *review* sistematis tersebut menunjukkan penurunan risiko keguguran yang signifikan sebesar 47% ketika dilakukan pemberian dydrogesterone<sup>15</sup>.

### **Dydrogesterone pada wanita dengan ancaman keguguran (*threatened miscarriage*)**

Terdapat beberapa penelitian yang meneliti efektivitas dydrogesterone dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan pada wanita dengan ancaman keguguran (*threatened miscarriage*). El-Zibdeh pada 2009 melakukan penelitian acak dengan melibatkan 146 orang wanita dengan pendarahan dalam tingkat ringan dan sedang selama trimester kehamilan pertama sebagai subjek penelitiannya<sup>16</sup>. Subjek penelitian diberikan dydrogesterone secara per oral ( 10 mg, 2X sehari, per oral) (n=86) dan kelompok kontrol tidak diberikan terapi dydrogesterone (n= 60). Pemberian dydrogesterone dilanjutkan sampai 1 minggu setelah pendarahan berhenti. Berdasarkan penelitian tersebut dihasilkan bahwa insiden keguguran secara signifikan lebih rendah pada kelompok wanita yang menerima terapi dydrogesterone dibandingkan mereka yang tidak menerima terapi dydrogesterone (angka keguguran = 17.5% vs 25%; p <0.05). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan di antara 2 kelompok terkait dengan komplikasi kehamilan ataupun abnormalitas kongenital. Penelitian tersebut memiliki kesimpulan bahwa dydrogesterone tampaknya memiliki efek menguntungkan pada wanita yang mengalami ancaman keguguran (*threatened miscarriage*)<sup>16</sup>.

Terdapat penelitian lain yang juga meneliti mengenai efektivitas dydrogesterone pada wanita yang rentan mengalami ancaman keguguran. Penelitian ini dilakukan di Malaysia dengan melibatkan 191 orang wanita yang mengalami ancaman keguguran. Tujuan penelitian tersebut adalah untuk mengetahui efektivitas dydrogesterone dalam mencegah terjadinya keguguran pada wanita yang mengalami pendarahan sampai usia kehamilan 16 minggu dibandingkan dengan penatalaksanaan konvensional. Wanita dengan riwayat keguguran berulang tidak

masuk ke dalam subjek penelitian. Subjek penelitian menerima terapi dydrogesterone (40 mg di awal, selanjutnya 10 mg sebanyak 2X sehari) sedangkan kelompok kontrol menerima penatalaksanaan secara konvensional. Terapi dianggap berhasil jika kehamilan terus berlanjut sampai melebihi usia 20 minggu. Hasil penelitian menunjukkan bahwa angka keberhasilan kehamilan sampai usia kehamilan lebih dari 20 minggu ditemukan lebih tinggi pada kelompok wanita yang menerima terapi dydrogesterone dibandingkan kelompok kontrol (87.5% vs 71.6%;  $p < 0.05$ ). Keguguran yang terjadi pada kelompok wanita yang menerima dydrogesterone sebesar 12.5% sedangkan pada kelompok kontrol mencapai angka 28.4% ( $p < 0.05$ ). Tidak ditemukan adanya perbedaan terkait dengan insiden Caesarean sectio, placenta praevia, antepartum haemorrhage, kelahiran kurang bulan (28-36 minggu), hipertensi karena kehamilan ataupun berat badan bayi baru lahir yang rendah ( $< 2500$  gram). Tidak ditemukan adanya kematian intrauteri ataupun abnormalitas kongenital pada kedua kelompok. Penelitian ini memiliki kesimpulan, yaitu bahwa dydrogesteron memiliki efek yang menguntungkan dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan pada wanita yang mengalami ancaman keguguran dibandingkan penatalaksanaan secara konvensional<sup>17</sup>.

Berdasarkan penelitian-penelitian tersebut maka dapat disimpulkan bahwa dydrogesteron memiliki efek yang menguntungkan dalam mempertahankan kelangsungan kehamilan pada wanita yang mengalami ancaman keguguran sebelum usia kehamilan 20 minggu.

### **Efektivitas dydrogesterone dibandingkan dengan *vaginal progesterone* dalam mempertahankan kehamilan pada kasus keguguran berulang**

Terdapat penelitian yang menemukan bahwa rute pemberian progesteron, melalui vagina atau per oral (dydrogesteron), memiliki dampak yang berbeda terhadap perfusi uteri. Pemberian progesteron melalui vagina mengakibatkan penurunan *pulsatility index (PI)* dan *resistance index (RI)* arteri spiral pada awal masa kehamilan yang mengalami ancaman keguguran. Tidak ditemukan adanya perubahan yang signifikan pada impedansi aliran darah arteri. Kelompok wanita yang menerima terapi dydrogesterone hanya mengalami penurunan rasio sistolik/diastolik ( S/D ) yang signifikan. Penurunan PI dan RI arteri uteri yang signifikan terjadi pada usia

kehamilan 9 minggu dan kemungkinan tidak berhubungan dengan ancaman keguguran ataupun rejimen terapi<sup>18</sup>.

## KESIMPULAN

Sejumlah bukti dari penelitian-penelitian yang telah dipublikasikan memperlihatkan peran dydrogesteron yang potensial untuk penatalaksanaan keguguran berulang ataupun ancaman keguguran. Dydrogesterone dapat menjadi terapi yang lebih baik dibandingkan dengan penatalaksanaan konvensional untuk mengatasi ancaman keguguran dan keguguran berulang .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Szekeres-Bartho J, Balasch J. Progestagen therapy for recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):27-35.
2. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1357-63 e3.
3. Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P, Szereday L, Kelemen K. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol*. 1996;35(4):348-51.
4. Osmanagaoglu MA, Erdogan I, Eminagaoglu S, Karahan SC, Ozgun S, Can G, dkk. The diagnostic value of beta-human chorionic gonadotropin, progesterone, CA125 in the prediction of abortions. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(3):288-93.
5. Palagiano A, Bulletti C, Pace MC, D DEZ, Cicinelli E, Izzo A. Effects of vaginal progesterone on pain and uterine contractility in patients with threatened abortion before twelve weeks of pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:200-10.
6. Chao KH, Yang YS, Ho HN, Chen SU, Chen HF, Dai HJ, dkk. Decidual natural killer cytotoxicity decreased in normal pregnancy but not in anembryonic pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol*. 1995;34(5):274-80.
7. Faust Z, Laskarin G, Rukavina D, Szekeres-Bartho J. Progesterone-induced blocking factor inhibits degranulation of natural killer cells. *Am J Reprod Immunol*. 1999;42(2):71-5.

8. Szekeres-Bartho J, Kilar F, Falkay G, Csernus V, Torok A, Pacsa AS. The mechanism of the inhibitory effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: I. Progesterone-treated lymphocytes release a substance inhibiting cytotoxicity and prostaglandin synthesis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1985;9(1):15-8.
9. Szekeres-Bartho J, Barakonyi A, Par G, Polgar B, Palkovics T, Szereday L. Progesterone as an immunomodulatory molecule. *Int Immunopharmacol.* 2001;1(6):1037-48.
10. Kelemen K, Bognar I, Paal M, Szekeres-Bartho J. A progesterone-induced protein increases the synthesis of asymmetric antibodies. *Cell Immunol.* 1996;167(1):129-34.
11. Eblen AC, Gercel-Taylor C, Shields LB, Sanfilippo JS, Nakajima ST, Taylor DD. Alterations in humoral immune responses associated with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2000;73(2):305-13.
12. Macdonald GJ. Maintenance of pregnancy in ovariectomized rats with steroid analogs and the reproductive ability of the progeny. *Biol Reprod.* 1982;27(2):261-7.
13. Gruber CJ, Huber JC. The role of dydrogesterone in recurrent (habitual) abortion. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;97(5):426-30.
14. El-Zibdehn M. Randomised clinical trial comparing the efficacy of dydrogesterone, human chorionic gonadotropin (hCG) or no treatment in the reduction of habitual abortio. 10th World Congress on the Menopause; 2002 10-14 June; Berlin. 2002.
15. Carp H. A systematic review of dydrogesterone for the treatment of threatened miscarriage. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(12):983-90.
16. El-Zibdeh MY, Yousef LT. Dydrogesterone support in threatened miscarriage. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S43-6.
17. Pandian RU. Dydrogesterone in threatened miscarriage: a Malaysian experience. *Maturitas.* 2009;65 Suppl 1:S47-50.
18. Czajkowski K, Sienko J, Mogilinski M, Bros M, Szczecina R, Czajkowska A. Uteroplacental circulation in early pregnancy complicated by threatened abortion supplemented with vaginal micronized progesterone or oral dydrogesterone. *Fertil Steril.* 2007;87(3):613-8.