

Telaah Pustaka

Cadangan ovarium (Ovarian reserve)

Maria Flavia Loho

Subbagian Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Samratulangi/
RSU Prof. Dr. R.D. Kandou
Manado

Abstrak

Tujuan: Menilai efektivitas evaluasi cadangan ovarium pada penanganan infertilitas yang akan menjalani teknologi reproduksi berbantu (TRB). Beberapa metode yang dinilai antara lain evaluasi fisik ovarium, *biomarker*: cara tidak langsung maupun langsung: FSH hari ke-3 siklus, *Anti-Mullerian Hormone* (AMH), dan Inhibin B.

Metode: Telaah pustaka yang menyajikan berbagai penelitian tentang metode penilaian cadangan ovarium.

Kesimpulan: Penilaian cadangan ovarium sangat penting sebagai penilaian awal perempuan yang akan menjalani TRB, dan sebagai prediktor luaran penanganan infertilitas. Ada beberapa metode penilaian cadangan ovarium, tetapi belum ada yang berlaku sebagai prediktor cadangan ovarium tunggal. Di masa mendatang kemungkinan cadangan terbaik adalah AMH.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2010; 34-1:43-6]

Kata kunci: prediktor cadangan ovarium, teknologi reproduksi berbantu.

Abstract

Objective: To assess ovarian reserve (OR) is important in infertility management that will undergo Assisted Reproductive Technology (ART) programs. using some methods, eg. physical measurements: ovarian volume, Antral follicle Count (AFC); Biomarker assays, indirect and direct methods, Day 3 FSH, Anti-Mullerian Hormone (AMH), Inhibin B.

Method: Literature review in published studies which assess the Ovarian Reserve.

Conclusions: Assessment of ovarian reserve (OR) is very important to predict the outcome of ART programs. There were several methods to assessing the OR, but none as a single predictor. The best candidate for a single biomarker is AMH.

[Indones J Obstet Gynecol 2010; 34-1:43-6]

Keywords: predictor of ovarium reserve, assisted reproductive technology

Korespondensi: Maria Flavia Loho, Subbagian Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Samratulangi/RSU Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. Telp: 0431-85917.
Email: obsgyn_manado@yahoo.com.sg

PENDAHULUAN

Fungsi utama ovarium perempuan adalah menghasilkan oosit matang dan viabel yang layak untuk dibuahi dan selanjutnya berkembang menjadi embrio dan berimplantasi.

Cadangan ovarium adalah jumlah oosit berkualitas yang mampu berkembang menjadi folikel dominan pada fase folikuler lanjut dalam siklus haid.^{1,2,3,4,5}

Dengan memperkirakan cadangan ovarium, dapat dinilai sisa kapasitas reproduksi dan keberhasilan Teknologi Reproduksi Berbantu seperti *In Vitro Fertilization*.

Belum ada tes cadangan ovarium yang dapat mengukur langsung jumlah keseluruhan oosit dimaksud. Hanya ada asumsi bahwa jumlahnya berhubungan langsung dengan total jumlah oosit. Adapun jumlah oosit yang dapat direkrut selama folikulogenesis sangat bervariasi dan berubah sesuai dengan usia perempuan.^{1,2}

Saat ini ada kecenderungan di kalangan perempuan untuk menunda usia melahirkan demi kepentingan pendidikan dan karier sehingga timbul masalah infertilitas akibat "usia lanjut".^{1,2,3}

Dalam penilaian dan perekrutan calon pasangan infertil yang akan menjalani Teknologi Reproduksi Ber-

bantu (TRB), perlu diperhatikan/dihitung cadangan ovarium tersebut. Cadangan ovarium merupakan nilai "prognostik". Selanjutnya, akan dibahas tentang beberapa cara/metode penilaian cadangan ovarium antara lain (1) evaluasi, fisik, (2) *biomarker*, (3) *Clomiphene Citrate Challenge Test* (CCCT), (4) *Gonadotrophin Agonist Stimulation Test* (GAST).

Evaluasi Fisik

Perlu diingat bahwa cadangan ovarium menurun seiring proses penuaan (*aging*) umur perempuan. Walaupun demikian, ada beberapa penelitian yang melaporkan terjadinya percepatan penurunan cadangan ovarium mirip dengan yang terjadi pada perempuan pramenopause. Di sini terjadi respons ovarium yang suboptimal terhadap perangsangan, di mana ternyata para perempuan tersebut akan mengalami menopause dini.⁽³⁾ Penentuan kualitas dan kuantitas cadangan folikel dapat memprediksi apakah akan terjadi reaksi berlebihan atau kurang pada proses *Control Ovarium Hyperstimulation* (COH) pada proses TRB.^{2,6}

Evaluasi fisik ovarium dilakukan dengan menggunakan Transvaginal USG 3 Dimensi (TVS). Penggunaan transvaginal USG ini sangat bermanfaat dalam mengevaluasi fungsi kedua ovaria saat itu juga (pada

fase folikuler dini). Yang akan dinilai adalah ukuran volume, ovarium: diameter rata-rata ovarium (MOD), *Antral Follicle Count* (AFC), dan penilaian peredaran darah stroma ovarium dengan menggunakan doppler, yang seluruhnya merupakan teknik pemeriksaan untuk memprediksi cadangan ovarium.^{1,2,4,5,6}

Penelitian Erden et al^{1,2} antara lain menyimpulkan bahwa pemeriksaan USG transvaginal, lebih tepat dalam menentukan cadangan ovarium, karena lebih sesuai dengan usia ovarium dari pada analisis cadangan ovarium FSH hari ke-3. Keterbatasan metode pemeriksaan dengan USG transvaginal adalah tidak dapat memprediksi kesuburan berikutnya. Yang dapat diprediksi hanya respons ovarium terhadap proses IVF. Gambaran USG ovaria pada usia reproduksi lanjut akan berubah pada usia \pm 46-48 tahun. Sebaliknya hati-hati dalam menginterpretasi AFC rendah pada perempuan muda yang subfertil sebab tidak menggambarkan cadangan ovarium rendah.^{2,5}

Pengukuran fisik ini meliputi:

- a. Pengukuran volume ovarium
- b. *Antral Follicle Count & Ovarian Stromal Blood Velocity*

Pengukuran volume ovarium

Total volume ovarium adalah volume ovarium terkecil dan volume ovarium rata-rata yang diukur dengan TVS yang berhubungan dengan respons terhadap COH, dan proses *Controlled Ovarian Hyperstimulation*. Perempuan dengan ovarium kecil ($< 3 \text{ cm}^2$), didapatkan memiliki *IVF cancellation rate* tinggi.^{2,5}

Dimensi tunggal ovarium merupakan ukuran yang akurat untuk perempuan pramenopause yang infertil dan dalam hal respons pada Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB).

Penelitian lain mendapatkan hasil tentang hubungan negatif antara usia perempuan infertil dengan volume ovarium. Dalam kenyataan volume ovarium pada populasi perempuan usia 14-45 tahun tidak ada hubungan dengan usia. Volume ovarium mempunyai hubungan bermakna dengan usia sesudah menopause, sehingga volume ovarium tidak bisa dipakai sebagai parameter tunggal pada tes cadangan ovarium.^{1,2,4} Sebagai patokan ukuran normal ovarium yakni: $1,5 \times 2 \times 3,5 \text{ cm}$.

Antral Follicle Count & Ovarian Stromal Blood Velocity

Antral follicle count (AFC) adalah jumlah folikel dengan diameter $< 10 \text{ mm}$ (2-8 mm) pada fase folikuler dini. *Antral Follicle* dianggap folikel dalam fase istirahat. Sering dengan bertambahnya usia perempuan jumlah folikel berkurang sehingga berkuranglah jumlah AFC.

AFC merupakan prediktor cadangan ovarium jumlah oosit yang dapat dipanen pada proses COH, *cancellation rate* pada IVF dan memprediksi kegagalan kehamilan pada proses IVF. AFC juga dapat digunakan sebagai prediktor cadangan ovarium jumlah oosit imatur yang dapat dipanen untuk proses *in vitro maturation* (IVM).

Tidak ada perbedaan AFC ovarium kiri dan kanan pada individu yang sama; AFC < 10 dianggap sebagai menurunnya cadangan ovarium. AFC yang telah diteliti paling akurat menggambarkan hubungan usia perempuan dengan cadangan ovarium.⁵⁾

Perempuan yang akan menjalani prosedur IVF untuk pertama kali dinilai dengan berbagai tes, antara lain: total volume ovarium, basal FSH, kadar estradiol (E2) dan inhibin B hari ke-3, dan AFC. Dari semua prosedur ini, ternyata AFC dapat dianggap sebagai prediktor cadangan ovarium tunggal untuk menilai respons ovarium yang jelek. Prosedur tes AFC cukup dilakukan satu kali, pada siklus tersebut. Bila dilakukan pada siklus berikutnya tidak bermanfaat karena hasilnya akan sama.^{2,5}

Penelitian terhadap penderita subfertil menemukan bahwa jumlah folikel preantral dan antral kecil (2-6 mm) menurun sesuai dengan usia sedangkan jumlah folikel yang lebih besar (7-10 mm) konstan. Hal ini membuktikan pula bahwa jumlah AFC kecil menggambarkan fungsi cadangan ovarium menurun. Sebaliknya, AFC tidak bisa memprediksi luaran klinis seperti kehamilan dan kelahiran hidup, sebab hal ini tergantung pada kualitas oosit selain kuantitasnya. Perlu diingat fungsi ovarium sesudah terapi gonadotropin entah penekanan atau perangsangan tidak mengubah nilai-nilai pengukuran ini. Pemeriksaan USG 3 dimensi dan *Power Doppler Angiography* memperluas evaluasi pemeriksaan USG sehingga mempertajam penilaian klinis parameter ovarium dan rekaman gambar bisa disimpan untuk dievaluasi kemudian hari.

Penilaian AFC merupakan salah satu pemeriksaan dasar pada pusat pelayanan infertilitas.

Biomarker: Tes Endokrin

Biomarker: tes endokrin ini paling lazim dilakukan dalam penilaian fertilitas karena prosedurnya mudah, cepat, dan harganya terjangkau. Ada beberapa *biomarker* baru yang cukup menjanjikan dan sudah dimasukkan dalam pemeriksaan, antara lain: anti mullerian (AMH) dan inhibin B.^{1,2,7}

Ada 2 macam pemeriksaan, yaitu tidak langsung dan langsung.

Tidak langsung: FSH hari ke-3, Estradiol (E2), dan rasio FSH: LH; disebut tidak langsung oleh karena produksinya perlu perangsangan atau penekanan *feed back*. Disebut langsung inhibin B dan AMH sebab kedua hormon ini diproduksi pada stadium perkembangan folikel tertentu. Esei *biomarker* saat ini menarik perhatian pihak laboratorium sehingga prosedur diper- mudah. Selain pengukuran langsung dan tidak langsung, sudah dilakukan berbagai tes stimulasi untuk memperkirakan cadangan ovarium. Tes stimulasi perlu obat, data dasar, *follow up*, dan biomarker, seperti FSH.

Berikut akan dibahas mengenai ukuran tidak langsung dan ukuran langsung.

Ukuran tidak langsung

● **FSH hari ke-3**

FSH hari ke-3 menggambarkan kadar "basal" FSH oleh karena mekanisme *feed back* ke hipofisis se-

hingga diyakini sebagai *biomarker* cadangan ovarium, (sejak 1980); sebab antara lain; menggambarkan fungsi cadangan ovarium terhadap hipotalamus hipofisis, ovarium. Pada perempuan usia lanjut, FSH akan meningkat karena ada gangguan (berkurangnya) respons ovarium; jika FSH hari ke-3 sudah meningkat artinya cadangan ovarium berkurang. Demikian pula fluktuasi kadar FSH hari ke-3 pada beberapa siklus dianggap menggambarkan sudah terjadi penurunan cadangan ovarium.^{2,7}

Pemantauan kadar FSH hari ke-3 bukanlah cara terbaik untuk cadangan ovarium, tetapi sudah dikenal luas dan sangat bermanfaat untuk menghitung cadangan ovarium. FSH meningkat sesuai dengan usia folikel: lebih awal dan lebih cepat daripada LH. Dengan adanya fluktuasi kadar FSH pada beberapa siklus, kadar FSH di bawah hari ke-3 lebih akurat. Kadar normal < 8 mIU⁽²⁾, 12-14 mIU^{4,5,6} bervariasi pada tiap pusat pelayanan.^{4,7}

Pengukuran kadar FSH hari ke-3 siklus, merupakan pula pemeriksaan dasar pada pusat pelayanan infertilitas.

- **Estradiol (E₂)**

Estradiol dihasilkan oleh sel granulosa dan menggambarkan aktivitas folikel, tidak digunakan sebagai *biomarker* tunggal untuk cadangan ovarium. Peningkatan kadar E₂ pada awal siklus haid menggambarkan perkembangan folikel sudah lanjut tidak sesuai dengan usia hari ke-3.

E₂ bisa meningkat oleh karena folikulogenesis yang cepat atau perluasan cadangan ovarium, di mana banyak antral folikel memproduksi E₂ seperti pada ovarium polikistik. Kadar (N)E₂ < 70 pg/ml.

- **Rasio FSH:LH**

Peningkatan perbandingan FSH:LH merupakan tanda berkurangnya cadangan ovarium dengan menilai rasio dapat terlihat peningkatan salah satu komponen walaupun FSH masih dalam batas interval. FSH lebih dulu meningkat daripada LH. Pada cadangan ovarium yang menurun rasio FSH:LH merupakan indikator dini penuaan ovarium dan merupakan tanda awal penurunan cadangan ovarium. (Murkhenjee et al. 1996).²

Ukuran langsung

- **Inhibin B**

Merupakan hcadangan ovariummon peptide dan anggota superfamili TGF β (*Transforming Growth Factor* β) dihasilkan oleh folikel antral yang kecil bekerja secara selektif menekan pelepasan FSH.³ Kadar inhibin B menurun pada fase folikuler dini, lebih awal dari peningkatan FSH. Penulisan/dokumentasi tentang kadar inhibin B masih minim dan bervariasi sehingga perlu penelitian lanjut.^{1,2,7}

- **Anti Mullerian Hormon (AMH)**

AMH adalah anggota superfamili TGF-β yang dihasilkan oleh sel granulosa preantral dan folikel antral kecil. Pertumbuhan folikel dimodulasi oleh AMH yang menghambat rekrut folikel dari folikel primordial dengan jalan modifikasi sensitivitas fo-

likel tersebut. AMH muncul pada pertumbuhan folikel yang tak tergantung FSH. Setelah folikel matang produksi AMH menghilang sehingga folikel dapat berkembang lanjut pada stadium "FSH dependen",^{1,2,7} AMH menurun secara linear, sesuai dengan menurunnya folikel primordial. Kemungkinan di masa datang AMH merupakan hormon pilihan untuk menentukan cadangan ovarium. Dikatakan pula, AMH akan menjadi prediktor tunggal pada respons buruk proses TRB. (La Marca).^{7,8} Lagi pula pemeriksaan AMH dapat dilaksanakan sembarang waktu dalam siklus haid, oleh karena kadar AMH intersiklus dan intrasiklus adalah stabil. Penelitian lain menemukan bahwa ada hubungan erat antara AMH dan AFC, selain *biomarker* yang baik, dapat menentukan kualitas sisa oosit. Selain menilai cadangan ovarium, dapat menilai risiko hiperstimulasi ovarium pada proses induksi ovulasi.⁸ Bahkan, AMH dapat pula dipakai sebagai prediktor angka kelahiran hidup sebelum dilakukan proses TRB, dan ternyata lebih unggul daripada FSH.⁹ Korelasi kadar serum AMH dengan jumlah preantral folikel lebih erat daripada inhibin β, E₂, FSH hari ke 3, LH.¹⁰ Kadar AMH dalam cairan folikel (bukan di serum) dapat dipakai sebagai prediktor "*implantation rate*", pada proses TRB.¹¹ Perlu penelitian lanjut untuk mengenal peran AMH dan mekanisme kontrol produksi AMH dalam sel granulosa.

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT)

CCCT oleh beberapa peneliti; dianggap sebagai tes stimulasi yang lebih sensitif daripada tes basal. CCCT paling sering dilakukan secara luas untuk tes stimulasi cadangan ovarium.^{1,2,4,5} Asumsinya bahwa pada perempuan dengan cadangan ovarium adekuat, terjadi perkembangan folikel yang sehat yang mampu memproduksi inhibin β dan E₂ menekan FSH dan menahan *Clomiphene Citrate* + stres pada sistem poros hipotalamus-hipofisis, ovarium.

CCCT memerlukan pengukuran FSH hari ke-3, siklus haid pemberian CC 100 mg/hr pada hari ke-5 sampai dengan ke-9 siklus haid dan pemeriksaan kadar FSH hari ke-10. Jika pemeriksaan kadar FSH hari ke-10 tinggi, berarti terjadi penurunan cadangan ovarium. Jika kadar FSH hari ke-3 dan hari ke-10 FSH tinggi artinya telah terjadi penurunan cadangan ovarium.^{2,4,6}

Pada proses TRB, CCCT terbukti lebih baik daripada pemeriksaan FSH hari ke-3 tunggal. Ada peneliti yang berpendapat bahwa tidak perlu CCCT jika sudah ada peningkatan FSH hari ke-3.

Beberapa penelitian lain mengukur kadar progesteron hari ke-10 (>1,1 ng/ml) yang berarti fungsi reproduksi menurun/sudah jelek.⁴

Perempuan yang terpilih untuk menjalani CCCT ini adalah yang diduga mengalami penurunan cadangan ovarium. Misalnya, usia > 35 tahun, riwayat endometriosis, riwayat keluarga menopause dini, riwayat haid tak teratur, pernah operasi ovarium, pernah gagal dengan terapi klomifen atau gonadotropin, atau *unexplained infertility*.^{4,6}

CCCT lazim digunakan oleh berbagai pusat infertilitas karena prosedurnya praktis.

Gonadotrophin Releasing Hormon Agonist Test (GAST)

Gonadotrophin Releasing Hormon Agonist Test adalah jenis tes stimulasi yang menilai perubahan kadar E₂ hari ke-2 dan ke-3 siklus haid dengan menyuntikkan GnRH_a Subkutan misalnya 1 mg leuprolide asetat. Respons ovarium pada GAST juga merupakan tes dinamis untuk menilai cadangan ovarium.¹³

Pemberian regimen tersebut menyebabkan pelepasan FSH dan LH secara masif dalam waktu sekejap sehingga akan meningkatkan produksi E₂ dalam waktu 24 jam. Bila terjadi *flare* E₂ sebagai respons, menandakan jumlah folikel yang disertakan pada fase folikuler dini dan pada gilirannya menggambarkan cadangan ovarium.^{1,3,6,7,8,12}

Pada perempuan dengan cadangan ovarium menurun dapat dilakukan berbagai protokol stimulasi antara lain pemakaian gonadotropin dosis tinggi, *flare up GnRH-a protocol* (standar cadangan ovarium mikrodosis, *stop protocols*, *luteal onset of GnRH-a*, dan *short protocol*).¹² Tes ini kurang dilakukan berhubung menggunakan preparat injeksi dan perlu pemeriksaan darah berulang.^{4,14}

Stimulasi dengan GnRH pada perempuan yang diprediksi cadangan ovariumnya jelek, tidak akan memperbaiki luaran TRB.¹⁴

Perempuan yang didiagnosis cadangan ovariumnya menurun/jelek, perlu dikonseling tentang prognosis jelek, tetapi tetap bukan nol oleh karena ada berbagai faktor yang belum diketahui.^{5,6} Keberhasilan penanganan perempuan ini dengan proses IVF bisa sampai $\pm 5\%$.

KESIMPULAN

Dari berbagai cara/metode di atas, yang paling mudah, praktis, dan lazim dilaksanakan adalah pemeriksaan FSH hari ke-3 CCCT, dan AFC. Belum ada prediktor cadangan ovarium tunggal untuk menilai cadangan ovarium. Di masa yang akan datang AMH direkomendasikan sebagai salah satu teknik pemeriksaan dasar infertilitas di pusat pelayanan infertilitas.

Perempuan yang didiagnosis cadangan ovariumnya berkurang (cadangan ovarium menurun), harus dikonseling tentang prognosis kehamilan yang jelek, tetapi bukannya 0 (nol). Umumnya keberhasilan penanganan pasien demikian, termasuk bila menjalankan proses IVF, berkisar $\pm 5\%$. Ada berbagai protokol stimulasi ovarium untuk perempuan dengan cadangan ovarium menurun antara lain pemakaian gonadotropin dosis tinggi, *flare up GnRH-a protocol* (standar cadangan

ovarium mikrodosis, *stop protocols*, *luteal onset of GnRH-a*, dan *short protocol*.¹²

RUJUKAN

1. Infertility, Age and Ovarian Reserve by: Aaron Lifchez, MD Fertility Centers of Illinois <http://www.fcionline.com> (accessed July 2008)
2. William E Roudebush Wendy J. Kivens and Jessica M Matke, Biomarker of Ovarian Reserve. *Biomarker Insights* 2008; 3:259-68.
3. Speroff Ovarian Reserve In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 7th edition. Lippincott. 2005; 1222-3
4. Evaluation of Ovarian Reserve IVPCARE <http://www.ivfl.com> (accessed July 2008)
5. Antral Follicle Counts, Resting Follicles, Ovarian Volume and Ovarian Reserve <http://www.advancedfertility.com> (accessed July 2008)
6. PATIENT'S FACT SHEET. Prediction of Fertility Potential (Ovarian Reserve) in Women (2005) <http://www.midiowafertility.com> (accessed July 2008)
7. La Marca, Giulini S, Tirellil A. AMH Mullerian Hormone measurement on anyday of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 22;766-71.
8. Seifer DB, MacLaughlin DT. Mullerian Inhibiting Substance is an Ovarian Growth Factcadangan ovarium of Emerging Clinical Significance. *Fertil Steril* 2007; 88: 3: 539-44
9. Scott M, Nelson, Robin W, Yates, Richard F: Serum Anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles - implications for individualization of therapy. *Human Reproduction*. 2007; 22 (9): 2414-21
10. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003; 18(2):323-7
11. Fanchin R, Lozano MDH, Frydman N, Gougeon A, Clemente N, Frydman R, Taieb J. Anti-Mullerian Hormone Concentrations in the Follicular Fluid of the Follicle are Predictive of the Implantation Potential of the Ensuing Embryo Obtained by in Vitro Fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92: 2007; (5): 1796-802.
12. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve <http://www.citeulike.cadangan ovarium> (accessed July 2008)
13. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high-risk IVF population. *Human Reproduction*. 2007; 22 (3): 778-85.
14. Lekamge ND, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Increased gonadotropin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet*. DOI 10. 2008; 9266