



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

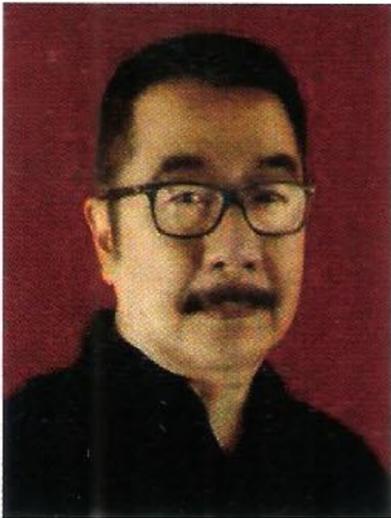
Hasto Wardoyo, dr., SpOG(K)
Divisi Obstetri dan Ginekologi Sosial
SMF / Bag. Obstetri dan Ginekologi
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada

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 Menaikkan <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 Perlaparoskopik dengan Histerektomi Radikal Perlaparotomi pada Karsinoma Serviks Uteri Stadium Awal	330
32. Serviks Uterus Menggugat, Bagaimana Implementasi atas Keilmuan?: Sebuah Renungan Sumbangan Pemikiran	343



RESISTENSI INSULIN DAN LIPOTOKSISITAS PADA SINDROM OVARIVM POLIKISTIK

Wiryawan Permadi

Pendahuluan

Secara fisiologi, insulin bekerja pada beberapa organ seperti hati, otot skeletal, dan jaringan lemak untuk asupan glukosa, sintesis glikogen, dan menghambat lipolisis, yang disebut dengan efek metabolik. Akan tetapi, insulin juga mempunyai efek mitogenik pada proliferasi dan diferensiasi sel. Sistem pengaturan glukosa bergantung pada seimbangannya sensitivitas dan sekresi insulin. Resistensi insulin terjadi ketika terganggunya sensitivitas insulin dimana insulin tidak dapat melakukan aktivitas metabolik pada target organ yang sensitif terhadap kerja insulin. Resistensi (insensitivitas) insulin akan menghambat penggunaan glukosa pada target organ, sekresi insulin akan meningkat dan menyebabkan efek kompensasi hiperinsulinemia selama sel beta di pankreas dapat mengkompensasi. Terdapat beberapa cara yang dapat digunakan untuk mengetahui tingkat sensitivitas insulin, salah satunya adalah metode *euglycemic-hyperinsulinemic* yang menjadi standar baku penilaian.¹ Penting untuk membedakan efek metabolik dari insulin dengan efek lain seperti efek mitogenik yang akan dibahas lebih lanjut. Dalam keadaan resistensi insulin, terjadi keadaan khusus dimana efek metabolik dari insulin itu sendiri menjadi terganggu namun efek non metabolik seperti efek mitogenik tetap berjalan normal.

Evolusi Resistensi Insulin pada Sindrom Ovarium Polistik

Patofisiologi dan hubungan resistensi insulin dengan hiperandrogenisme pertama kali dilaporkan tahun 1920 oleh Emile Charles Achard dan Joseph Thiers, dikenal dengan Sindroma Achard-Thiers dimana hampir semua penderita perempuan berkembang menjadi diabetes tipe 2. Kriteria diagnosis dari sindrom ovarium polistik (SOPK)/*polycystic ovary syndrome* (PCOS) oleh Stein dan Levental terbit

tahun 1935.¹ Hampir seabad kemudian, banyak data penelitian menyimpulkan bahwa terdapat kesalahan dalam teori hubungan antara SOPK dan resistensi insulin;¹⁻³ walaupun masih terdapat perbedaan konsistensi dari tiap penelitian. Namun, hubungan antara sebab dan akibat dari resistensi insulin dan SOPK masih menjadi perdebatan.

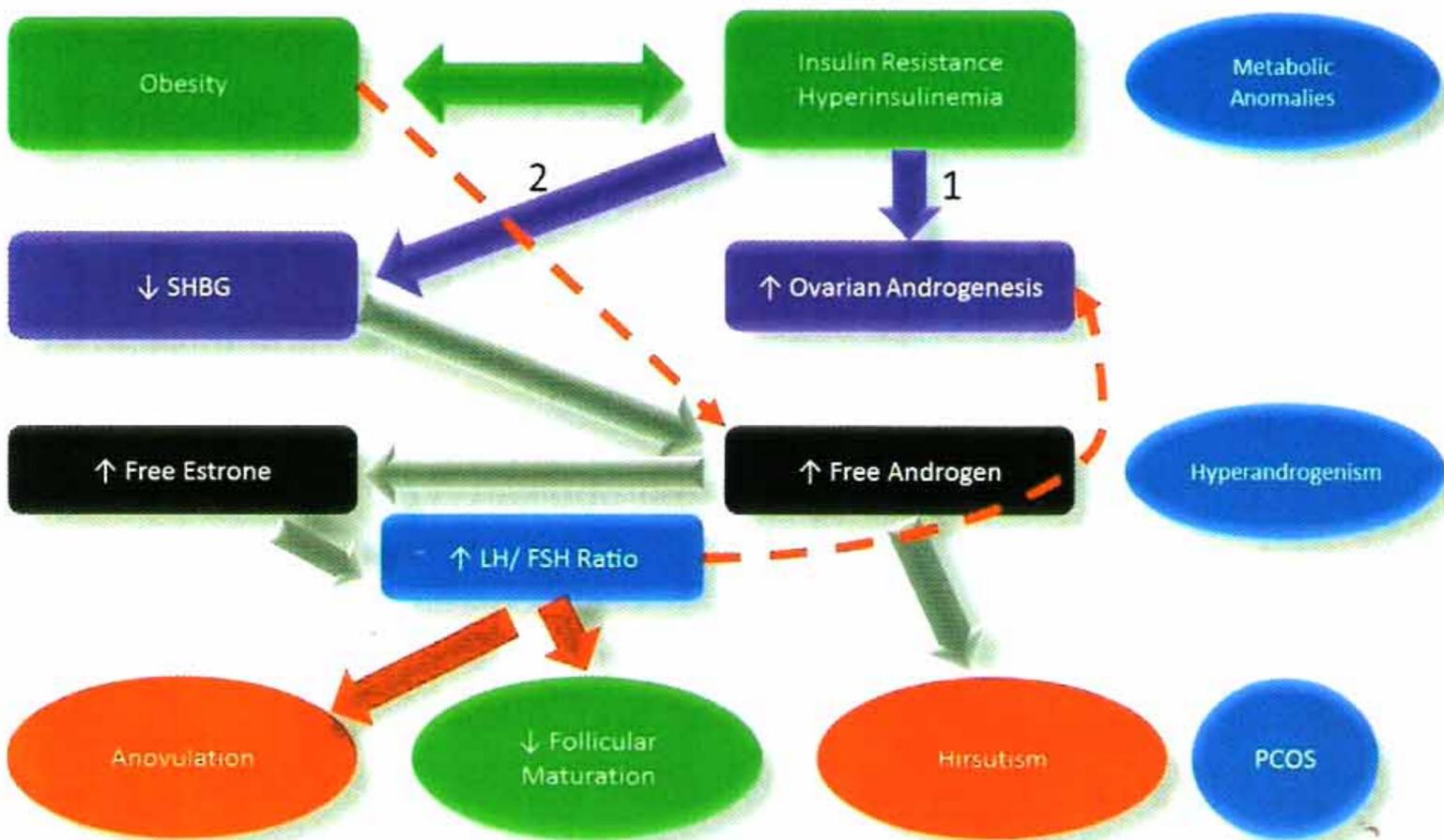
Tahun 1980, Burghen dkk. mengamati kadar insulin yang lebih tinggi pada perempuan obesitas SOPK dengan perempuan normal yang mempunyai *body mass index* (BMI) sama. Mereka juga mengamati hubungan antara sirkulasi androgen dan tingkat insulin.⁴ Peneliti lain menemukan bahwa terdapat hubungan penting antara testoterone dan androstenedione dengan kadar insulin, baik dalam keadaan puasa atau *oral glucose tolerance test* (OGTT). Dunaif dkk. pertama kali meneliti sensitivitas insulin pada sekelompok kecil perempuan SOPK dengan kriteria obesitas dan non-obesitas, menggunakan teknik *euglycemic-hyperinsulinemic*.⁴ Ditemukan perempuan dengan SOPK (n=23) mempunyai kadar sensitivitas insulin yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita normal (n=18), disimpulkan bahwa rendahnya kadar sensitivitas insulin pada perempuan SOPK tidak bergantung dari obesitas, namun bergantung pada sindrom itu sendiri. Hasil yang sama juga didapatkan pada sampel yang sama⁴ dan yang lain menggunakan teknik yang berbeda untuk mengukur kadar sensitivitas insulin.^{4,5}

Hasil yang sedikit berbeda didapatkan dari penelitian lain.⁶ Dalam sebuah penelitian yang menggunakan sampel pasien SOPK yang heterogen, didapatkan 49 perempuan SOPK dan 42 perempuan kontrol dengan BMI yang sama antara 18–38 kg/m², kadar sensitivitas yang rendah terdapat pada kelompok perempuan dengan BMI (>28 kg/m²), tapi tidak pada perempuan SOPK dengan berat badan ideal. Di samping itu, kadar sensitivitas insulin yang rendah pada wanita SOPK dengan berat badan ideal membaik dengan pengurangan distribusi lemak subkutan di badan bagian atas dan perut. Disimpulkan bahwa tidak semua perempuan dengan berat badan ideal dengan SOPK menderita resistensi insulin.⁵ Ini membuktikan bahwa berat badan dan distribusi lemak yang ideal lebih mempunyai peranan penting dalam terjadinya proses resistensi insulin di perempuan dengan SOPK. Hal menarik lain ditemukan bahwa pengurangan total 12,4 kg dari diet yang dilakukan selama 14 bulan dapat meningkatkan sensitivitas insulin di 13 perempuan obesitas dengan

SOPK dibandingkan dengan kelompok kontrol, disimpulkan bahwa berat badan merupakan faktor penting dalam resistensi insulin di SOPK.⁶ Tahun 2000, Morin-Papunen dkk. meneliti hiperinsulinemia dan resistensi insulin di perempuan SOPK dengan perempuan normal dengan status berat badan obesitas. Tidak ditemukan perbedaan hasil yang signifikan antara perempuan dengan berat badan ideal dengan kelompok kontrol.⁷ Hasil dari penelitian ini memberikan bukti tambahan bahwa beberapa perempuan dengan berat badan ideal dengan SOPK tidak menderita resisten insulin.

Insulin dan Hiperandrogenemia pada SOPK

Berkurangnya efek kerja insulin dalam regulasi gula darah pada keadaan resistensi insulin merupakan hasil dari perubahan yang terjadi pada organ yang sensitif terhadap insulin seperti hati, otot skeletal, dan jaringan lemak. Efek kompensasi dari hiperinsulinemia mengakibatkan resistensi insulin metabolik yang menyebabkan perubahan pada alur biosintesis androgen yang menyebabkan keadaan SOPK (Gambar 1).



Gambar 1. Efek dari resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemi sebagai pemicu hiperandrogenisme yang berakibat munculnya gejala SOPK.

Resistensi insulin dan hiperinsulinemi akan meningkatkan kadar androgen bebas dalam darah melalui 2 cara :

1. Secara langsung : dengan menstimulasi sintesis androgen di ovarium
2. Secara tidak langsung : dengan mengurangi produksi sex hormon binding globulin (SHBG)
 - Obesitas dan kondisi hiperandrogenisme akan memicu konversi androgen menjadi estrone, hal ini juga disebabkan akibat menurunnya kadar SHBG dalam darah
 - Kadar estron bebas yang tinggi dalam darah akan meningkatkan sekresi *luteinizing hormone* (LH)/*follicle stimulating hormone* (FSH) di hipofisis dan memicu terjadinya peningkatan ovarian androgenesis

Peningkatan kadar LH/FSH akan mengganggu proses pematangan folikel yang menyebabkan terjadinya anovulasi dan menyebabkan terjadinya infertilitas pada pasien.

Lipotoksisitas pada SOPK

Bukti Disfungsi Metabolisme Lipid pada SOPK

Disfungsi adipositas dan kelainan metabolisme asam lemak merupakan kelainan penting dalam mengetahui efek lebih lanjut yang terjadi pada resistensi insulin di otot dan hati. Dalam keadaan patologis, disfungsi adipositas akan menyebabkan asam lemak keluar ke sirkulasi dan memenuhi jaringan non-adiposa. Efek destruktif dari asam lemak terhadap jaringan yang terakumulasi didefinisikan sebagai lipotoksisitas. Hal ini menjadikan teori mengenai lipotoksisitas menjadi penting untuk mengetahui efek merugikan yang ditimbulkan kearah terjadinya diabetes mellitus tipe 2.⁷

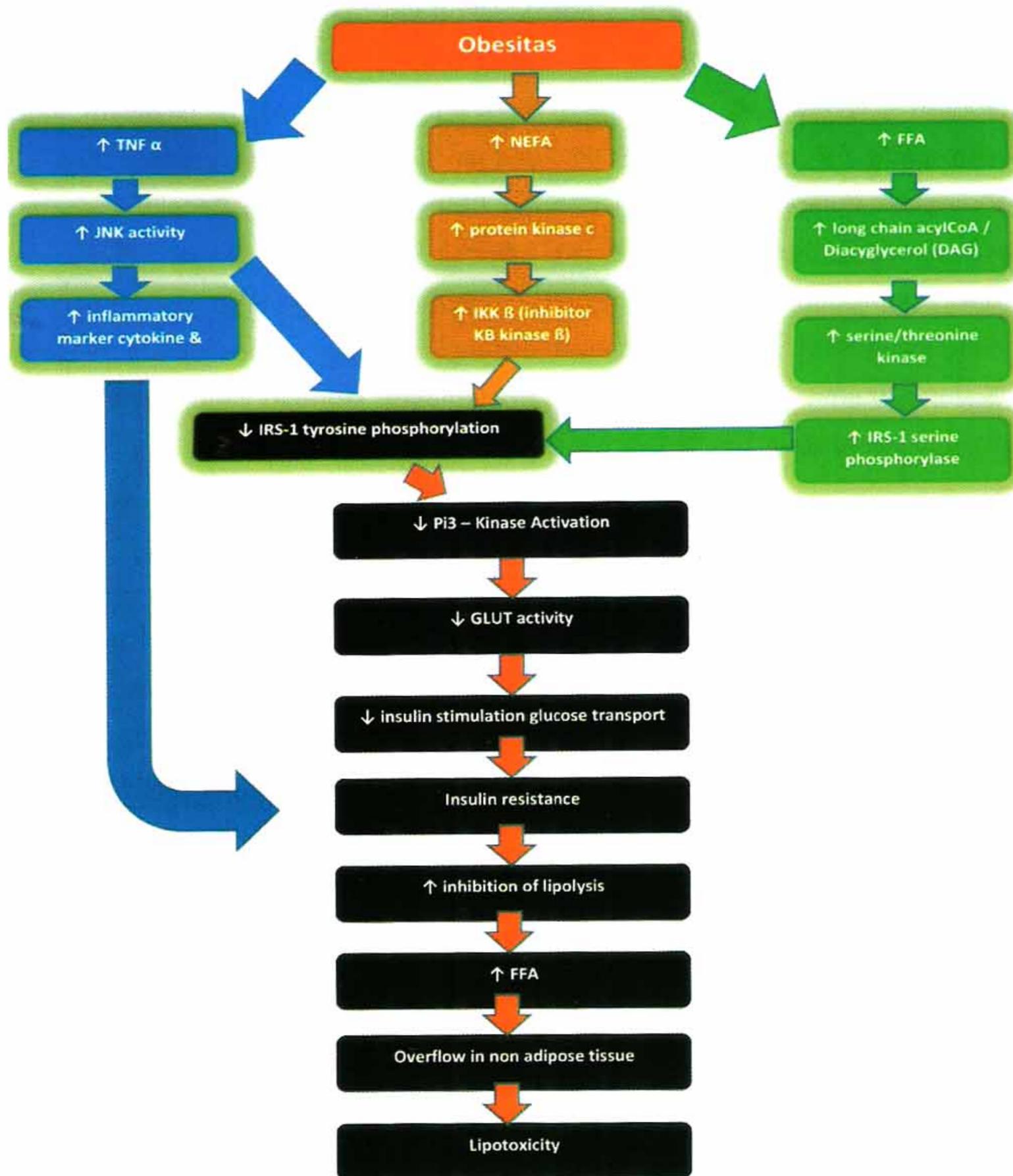
Selain lipotoksisitas, disfungsi adiposit juga berhubungan dengan inflamasi sel adiposit, inflamasi sistemik tingkat rendah, dan meningkatnya sekresi adipokine yang terdapat pada keadaan resistensi insulin (leptin, resistin, visfatin, dan lain-lain).^{8,9}

Lipotoksisitas sendiri belum banyak diteliti dalam SOPK, meskipun banyak hubungan dan faktor risiko yang berhubungan dengan komplikasi metabolik pada SOPK salah satunya adalah DM tipe 2.¹⁻³ Didapatkan meningkatnya kadar *non-*

esterified fatty acid (NEFA) selama puasa diikuti konsumsi glukosa pada perempuan SOPK membuktikan bahwa dalam keadaan SOPK setiap pasien mengalami kelainan metabolisme NEFA. Secara morfologi dan fungsional, terdapat kelainan jaringan adiposa pada 74 perempuan SOPK dengan BMI bervariasi antara 18–47kg/m² dibandingkan dengan 31 kontrol dengan BMI yang serupa.⁹ Peneliti menemukan bahwa terdapat peningkatan ukuran adiposit bersamaan dengan berkurangnya aktivitas lipoprotein lipase dan *plamatic adiponectin* di perempuan dengan SOPK. Temuan ini memberikan bukti bahwa disfungsi jaringan adiposa pada perempuan SOPK dapat memicu terjadinya efek lipotoksisitas di jaringan yang sensitif terhadap insulin dan mengakibatkan terjadinya resistensi insulin.

Efek dari Lipotoksisitas terhadap Androgenesis

Lipotoksisitas merupakan faktor pemicu untuk terjadinya resistensi insulin pada SOPK seperti pada obesitas⁸ dan keadaan lain dengan gejala resistensi insulin seperti DM tipe 2, *Cushing's syndrome*, dan lipodistrofi.^{6,8-9} Mai dkk. melakukan penelitian mengenai efek dari infus intralipid/heparin (IH) terhadap produksi androgen pada 8 laki-laki normal.⁹ Pemberian IH memicu terjadinya kenaikan kadar NEFA dikarenakan heparin memicu aktifitas endotel lipoprotein lipase/LPL yang akan menghidrolisis trigliserida di semua sel. Peneliti menemukan kenaikan kadar adrenal androgen DHEA dan androstenedione selama 6 jam pemberian infus IH dibandingkan dengan infus larutan salin. Mereka mendapatkan bahwa kenaikan ini terjadi sebelum terjadinya kenaikan kadar insulin yang nyata, sehingga memberikan kesimpulan bahwa efek hiperandrogen tidak bergantung pada resistensi insulin yang dipengaruhi oleh NEFA atau efek kompensasi dari hiperinsulinemia.⁹ Terlebih lagi, tidak ada kenaikan dari *adrenocorticotropic hormone* (ACTH), LH, atau FSH yang signifikan selama pemberian infus dan membuktikan bahwa kenaikan androgen berpengaruh terhadap rangsangan fisiologi. Peneliti juga mengamati kenaikan produksi adrenal dan androgen gonad, sama seperti estrogen pada perempuan setelah diberikan infus IH.¹⁰ Didapatkan hasil bahwa kelebihan paparan pada NEFA secara langsung meningkatkan produksi androgen pada perempuan sehat. Menggunakan sel fasikulata /retikularis dari adrenal dari sapi sebagai penghasil androgen in vitro, didapatkanlah hasil yang sama.¹⁰



Gambar 2. Patogenesis terjadinya lipotoksisitas pada pasien obesitas

Pada pasien dengan obesitas, terjadi beberapa perubahan dari keadaan normal tubuh yaitu meningkatnya *tumor necrosis factor*/TNF α , meningkatnya NEFA, dan peningkatan kadar lemak bebas dalam darah/*free fatty acid* (FFA).

Sitokin TNF α pada pasien dengan obesitas akan meningkatkan fosforilasi serine dari *insulin receptor substrate* (IRS-1) yang akan menghambat fosforilasi *insulin-stimulated tyrosine* dan mengganggu pemberian sinyal pada insulin. TNF α juga menghambat pelepasan sinyal insulin dengan menghentikan sinyal transduksi dari insulin itu sendiri.

Hal yang serupa juga terdapat pada keadaan yang disebabkan oleh peningkatan NEFA. Penurunan aktifitas IRS-1 *tyrosine phosphorylation* yang disebabkan oleh peningkatan NEFA akan menyebabkan peningkatan aktivitas protein kinase C (PKC) θ . Aktifitas PKC θ akan meningkat jika terdapat peningkatan diacylglycerol (DAG) yang dihasilkan dari metabolisme rantai panjang acyl-CoA di otot. Aktivasi dari PKC θ akan menginduksi fosforilasi Ser³⁰⁷ dari IRS-1 yang menyebabkan penurunan *insulin-induced IRS-1 tyrosine phosphorylation*.

Pada SOPK, beberapa kelainan secara langsung memengaruhi enzim utama yang berpengaruh dalam proses steroidogenesis dan lebih spesifik lagi pada produksi androgen. Ekspresi dari P450c17, enzim utama yang bertanggung jawab untuk sintesis dan stabilitas dehydroepiandrosterone (DHEA) dan androstenedione meningkat di theca sel ovarium di perempuan SOPK.¹⁰⁻¹¹ Sebagai tambahan, terdapat gangguan pada enzim yang berperan dalam jalur steroidogenic seperti *P450 cholesterol sidechain cleavage*.¹¹ Pada P450c17 yang mempunyai 2 struktur yang berbeda (17 α -hydroxylase and 17,20-lyase) mungkin akan beregulasi melalui mekanisme fosforilasi serine.¹¹ Proses fosforilasi serine dari enzim ini akan meningkatkan aktivitas dari 17.20-lyase melebihi aktivitas 17 α -hydroxylase, sehingga meningkatkan sintesis androgen yang berhubungan dengan glukokortikoid. Mekanisme penting dari terjadinya lipotoksitas adalah teraktivasinya serine kinase setelah terjadinya akumulasi intrasel dari lemak seperti DAG, *long-chain acyl-coenzyme A*, dan *ceramides*.⁹ Mediator lipotoksitas ini akan terkumpul di sel yang terpapar NEFA ketika kemampuan untuk mengesterifikasi NEFA melebihi.¹¹ Pada otot atau hati,¹² didapatkan bahwa resistensi insulin disebabkan oleh kenaikan fosforilasi serine oleh IRS-1/2 yang disebabkan oleh aktivasi dari serine kinase seperti isoform PKC setelah akumulasi DAG, acyl-coA, dan ceramide,¹⁰⁻¹³ sehingga baik pada SOPK dengan resistensi insulin dan hiperandrogenesis dapat disebabkan oleh meningkatnya fosforilasi serine dari sel yang sensitif terhadap insulin akibat akumulasi dari lemak yang reaktif.

Daftar Pustaka

1. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):165–9.
2. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607–13.
3. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, dkk. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2160–5.
4. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5592–6.
5. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, dkk. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4588–93.
6. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, dkk. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation.* 2001;103(10): 1410–5.
7. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(9):2586–93.
8. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2000;15(6):1266–74.
9. Frias JP, Yu JG, Kruszynska YT, Olefsky JM. Metabolic effects of troglitazone therapy in type 2 diabetic, obese, and lean normal subjects. *Diabetes Care.* 2000;23(1):64–9.

10. Kruszynska YT, Yu JG, Olefsky JM, Sobel BE. Effects of troglitazone on blood concentrations of plasminogen activator inhibitor 1 in patients with type 2 diabetes and in lean and obese normal subjects. *Diabetes*. 2000;49(4):633–9.
11. Tosi F, Negri C, Perrone F, Dorizzi R, Castello R, Bonora E, dkk. Hyperinsulinemia amplifies GnRH agonist stimulated ovarian steroid secretion in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1712–9.
12. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkappaB-alpha. *Diabetes*. 2002;51(7):2005–11.
13. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, Demers LM, Lee PA, Legro RS. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: a controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1662–9.



**Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia
KOGI XVI Bandung**

