

Referat III

INDUKSI OVULASI DENGAN HORMON GONADOTROPIN

Penyaji:

dr. Aminuddin

Pembimbing:

dr. K. Yusuf Effendi, SpOG

Pemandu:

dr. H. Zaimursjaf Aziz, SpOG

BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
PALEMBANG

Dipresentasikan: Senin, 19 Februari 2001

DAFTAR ISI

| | Hal |
|--|-----|
| I. PENDAHULUAN | 1 |
| II. MASALAH OVULASI | 2 |
| A. Penyebab anovulasi | 2 |
| B. Diagnosis dan pemeriksaan penunjang | 3 |
| C. Penanganan penderita anovulasi | |
| D. Indikasi pengobatan | |
| III. HORMON GONADOTROPIN | |
| A. Persyaratan | |
| B. Cara pengobatan | |
| C. Monitoring estrogen | |
| D. Monitoring USG | |
| E. Efek samping dan penyulit | |
| F. Keberhasilan terapi | |
| F. Kegagalan terapi | |
| IV. RINGKASAN | |
| V. DAFTAR PUSTAKA | |

INDUKSI OVULASI DENGAN HORMON GONADOTROPIN

I. PENDAHULUAN

Hingga memasuki awal abad ke-20 penanganan terhadap infertilitas hanya sesuatu yang bersifat empirik. Mulai tahun 1905, Halberstaedter, mengenalkan suatu teknik terapi dengan irradiasi *X-ray* pada satu bagian ovarium dan kemudian pada kedua ovarium. Teknik ini diterapkan sampai lebih kurang tahun 1949.¹

Pada tahun 1920, Zondek dan Ascheim serta Smith secara terpisah namun berpendapat sama, bahwa fungsi gonad dikontrol oleh gonadotropin. Ini merupakan langkah pertama dalam pemahaman terhadap peranan gonadotropin dalam infertilitas. Bahkan pada tahun 1925, Zondek dan Ascheim menemukan bahwa kelenjar hipofisis yang diimplantasikan ke tubuh mencit, ternyata merangsang fungsi ovarium. Pada tahun 1928 mereka menunjukkan bahwa urin wanita hamil yang disuntikkan ke tubuh tikus dapat merangsang pertumbuhan folikel dan pembentukan korpus luteum.^{1,2}

Diakhir tahun 1950-an infertilitas mengalami kemajuan yang dramatis, dimana Gemzell dkk (1958) dan Bettendorf (1960) membuat kemajuan besar, mereka menunjukkan bahwa ekstrak hipofisis manusia (*human pituitary gonadotropin* (hPG)), dapat secara konsisten menginduksi ovulasi wanita yang mengalami anovulasi. Selama periode 1965 – 1985 hampir 1.300 wanita menerima hPG.^{1,2,3,4}

Tahun 1960 dikenalkan pertama kali mengenai efek klinik dari *human postmenopausal urinary gonadotropin* (hMG) terhadap *folliculogenesis*. Satu tahun kemudian ditunjukkan bahwa kombinasi antara hMG dan hCG dapat menginduksi ovulasi yang diikuti dengan suatu proses kehamilan serta kelahiran pada wanita dengan *hypopituitary-hypogonadotropic amenorheic*. Hal ini dikonfirmasi oleh Rosemberg dan Taymor di Amerika, serta Palmer dan Dorangeon di Eropa.^{1,4,5,6}

Secara statistik infertilitas, dalam hal ini infertilitas endokrinologik meliputi 20 – 36,7 % dari keseluruhan kejadian infertilitas. Dari berbagai penyebab endokrinologik, ternyata yang terbesar adalah gangguan ovulasi, yang dapat berupa

anovulasi (15-25 %), oligoovulasi (8-10 %) atau ovulasi inadekuat (15-20 %) dan sindroma *luteinizing unruptures follicle* (LUF) (3,3-29 %).^{2,6}

Gangguan ovulasi dapat menampilkan bentuk gangguan haid dari oligomenorea sampai amenorea dan bentuk klinik lain seperti hirsutisme. Anovulasi itu sendiri dapat tampil sebagai akibat gangguan pada poros hipotalamus-hipofisis-ovarium ataupun kelainan primer dan tunggal pada ovarium.^{6,7,8,9,10}

Pada masa yang lalu, wanita dengan gangguan ovulasi mempunyai harapan yang kecil untuk bisa hamil. Pengobatan gangguan ovulasi yang berhasil merupakan suatu kemajuan yang paling dramatis dalam bidang endokrinologi ginekologi.^{6,9}

Sayangnya bahan ekstrak kelenjar hipofisis sangat terbatas. Akan tetapi untungnya telah ditemukan sumber gonadotropin yang lain, yaitu urin wanita pascamenopause.^{1,6}

Kini sudah banyak sediaan untuk induksi ovulasi yang diperkenalkan dan dipakai. Referat ini akan meninjau mengenai dasar-dasar mekanisme ovulasi, kelainan ovulasi dan mekanisme pemakaian gonadotropin sebagai jenis obat untuk induksi ovulasi serta efek samping yang mungkin akan timbul dari pemakaian obat diatas.

II. OVULASI

Ovarium terbagi atas dua bagian, yaitu korteks dan medulla. Korteks sendiri terdiri dari stroma yang padat, dimana terdapat folikel-folikel dengan sel telurnya. Folikel dapat dijumpai dalam berbagai perkembangan, yaitu folikel primer, sekunder dan folikel matang (folikel de graaf). Selanjutnya folikel-folikel ini akan mengalami perubahan setelah ovulasi, menjadi korpus rubrum, korpus luteum dan korpus albicans, yang diakhiri dengan degenerasi yang disebut atresia folikel.^{4,6,7}

Pada dasarnya ovarium mengalami perubahan-perubahan dalam besar, bentuk dan posisinya sejak bayi dilahirkan hingga masa tua seorang wanita. Disamping itu terdapat perubahan-perubahan histologik yang disebabkan oleh rangsangan berbagai kelenjar endokrin.

Perubahan-perubahan tersebut sesuai dengan pola siklus haid, dimana oleh karena pengaruh FSH beberapa folikel akan berkembang, namun hanya satu yang akan tumbuh terus menerus menjadi matang. Dengan tumbuhnya folikel, jaringan

ovarium disekitar folikel akan terdesak keluar membentuk dua lapisan, yaitu teka interna yang banyak mengandung pembuluh darah dan teka eksterna yang terdiri dari jaringan ikat padat. ^{6,7}

Gambar 1. Perkembangan folikel dan mekanisme ovulasi.
Dikutip dari Speroff L.⁶

Dengan bertambah matangnya folikel, cairan yang terbentuk didalamnya akan semakin banyak, hal ini akan menyebabkan folikel terdorong ke permukaan ovarium, bahkan menonjol keluar. Sel-sel pada permukaan ovarium akan menjadi tipis dan pada suatu waktu, oleh pengaruh FSH, LH, dan progesteron serta hCG, enzim proteolitik akan bekerja mencerna dinding folikel sementara prostaglandin akan menyebabkan kontraksi otot-otot pada dinding folikel. Oleh mekanisme ini maka akan terjadilah ovulasi setelah pecahnya dinding folikel mengeluarkan ovum yang dikelilingi oleh ooforus. Sementara sel membrana granulosa dan teka interna yang tinggal pada ovarium membentuk korpus rubrum yang berwarna merah oleh karena perdarahan waktu ovulasi dan kemudian menjadi korpus luteum. Bila tidak terjadi pembuahan setelah 8 hari korpus luteum akan mengalami degenerasi dan setelah 14 hari menjadi atrofi membentuk korpus albikan.^{6,7}

III. MASALAH OVULASI

Keadaan anovulasi sudah barang tentu menimbulkan keadaan infertilitas. Ovulasi yang terjadi sebelumnya, bahkan kehamilan-kehamilan yang terjadi sebelumnya bukan merupakan jaminan bahwa siklus haid yang ada sekarang adalah ovulatorik. Siklus haid yang anovulatorik biasanya memang merupakan siklus yang tidak teratur dan sering menyebabkan timbulnya perdarahan uterus disfungsi yang dapat berupa menoragia, metroragia, perdarahan bercak yang berkepanjangan sampai amenorea.^{2,4,6,9,11}

Perlu diketahui bahwa 10 % dari siklus yang anovulatorik masih mempunyai siklus yang teratur. Kadang-kadang anovulasi diikuti atau menyertai tanda-tanda hirsutisme, penurunan berat badan yang drastis, kenaikan berat badan yang terlalu banyak, galaktorea dan sebagainya.^{4,6,11}

Ada banyak faktor yang dapat menyebabkan gangguan ovulasi, antara lain:^{6,11}

- a) Endokrinologi ovarium
- b) Peranan steroid seks dan gonadotropin terhadap pertumbuhan folikel
- c) Peranan steroid seks dan gonadotropin terhadap pertumbuhan folikel de Graaf yang lain

- d) Lingkungan mikro hormonal dalam folikel
- e) Sintesis steroid seks dalam fase folikuler
- f) Sintesis steroid seks dalam fase ovulasi
- g) Sintesis steroid seks dalam fase luteal
- h) Penghambat steroid seks dalam folikel
- i) Peranan steroid seks dan gonadotropin terhadap proses ovulasi

Gangguan ovulasi yang dimaksud adalah anovulasi, oligoovulasi atau defek fase luteal. Ovulasi merupakan hasil kerja sama antara hipotalamus – hipofisis – ovarium yang sangat kompleks. Hipotalamus menghasilkan *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) secara pulsasi dengan frekuensi dan amplitudo dalam rentang waktu tertentu merangsang hipofisis untuk mengeluarkan hormon gonadotropin, *follicle stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH) secara pulsasi pula. Untuk memudahkan pemahaman hubungan timbal balik yang kompleks ini dapat dijelaskan dengan mengamati pola kadar estrogen selama satu siklus menstruasi. Pada saat menstruasi kadar estrogen sangat rendah, hal ini menyebabkan kadar FSH dan LH secara perlahan meningkat. Kenaikan kadar FSH ini menyebabkan beberapa folikel primordial tumbuh menjadi besar, karena pada fase awal folikuler ini FSH menyebabkan:^{6,7,11,12}

1. Proliferasi sel granulosa
2. Aromatisasi androgen dalam folikel menjadi estrogen
3. FSH bersama estrogen menyebabkan terbentuknya reseptor FSH pada sel granulosa.

Pertumbuhan folikel ini secara perlahan menyebabkan estrogen makin meningkat kadarnya, yang menimbulkan umpan balik negatif pada FSH, dengan akibatnya menurunnya kadar FSH akan tetapi tidak pada LH. Menurunnya kadar FSH ini menyebabkan sebagian folikel menjadi atresia, hanya satu folikel yang paling siap, yang tetap tumbuh yang disebut folikel dominan. Folikel ini terbentuk pada hari ke-5 hingga hari ke-7 siklus menstruasi. Setelah terbentuknya folikel dominan ini, pertumbuhan folikel kurang tergantung pada kadar FSH dan kadar estrogen terus meningkat. Pada kadar estrogen sama atau lebih 200 pg/ml yang bertahan selama

50 jam atau lebih, estrogen ini akan memberikan umpan balik positif terhadap sekresi LH, terjadilah lonjakan LH (*LH surge*) yang sangat penting untuk terjadinya ovulasi. Kenaikan LH pada fase praovulasi ini menyebabkan luteinisasi pada sel granulosa, tetapi luteinisasi ini tidak bisa terjadi secara sempurna karena masih ada oosit di dalam folikel. Akibat luteinisasi yang tidak sempurna ini menyebabkan sedikit kenaikan kadar progesteron. Progesteron yang sedikit meningkat justru merangsang sekresi FSH, sehingga kadar FSH yang sudah turun akan meningkat kembali. Kadar FSH yang meningkat menjelang ovulasi ini sangat penting karena FSH disini bersama estrogen berperan dalam membentuk reseptor LH, untuk persiapan lonjakan LH. Dengan demikian bila kadar estrogen dan FSH tidak cukup banyak maka korpus luteum yang terbentuk nantinya tidak adekuat dan akan terjadilah defek fase luteal.^{6,7}

Dasar terjadinya ovulasi seperti diatas dapat dengan mudah menjelaskan bagaimana anovulasi, oligoovulasi ataupun defek fase luteal terjadi. Defek fase luteal pada umumnya terjadi akibat kelainan pada fase folikuler, sehingga bila folikel yang tidak tumbuh sempurna, walaupun terjadi ovulasi, akan menghasilkan korpus luteum yang tidak sempurna pula.

A. Penyebab anovulasi^{6,7}

Anovulasi dapat disebabkan oleh bermacam-macam faktor berikut ini:

1. Kelainan interaksi susunan saraf pusat (SSP) – hipotalamus

Keadaan anovulasi yang terjadi bisa karena faktor fisiologis (terutama pada permulaan masa pubertas), karena pengaruh obat-obatan tertentu yang dapat mempengaruhi fungsi hipotalamus, menyebabkan suatu keadaan anovulasi atau meningkatkan kadar prolaktin. Selain itu peningkatan kadar progesteron dan estrogen pada sindroma korpus lutein persisten, penyusutan berat badan yang menyolok pada anoreksia nervosa dan faktor psikologik-psikiatrik juga akan mempengaruhi fungsi hipotalamus yang pada akhirnya menyebabkan keadaan anovulasi.

2. Kelainan perangkat hipotalamus – hipofisis

Yang termasuk kelainan kelompok ini adalah amenorea, galaktorea dan gangguan vaskularisasi. Sekitar 10 – 30 % wanita dengan gangguan siklus haid didapatkan kadar prolaktin yang tinggi. Siklus anovulatorik baru timbul bila kadar prolaktin darah mencapai 50 ng/ml, sedangkan insufisiensi korpus luteum dan amenorea akan terjadi bila kadar prolaktin pada seorang wanita diatas 50 ng/ml. Tidak semua wanita dengan hiperprolaktinemia akan mengalami amenorea. Sampai sejauh mana kadar prolaktin yang tinggi mampu mengganggu mekanisme poros hipotalamus-hipofisis-ovarium, hingga kini belum dapat dijelaskan secara pasti. Sementara itu, gangguan vaskularisasi yang sering timbul di hipofisis dapat menimbulkan gejala klinis berupa amenorea hipofisis. Gejala klinis dan perjalanan penyakitnya sangat tergantung pada luasnya daerah yang terkena.

3. Kelainan pada mekanisme umpan balik

Baik umpan balik positif-negatif dari hormon steroid terhadap hipotalamus dan hipofisis (*long feedback loop*), umpan balik negatif hormon gonadotropin terhadap sekresi hipofisis (*short feedback loop*), maupun inhibisi *releasing factor* terhadap sintesanya sendiri (*ultrashort feedback loop*).

4. Kelainan pada ovarium

a. Sindroma ovarium resisten gonadotropin

Etiologinya belum diketahui dengan pasti. Salah satu penyebabnya yang saat ini banyak diperbincangkan adalah adanya gangguan reseptor-reseptor gonadotropin di ovarium akibat proses autoimun.

b. Penyakit ovarium polikistik

Penyakit ini ditandai dengan adanya gejala klinis berupa haid yang tidak teratur sampai amenorea, infertilitas, hirsutisme dan obesitas, serta secara laboratorik endokrinologik menunjukkan kelainan yang khas yaitu berupa LH dan testosteron yang tinggi.

c. Sindroma *luteinized unruptured follicle (LUF)*

Sindroma ini merupakan kegagalan ovulasi akibat terperangkapnya ovum yang sudah matang dibawah simpai ovarium. Laboratorik

endokrinologik menunjukkan kadar hormon steroid dan gonadotropin serta prolaktin yang normal. Etiologi pada kasus ini belum jelas. Gangguan sekresi FSH dan LH diduga merupakan dasar terjadinya sindroma ini.

- d. Keadaan lain yang bisa menimbulkan anovulasi tingkat ovarium antara lain: kelainan anatomis (akibat infeksi, endometritis, perlengketan, tumor) dan penyebab-penyebab ekstra gonad (gangguan fungsi tiroid, diabetes mellitus, kekurusan dan kegemukan).

WHO mempunyai klasifikasi tersendiri mengenai anovulasi yang disebabkan kelainan endokrinologik, yaitu:⁶

1. Kelompok I :
Gangguan fungsi ovarium akibat insufisiensi hipotalamus - hipofisis
2. Kelompok II :
Gangguan fungsi ovarium akibat disregulasi hipotalamus - hipofisis
3. Kelompok III :
Gangguan fungsi ovarium dikarenakan kelainan pada ovarium sendiri
4. Kelompok IV :
Gangguan fungsi ovarium yang kemungkinan dikarenakan kadar prolaktin yang tinggi
5. Kelompok V dan VI :
Gangguan fungsi ovarium dengan tanda-tanda hiperprolaktinemia
6. Kelompok VII :
Gangguan ovarium akibat kegagalan hipotalamus – hipofisis dikarenakan adanya tumor di hipofisis.

B. Diagnosis dan pemeriksaan penunjang^{2,3,6,7}

1. Anamnesis dan tanda *Mittelschmerz*
Anamnesis tentang siklus haid merupakan salah satu faktor terpenting untuk mengetahui ada tidaknya ovulasi. Secara praktis dapat diperkirakan bahwa setiap wanita yang memiliki siklus haid yang teratur, kemungkinan juga

memiliki siklus haid yang ovulatorik. Siklus haid yang tidak disertai tanda-tanda siklik biasanya adalah siklus yang anovulatorik.

2. Pemeriksaan lendir serviks

Ovulasi terjadi bersamaan dengan memuncaknya pengaruh estrogen pada pertengahan siklus haid. Adanya pengaruh estrogen terhadap lendir serviks dapat ditunjukkan dengan uji pakis dan uji *spinnbarkeit*. Lendir serviks menjadi tipis, jernih, mudah ditarik dan bila dikeringkan membentuk gambaran daun pakis.

3. Suhu basal badan (SBB)

Pengukuran SBB merupakan cara yang murah dengan menilai ketepatan diatas 80 %. Siklus haid anovulatorik ditandai dengan kurva monofasik.

4. Biopsi endometrium

Lukisan endometrium merupakan bayangan cermin dari pengaruh berbagai hormon ovarium. Jika ingin diperoleh keterangan tentang ovulasi, maka waktu yang terbaik untuk melakukan biopsi adalah pada fase sekresi, 5-7 hari sebelum haid berikutnya. Pada siklus anovulatorik, endometrium tidak memperlihatkan aktifitas sekresi. Dengan adanya sarana pemeriksaan hormonal dan USG, cara diatas sudah jarang dilakukan lagi.

5. Sitologi vagina dan endoserviks

Indeks kariopiknotik dapat dipakai untuk menentukan ada tidaknya ovulasi.

6. Pemeriksaan kadar hormon

Kadar hormon yang diperiksa adalah FSH, LH, prolaktin (PRL), estrogen 2 (E2) dan progesterone (P). Hasil pemeriksaan secara tera radiologik (TRI) harus selalu dibandingkan dengan nilai normal masing-masing laboratorium.

7. Pemeriksaan ultrasonografi (USG)

Dengan USG dapat dilihat ukuran folikel secara pasti, folikel mana yang segera akan pecah sehingga induksi ovulasi maupun inseminasi buatan sperma dapat dilakukan lebih tepat dan sempurna.

O'Herliky mengatakan bahwa induksi ovulasi dinyatakan berhasil bila pada masa praovulasi didapatkan diameter folikel berkisar antara 18 – 24 mm,

sedangkan diameter folikel rata-rata 20,1 mm pada hari dugaan terjadinya ovulasi. Tetapi Renaud menemukan rata-rata 12,8-25 mm.

Defazio dkk, membuat kriteria sonografi terjadinya ovulasi sebagai berikut:

- menghilangnya gambaran folikel
- terlihatnya gambaran kista berbentuk tidak rata dengan skala ukuran yang lebih kecil serta memberikan echo lemah
- menebalnya dinding folikel
- terlihatnya gambaran cairan bebas di kavum dauglasi
- terlihatnya lukisan endometrium fase sekretorik.

Untuk lebih jelasnya mengenai pemeriksaan penunjang dan saat yang tepat untuk dilakukannya pemeriksaan dapat dilihat pada gambar dibawah ini.

Gambar 2: Jadwal pemeriksaan penunjang guna mengetahui saat ovulasi.
Dikutip dari Speroff L.⁶

C. Pengananan penderita anovulasi^{2,3,6,7}

Mula-mula dicari penyebab diluar hormon reproduksi, yaitu kelainan metabolisme (hipo/hipertiroid), fungsi hati, fungsi ginjal. Dicari apakah ada tanda-tanda hirsutisme, keadaan tubuh penderita (gemuk, kurus), adakah obat-obatan yang dimakan dalam jangka lama, keadaan psikologik-psikiatriknya, olah raga yang terlalu berat, penurunan/kenaikan berat badan yang terlalu drastis. Pengukuran kadar hormon dilakukan terhadap hormon yang berhubungan dengan kelainan yang ada. Apabila ditemukan kelainan yang spesifik, penyebab tersebut yang pertama-tama harus diobati.

Induksi ovulasi hanya dilakukan apabila diinginkan terjadinya kehamilan. Untuk wanita yang tidak ingin hamil, pengobatan ditujukan pada terjadinya haid teratur dan mencegah terjadinya perdarahan disfungsional.

D. Indikasi pengobatan^{2,3,6,7}

Induksi ovulasi akan memberikan hasil pengobatan yang efektif dan efisien bila hanya ditemukan gangguan proses ovulasi sebagai penyebab infertilitasnya. Gangguan ovulasi ini meliputi gangguan perkembangan folikel, gangguan maturitas folikel, gangguan proses ovulasi, maupun gangguan fungsi folikel setelah ovulasi (korpus luteum dan defek fase luteal). Apabila ditemukan faktor tambahan yang lain sebagai penyebab infertilitas seperti kelainan analisa sperma, kelainan organik tuba, ovarium, uterus dan peritoneum, pada umumnya tidak akan mempengaruhi keberhasilan ovulasi, akan tetapi sangat menentukan akan keberhasilan suatu kehamilan.

Banyak obat yang telah dikembangkan sebagai pemicu ovulasi, diantaranya hormon gonadotropin, klomifen sitrat, bromokriptin, epimestrol, tamoksifen, dan GnRH ataupun kombinasi diantaranya namun pada referat ini kami hanya membahas tentang peranan hormon gonadotropin sebagai induksi ovulasi.

IV. HORMON GONADOTROPIN

A. Biokimia dan metabolisme⁷

Gonadotropin adalah glikoprotein dengan berat molekul 30.000 dalton dan mengandung lebih kurang 20 % karbohidrat. Karbohidrat yang dikandungnya terdiri dari fukosa, mannososa, galaktosa, glukosamin asetil dan N-asam neuraminik asetil.

Glikoprotein hormon yang membentuk asam sialik terdiri dari 20 residu glikoprotein ditambah 6 unit karbohidrat membentuk hCG, 5 residu glikoprotein dengan 1 unit karbohidrat membentuk FSH dan 2 residu serta 1 unit karbohidrat membentuk LH.

Berdasarkan glikoprotein yang dikandung, hormon gonadotropin, terdiri dari 2 subunit, yaitu subunit α dan subunit β . Subunit α berfungsi sebagai struktur hormon yang terdiri dari 92 asam amino, sedangkan subunit β berfungsi sebagai hormon yang dikandung oleh hCG, FSH dan LH dengan asam amino yang bervariasi 116 hingga 147.

Pada pemberian intravena FSH, LH dan hCG memiliki waktu paru yang berbeda. FSH 180 hingga 240 menit, LH 42 hingga 60 menit, sedangkan hCG memiliki waktu paruh yang paling lama, 6 hingga 8 jam. Hal ini berhubungan dengan jumlah unit karbohidrat yang dikandungnya. Sementara itu *metabolic clearance rate* (MCR) dari FSH adalah 14 mL/min, sedangkan LH memiliki MCR 25 hingga 30 mL/min.

Hanya 3 % sampai 10 % dari FSH dan LH diekskresikan melalui urin setiap harinya dari suatu aktifitas biologi harian. Akan tetapi hal ini dapat dijadikan refleksi mengenai kondisi fisiologi atau patologi dari gonadotropin di dalam tubuh.

B. Sediaan

Lebih dari 30 tahun, preparat yang digunakan untuk terapi gonadotropin terdiri dari *human Menopausal Gonadatropin (hMG)* yang merupakan ekstraksi dari urin wanita postmenopause. Preparat komersilnya mengandung 75 unit FSH dan 75 unit LH. Bentuk yang tersedia adalah preparat injeksi intramuskuler berupa ampul berisi 75 unit dan 150 unit untuk keduanya. Gonadotropin tidak aktif bila diberikan peroral dikarenakan memiliki molekul yang berat. Sebab itu harus diberikan perparental. Pada beberapa jenis yang lain, dengan bentuk molekul yang lebih ringan dapat diberikan subkutan.^{6,11,13}

Sedangkan bentuk lainnya berupa hormon hCG diperoleh dari ekstraksi urin wanita hamil dan jaringan plasenta. Preparat yang dijual berupa ampul untuk injeksi intramuskuler yang mengandung 1000 unit, 2000 unit, 5000 unit, 10.000 unit (Proforasi) dan 1500 unit.

Hormon hMG bekerja dengan memicu pertumbuhan folikel hingga saat akan terjadi ovulasi, sedangkan hCG hanya digunakan untuk memicu pelepasan ovum (mencetuskan ovulasi).^{6,11,13}

Bentuk preparat: nama dagang.⁶

1. Human Menopausal Gonadotropin : Pergonal, Humegon, Menogon, Repronex
2. *Purified urinary* FSH : Metrodin, Normegon, Orgafal
3. *Highly purified urinary* FSH : Fertinex, Metrodin HP
4. *Recombinant* FSH : Puregon, Gonal-F, Follistim
5. Human Chorionic Gonadotropin : Pregnyl, Profasi, A.P.L
6. *Recombinant* HCG : Ovidrel
7. *Recombinant* LH : Lhadi

C. Persyaratan^{6,9,11}

Tidak hanya dikarenakan biaya yang mahal, tetapi pula oleh efek yang banyak, maka pasien yang akan menerima terapi gonadotropin harus melalui seleksi yang hati-hati. Yang paling penting adalah fungsi ovarium yang masih baik. Sebagai contoh, pada keadaan kadar gonadotropin serum yang tinggi (abnormal) dengan suatu tanda *withdrawal bleeding*, merupakan suatu tanda

bahwa fungsi ovarium sudah tidak baik, pada keadaan seperti ini pemberian gonadotropin bukan merupakan indikasi penting lagi.

Jadi, fungsi ovarium, keadaan tuba dan uterus yang normal, serta hasil semen analisa yang baik merupakan syarat mutlak. Bila ada kelainan endokrin diluar ginekologi harus lebih dahulu diobati.

Keadaan hipogonadotropin serum, termasuk sindroma galaktorea dengan pengukuran kadar prolaktin normal, serta tidak didapatnya lesi intrakranial.

Jadi pemberian gonadotropin dipersyaratkan pada anovulasi endokrinologik, termasuk disini pada keadaan anovulasi yang telah gagal diinduksi dengan klomifen sitrat. Juga diindikasikan untuk penderita dengan kadar FSH normal (kurang dari 10 IU/L) dan LH yang rendah (kurang dari 3 IU/L), PRL normal serta untuk penderita dengan Estrogen yang normal, tetapi gagal diinduksi dengan klomifen sitrat.

D. Cara Pengobatan ^{6,9,11,13-20}

Dosis gonadotropin bersifat individual, oleh sebab itu pemberiannya harus dimulai dengan dosis kecil dan dengan pemantauan yang baik, melalui USG serial dan pengukuran kadar E₂ serum.

Untuk merangsang pertumbuhan dan kematangan folikel dibutuhkan dosis gonadotropin mulai hari ke-5 siklus hingga hari ke-14, dimulai dengan 1 ampul setiap harinya. Dosis awal hMG adalah 75-150 unit FSH/LH per hari yang dimulai hari ke-5 sampai hari ke-14 siklus haid spontan atau perdarahan lucut. Respon dari pengobatan ini dilihat dengan peningkatan produksi kadar estrogen yang dihasilkan folikel. Penderita dipantau secara periodik dengan cara mengukur kadar estradiol serum dan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal untuk mengetahui jumlah dan ukuran folikel. Pada hari ke-8 pengobatan penderita dinilai dan dibuat keputusan apakah dosis akan dilanjutkan, ditambah atau bahkan dihentikan. Bila dijumpai pertumbuhan folikel belum optimal, dosis dinaikkan lagi 75 unit. Dosis terus dinaikkan tiap 75 unit sampai dijumpai pertumbuhan folikel yang optimal. Dapat diberikan sampai 450 unit hMG. Bila tetap belum didapatkan hasil yang diharapkan, maka pengobatan dihentikan dan

dicari penyebab lain dari anovulasi yang terjadi. Setelah hari ke-7 terapi evaluasi dapat dilakukan setiap 2 hari sekali.

Dengan menggunakan pemantauan estrogen serum sebagai patokan, para klinisi memberikan hCG untuk mencetuskan terjadinya ovulasi. Selama pemberian hCG harus dilakukan pemantauan apakah folikel telah berkembang dengan baik untuk terjadinya ovulasi. USG biasanya digunakan untuk memantau perkembangan folikel. HCG baru diberikan bila diameter folikel mencapai rata-rata 17 – 18 mm. Bila tanpa monitor USG, hCG dapat diberikan pada hari ke-13 dan hari ke-15 siklus, setelah pemberian hMG. HCG diberikan sebagai dosis tunggal harian sebanyak 10.000 unit setiap pemberian.

Untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada algoritma dibawah ini:

Gambar 3. Algoritma pemberian hMG sebagai induksi ovulasi
Dikutip dari Seibel MM.⁷

Hansen membuat ikhtisar pemberian gonadotropin sebagai berikut:

1. Pemberian hCG bersamaan dengan hMG pada hari 1 – 3 terakhir. Kadang-kadang dilanjutkan 1 – 2 hari setelah hMG dihentikan.
2. HCG diberikan selama 1 – 3 hari dimulai 1 – 2 hari setelah hMG dihentikan.
3. Pemberian hMG pada hari 1, 4 dan 8 , selanjutnya diikuti dengan pemberian hCG pada ke 11.
4. Pemberian hMG saja.
5. Pemberian hMG dosis tunggal diikuti dengan hCG pada hari ke 11.
6. Pemberian hMG yang dikombinasikan dengan klomifen.

Banyak yang menganjurkan pemberian induksi ini selama 3 siklus berturut-turut, kemudian penderita di istirahatkan. Pengobatan dapat dilanjutkan lagi setelah dilakukan penilaian ulang terhadap kemungkinan adanya penyebab anovulasi lainnya.

E. Pemantauan estrogen^{6,13}

Pengukuran kadar estrogen sangatlah penting guna mengetahui kapan waktu yang tepat untuk memberikan hormon hCG guna mencetuskan ovulasi dan mencegah keadaan hiperstimulasi. Pada hari ke-7 pemberian terapi, kadar estradiol serum harus diukur, dari hasil pengukuran ini kita dapat mengambil keputusan mengenai kadar pemberian hMG berikutnya. Hal ini diambil sebagai patokan berdasarkan pengalaman dilapangan dan untuk menghindari pemeriksaan kadar estradiol serum setiap hari, walaupun kadang kala hal ini penting untuk dilakukan.

Sampel darah diambil pagi hari sebelum injeksi berikutnya, biasanya gonadotropin diberikan antara jam 5 dan jam 8 sore. Kadar estradiol yang maksimal untuk terjadinya ovulasi antara 1000 – 1500 pg/mL. Bila kadarnya lebih dari 2000 pg/mL maka ini menandakan telah terjadi keadaan hiperstimulasi, pada kadar tersebut diatas pemberian gonadotropin dihentikan

dan injeksi hCG tidak lagi diberikan. Hal ini untuk menghindari terjadinya keadaan ovarium polikistik.

Pada kadar 1000-1500 pg/mL, menandakan pasien mendekati saat ovulasi, ini merupakan waktu yang tepat untuk memberikan injeksi hormon hCG. Akan tetapi bila kadar ini didapati pada hari ke-7, gonadotropin tetap diberikan tanpa peningkatan dosis dan kadar estriol serum diperiksa setiap hari, untuk melihat kemungkinan terjadinya hiperstimulasi.

F. Pemantauan ultrasonografi^{6,13}

Pemeriksaan USG serial transvaginal dimaksudkan untuk mengetahui perkembangan pertumbuhan dan perkembangan folikel serta derajat maturitasnya. Pada perkembangan yang normal pertumbuhan folikel dapat diidentifikasi dengan USG pada hari ke-5 hingga ke-7. Folikel ini akan menjadi lebih jelas pada hari ke-8 dan ke-10 dari terapi. Pada siklus yang normal, diameter rata-rata dari folikel matur, sebagai suatu folikel praovulasi adalah 20 – 24 mm (range: 14 – 28 mm). Dari hasil pengamatan, kehamilan biasanya tidak akan terjadi pada ovulasi dengan ukuran folikel kurang dari 17 mm. Umumnya hanya satu folikel yang dominan, diikuti oleh subordinat folikel dengan diameter rata-rata 14 mm. Pada 5 – 11 % siklus didapati 2 atau lebih folikel dominan yang berkembang.

Lebih kurang 5 hari sebelum terjadinya ovulasi, folikel akan tumbuh secara linier dengan rata-rata 2 – 3 mm perharinya, dan pertumbuhan akan meningkat pesat 24 jam sebelum ovulasi. Dikatakan hal ini berhubungan dengan kejadian *mittelschmerz*, bukan terjadi saat pecahnya folikel matang. Ovulasi terjadi bersamaan dengan pengosongan isi folikel 1 – 45 menit kemudian.

Ovulasi akan berhasil bila pemberian hCG dilakukan pada saat folikel berukuran 18 – 20 mm. Lebih kurang 36 jam setelah pemberian hCG biasanya akan terjadi ovulasi.

USG juga digunakan pula untuk mengetahui ketebalan dari endometrium, terutama saat akan diberikannya hCG sebagai induksi ovulasi. Ini sangat

penting untuk mengetahui pada saat ovulasi dan kemudian terjadi pembuahan, hasil konsepsi dapat berimplantasi untuk selanjutnya menjadi suatu kehamilan. Tidak akan terjadi kehamilan bila saat akan terjadi implantasi ketebalan endometrium kurang dari 6 mm. Kemungkinan untuk terjadi kehamilan menjadi besar apabila saat implantasi hasil konsepsi ketebalan endometrium 9 – 10 mm atau lebih.

G. Saat inseminasi atau hubungan seksual^{6,13-30}

Inseminasi biasanya dilakukan 36 jam setelah pemberian injeksi hCG atau dengan melihat kadar LH (*LH surge*) yang disesuaikan dengan temperatur suhu badan yang menandakan suatu ovulasi.

Bila penderita tidak dalam program inseminasi, pasangan diperintahkan untuk melakukan hubungan seksual 24 hingga 36 jam setelah pemberian hCG, setelah sebelumnya absen paling tidak untuk 48 jam.

H. Angka keberhasilan terapi^{6,13-30}

Dengan gonadotropin angka kejadian ovulasi ialah 95 %, akan tetapi angka kehamilan 60 – 75 %.

Kehamilan biasanya terjadi pada pemberian gonadotropin selama 7 hingga 12 hari. Secara statistik pemberian yang terbaik selama 10-15 hari, dikatakan bila pemberian kurang dari 10 hari maka angka kejadian abortus akan meningkat.

Tidak ada batasan yang jelas mengenai dosis maksimal yang dapat diberikan. Secara umum dikatakan bahwa ada hubungan antara jumlah dosis dengan berat badan penderita, dimana pada pengalaman dilapangan dibutuhkan dosis yang cukup besar pada wanita *obese*, hingga 4 - 6 ampul sehari atau lebih untuk dapat menstimulasi pertumbuhan folikel secara adekuat.

Data lain menunjukkan angka keberhasilan kehamilan pada penderita yang diterapi dengan hormon gonadotropin cukup tinggi bila dibandingkan dengan hasil pengobatan dengan preparat yang lain. Pada kelompok I anovulasi WHO

didapati angka keberhasilan 25 – 60 %, sementara angka keberhasilan kehamilan pada kelompok II anovulasi WHO lebih baik lagi, mencapai 60 %.

Sementara angka keberhasilan terapi dengan clomifen sitrat, untuk kelompok II anovulasi WHO hanya 30 %.

Sedangkan pada penderita dengan infertilitas yang tidak jelas penyebabnya (*unexplained infertility*), perbandingan estimasi angka rata-rata kehamilannya pada penggunaan gonadotropin 7,7 %, dan pada penggunaan clomifen sitrat 5,6 %.

I. Kegagalan terapi ^{6,13-30}

Suatu pertanyaan yang biasa diajukan oleh pasangan terapi adalah; Kapanakah pengobatan harus dihentikan ? Pemberian gonadotropin dapat diberikan pada usia wanita dibawah 40 tahun. Jika dengan pemberian gonadotropin secara adekuat untuk 6 siklus tidak menunjukkan hasil, maka ini dapat dijadikan patokan bahwa pengobatan telah gagal. Harus dicari cara lain untuk mengatasi infertilitasnya.

J. Efek samping dan penyulit ^{2,3,6,11-30}

Penyulit yang dapat terjadi pada pemberian gonadotropin adalah sindroma hiperstimulasi ovarium, kehamilan ganda dan peningkatan terjadinya abortus.

1. Sindroma hiperstimulasi ovarium

Kasus yang ringan sering didapati, yang ditandai dengan pembesaran ovarium, distensi abdomen dan penambahan berat badan. Sedangkan pada kasus yang berat hanya 1 – 2 % dari seluruh kasus induksi ovulasi, kondisi penderita menjadi kritis, dimana didapatkan ascites, efusi pleural, gangguan elektrolit, hipovolemia dengan hipotensi dan oligouria. Ovarium membesar dengan kista folikel yang multiple, edema stroma dan banyak didapatkan korpus luteum. Angka kematian pada kasus yang berat mencapai 50 %.

Pindahnya cairan intravaskuler kedalam kavum abdomen akan menghasilkan keadaan hipovolemia yang akhirnya menimbulkan permasalahan ekskresi dan sirkulasi. Tetapi mekanisme terjadinya ascites

ini belum jelas benar. Sekresi estrogen yang tinggi mungkin merupakan faktor primer yang memicu peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran cairan dari kapiler peritoneum. Dikatakan bahwa semakin besar ovariumnya dan semakin tinggi produksi steroidnya, maka semakin berat kondisi penderitanya.

Usaha yang terpenting adalah mencegah terjadinya hiperstimulasi ini. Hubungan antara kadar estrogen dengan sindroma ini tidaklah begitu jelas. Hiperstimulasi masih dapat terjadi walaupun kadar estrogen relatif rendah, sebaliknya pada keadaan dimana kadar estrogen yang tinggi, tidak selalu diikuti dengan terdinya hiperstimulasi ovarium.

Sebagai pedoman, semakin banyak folikel yang berkembang dari pemantauan USG, maka semakin besar pula risiko terjadinya hiperstimulasi. Dikatakan, bila terdapat lebih dari 3 – 5 folikel dengan diameter 13 mm, maka pemberian hCG jangan dilakukan untuk mencegah terjadinya kehamilan kembar dan hiperstimulasi ovarium.

2. Kehamilan kembar

Kehamilan kembar akan meningkat kejadiannya setelah induksi ovulasi. Hal ini dikarenakan terjadinya superovulasi (ovulasi lebih dari satu). Besarnya angka kejadiannya bervariasi diantara peneliti.

Komplikasi pada ibu akibat kehamilan kembar setelah induksi ovulasi sama dengan kehamilan kembar alamiah. Ia akan mempengaruhi kondisi ibu karena kebutuhan yang lebih bila dibandingkan pada kehamilan tunggal. Sementara pada anak akan meningkatkan kejadian prematuritas dan kematian perinatal.

3. Abortus

Kejadian abortus diduga penyebabnya adalah faktor ovum yang tidak baik, faktor endometrium yang tidak siap serta faktor janin sendiri yang tidak sehat.

V. RINGKASAN

1. Anovulasi dapat disebabkan oleh suatu kelainan pada system interaksi SSP-hipotalamus, perangkat hipotalamus-hipofisis, mekanisme umpan balik dan kelainan pada ovarium itu sendiri.
2. Induksi ovulasi akan memberikan hasil pengobatan yang efektif dan efisien bila hanya ditemukan gangguan proses ovulasi sebagai penyebab infertilitasnya.
3. Hormon gonadotropin yang mengandung FSH dan LH, bekerja sebagai stimulasi perkembangan folikel, sementara hCG berperan sebagai pencetus ovulasi.
4. Keadaan fungsi ovarium, tuba, dan uterus yang normal, serta hasil analisa semen yang baik merupakan syarat mutlak untuk induksi ovulasi. Bila ada kelainan endokrin diluar ginekologi harus lebih dahulu diobati.
5. Hormon gonadotropin dimulai pada hari ke-5 sampai hari ke-14 siklus haid atau perdarahan lucut.
6. Dengan cara yang benar yang disertai pemantauan yang baik, akan didapati angka keberhasilan ovulasi 25-60 %, dari sini 60 % -nya besar kemungkinan akan hamil.
7. Disamping itu terapi ini tidak lepas dari penyulit dan komplikasi yang dapat timbul, terutama terjadinya suatu sindroma hiperstimulasi ovarium.

VI. DAFTAR PUSTAKA

1. Lunenfeld B, Lunenfeld E. Gonadotropic preparation – lesson learned. *Fertil Steril* 1997; 67: 812-14
2. Baziad A, Jacob TZ. Anovulasi: Patologi dan penanganannya. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1993: 1-50
3. Baziad A, Jacob TZ, Surjana EJ, Alkaff Z. Endokrinologi ginekologi. Edisi I. Jakarta: KSERI, 1992: 155-72
4. Witjaksono J. Induksi Ovulasi. *Maj Obstet Ginekol Indones* 1990; 16: 140-52
5. Hornstein M, Schust D. Infertility In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak's Gynecology*. 12th ed. California: William & Wilkins, 1996; 915-52
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 5th ed. Baltimore: William & Wilkins, 1994: 897-922
7. Seibel MM. *Infertility*. 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997; 507-23
8. Wiknjastro H, Saifuddin BA, Rachimhadhi T. Ilmu kandungan. Edisi kedua. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirahardjo, 1997: 103-24

9. Prichard JA, Donald PC, Gant NF. Williams obstetrics. 17th ed. Texas: Appleton Century Crofts, 1984: 35-36
10. Martin MC. Infertility. In: DeCherney AH, Pernoll ML. Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment. 8th ed. Boston: Appleton & Lange, 1994; 996-1006
11. Schrioch ED. Amenorrhea and hyperprolactinemia. In: Stovall TG, Summitt RL, Beckmann CR. Clinical manual of gynecology. 2th ed. New York: Mc Graw Hill, Inc, 1992; 335-49
12. Jubhari S. Induksi ovulasi. Dalam: Manual infertility. Jakarta: Perkumpulan Obstetri Ginekologi Indonesia, 1985; 103-24
13. Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction. *Fertil Steril* 1999; 71: 405-12
14. Schwart M, Jewelewics R. The use of gonadotropins for induction of ovulation. *Fertil Steril* 1981; 35: 3- 10
15. Chafkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. Acomparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-57
16. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JC, Evers JL. High dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 1996; 65: 961-65
17. Ecochard R et all. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomifen citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000; 73: 90-93
18. Kalström P, Bergh T, Lundkvist Ö. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993;59: 554-59
19. Manganiello PD et all. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997;68:405-12
20. Miller KA, Patton GW, Queenan JT. The performance of subcutaneously injected fertinex when used as the sole gonadotropin for in vitro fertilization stimulation. *Fertil Steril* 1998; 69: 658-64
21. Punnonen R et all. Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1988; 49: 479-82
22. Wang P et all. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2000; 73: 1061-62
23. Cedrin-Durnerin I et all. A comparative study of high fixed-dose and decremental-dose regimen of gonadotropins in a minidose gonadotropin-releasing hormone agonist flare protocol for poor responders. *Fertil Steril* 2000; 73: 1055-56
24. Damario MA et all. Delay of gonadotropin stimulation in patients receiving gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) therapy permits increased clinic efficiency and may enhance in vitro fertilization (IVF) pregnancy rates. *Fertil Steril* 1997; 68: 1004-09
25. Hirata JD, Moghissi KS, Gincburg KA. Pregnancy after medical therapy of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1993; 59: 444-45
26. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61: 880-885
27. Meldrum DR et all. Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989; 51: 455-59
28. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, Baramki TA. Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropins: a better alternative for ovulation induction in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 302-05
29. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996; 65: 796-99
30. Albano C et all. Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 1997; 67: 917-22.