

TINJAUAN

Insufisiensi Ovarium Prematur (*Premature Ovarian Insuficiency/ POI*): Sebuah Makalah *International Menopause Society*

N. Panay^a, R. A. Anderson^b, R. E. Nappi^c, A. J. Vincent^{d,e}, S. Vujovic^f, L. Webber^g and W. Wolfman^h

^aQueen Charlotte's & Chelsea and Chelsea & Westminster Hospitals, Imperial College, London, UK; ^bMRC Centre for Reproductive Health, Queen's Medical Research Institute, University of Edinburgh, UK; ^cResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, Obstetrics and Gynecology Unit, IRCCS S. Matteo Foundation, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ^dDepartment of Endocrinology, Monash Health, Clayton, Victoria, Australia; ^eMonash Centre for Health Research and Implementation, School of Public Health and Preventative Medicine, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ^fFaculty of Medicine, Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ^gSt. Mary's Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; ^hDepartment of Obstetrics and Gynaecology, Mt. Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

Kontak

Nick Panay, Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, Du Cane Road, London W12 0HS, UK; email: nickpanay@msn.com

Kata Kunci

Insufisiensi ovarium prematur, terapi hormon, kesehatan kardiometabolisme, kesehatan tulang, kesehatan kognitif, kesehatan reproduktif, fertilitas, donasi oosit

ABSTRAK

Makalah *International Menopause Society* tentang Insufisiensi Ovarium Prematur (*Premature Ovarian Insufficiency/ POI*) bertujuan untuk memberikan informasi terkini mengenai kondisi penyakit ini. *POI* memiliki konsekuensi yang luas karena berdampak pada kualitas hidup secara keseluruhan, psikologis dan seksual, aspek kesuburan dan kesehatan dari tulang, kardiovaskular, dan kognitif jangka panjang. Kemajuan dalam pemahaman menyerluruh dari etiologi, diagnosis, dan pilihan pengobatan yang optimal sejauh ini berjalan lambat dikarenakan kompleksitas penyakit serta penelitian yang terbatas. Perkembangan terbaru dalam penelitian epidemiologi dan genetik telah meningkatkan pemahaman kita tentang penyakit ini dan percobaan prospektif acak sedang direncanakan untuk menentukan strategi intervensi, yang akan mengoptimalkan kualitas hidup dan kesejahteraan jangka panjang. *International Menopause Society* telah menugaskan sejumlah ahli di spesialisasi mereka untuk menentukan seni dalam memahami kondisi ini, memberi nasihat tentang strategi manajemen praktis dan untuk mengusulkan strategi penelitian selanjutnya. Diharapkan bahwa gugus tugas global akan dibentuk kemudian hari untuk merumuskan konsensus di seluruh komunitas, untuk mempercepat pengumpulan tanggal dan analisis registri *POI* global, dan untuk memfasilitasi kemajuan dalam bidang penelitian yang terkait.

Pendahuluan

Perkembangan dan diagnosis dari insufisiensi ovarium prematur dalam wanita muda mempunyai dampak psikis dan emosional yang berpotensi mengubah kehidupan bagi penderita penyakit ini. Oleh karena itu, sungguh mengejutkan jika hanya sedikit dari pengeluaran sumber daya global yang dipergunakan untuk memahami penyebab dari penyakit ini dan bagaimana mengatur gejala sisa dari insufisiensi ovarium prematur secara optimal yang berakibat pada keadaan hipoestrogenik kronik. Saat ini, masih berlangsung kontroversi mengenai nomenklatur yang dipergunakan untuk mendeskripsikan penyakit ini. Fuller Albright, seorang *endocrinologist* Harvard, pertama kali mendeskripsikan kondisi ini sebagai insufisiensi ovarium primer untuk mengindikasikan defek "primer" yang terjadi di dalam ovarium. *International Menopause Society* dan yang lain berpendapat bahwa hal itu harus disebut sebagai insufisiensi ovarium prematur, meskipun banyak yang masih menyebutnya sebagai insufisiensi ovarium primer, kegagalan ovarium prematur, dan menopause prematur. Istilah insufisiensi ovarium prematur (*POI*) direkomendasikan karena 'prematuur' mencakup kondisi spontan dan iatrogenik dan 'insufisiensi', dan bukan kegagalan, mencerminkan kemungkinan beberapa aktivitas ovarium intermiten, yang dapat menyebabkan ovulasi dan bahkan kehamilan. Ada juga kontroversi

mengenai kriteria diagnostik yang tepat dan pilihan manajemen yang optimal. Semua faktor ini sering menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dan pengobatan POI yang efektif. Oleh karena itu, *International Menopause Society* telah menugaskan sejumlah ahli untuk menulis makalah ini untuk menentukan seni dalam memahami kondisi penyakit ini dan untuk mengusulkan manajemen praktis dan strategi penelitian yang akan datang. Topik yang dibahas dalam makalah ini antara lain: Demografi dan etiologi; Patofisiologi dan penyebab; Presentasi dan diagnosis; Kesehatan psikoseksual dan psikososial; Kesehatan kardiometabolik; Kesehatan tulang; Kesehatan kognitif; Kesehatan reproduksi; Manajemen praktis; Pendaftaran POI; Rangkuman eksekutif; Kesimpulan.

Demografi dan penyebab insufisiensi ovarium prematur

POI, atau hipergonadotropik hipogonadisme, mengacu pada hilangnya aktivitas ovarium yang terjadi di bawah usia 40 tahun. Ini mungkin terkait dengan kembalinya aktivitas ovarium secara intermiten pada lebih dari 25% wanita¹ dan menyebabkan amenore dan hipoestrogenisme. Batas usia 40 tahun digunakan karena mewakili dua standar deviasi di bawah usia rata-rata menopause alami. Diperkirakan *POI* terjadi pada sekitar 1% populasi² tetapi mungkin berbeda-beda antar negara misal di Swedia insidensi mencapai 1,9%, dengan 0,2% dikarenakan intervensi iatrogenik³. Sebuah studi prevalensi global dari *POI* dan menopause dini terbaru menyimpulkan bahwa prevalensi *POI* yang terkumpul mencapai 3,7% (interval kepercayaan 95% (IK) 3,1-4,3) dan prevalensinya lebih tinggi di negara-negara dengan Indeks Pembangunan Manusia sedang atau rendah⁴. Hal ini terjadi pada 1/1000 wanita di bawah usia 30 tahun dan 1 / 10.000 wanita di bawah usia 20 tahun⁵. Etiologi tidak diketahui mencapai 70-90% dari wanita yang didiagnosis⁶. Penyebab lainnya antara lain genetik (terkait kromosom X dan autosomal), autoimun, infeksi, metabolik, terkait toksin, dan iatrogenik termasuk kemoterapi, radiasi, atau pembedahan.

Patofisiologi insufisiensi ovarium prematur

Wanita dilahirkan dengan 700.000–1 juta oosit di dalam folikel primordial. Durasi kelangsungan hidup kelompok ini menentukan umur reproduksi, biasanya melalui 400 siklus ovulasi. *POI* terjadi karena hilangnya folikel ini dengan diikuti infertilitas berikutnya dan hilangnya produksi estrogen oleh ovarium. Penyebab *POI* dapat mencakup pengurangan kumpulan folikel primordial melalui percepatan atresia atau kerusakan folikel, atau masalah dalam dukungan, perekrutan atau pematangan primordial atau pertumbuhan folikel. Kombinasi faktor-faktor seperti genetika, penggunaan narkoba, penyakit autoimun, pembedahan panggul atau paparan bahan kimia dapat memicu terjadinya gangguan⁹. '*Resistant ovary syndrome*' adalah kelainan langka yang ditandai

dengan peningkatan kadar hormon perangsang folikel/ *follicle stimulating hormone* (FSH) dan hormon luteinizing/ *luteinizing hormone* (LH), meskipun jumlah folikel antral dan *anti-Müllerian hormone* normal. Ovarium tidak responsif terhadap FSH endogen dan eksogen karena inaktivasi genetik atau imunologis dari reseptor FSH atau LH (lihat bagian Faktor genetik)¹⁰.

POI spontan mungkin juga dapat terjadi sebagai bagian dari sindrom penuaan pada beberapa wanita. Ada semakin banyak bukti bahwa penuaan epigenetik dapat dimulai dalam beberapa minggu pasca konsepsi pada jaringan janin¹¹. Penuaan dini, yang sebelumnya dianggap secara eksklusif disebabkan oleh defisiensi hormon pada wanita dengan *POI*, oleh sebab itu hanya sebagian yang dapat diperbaiki dengan terapi hormon (*Hormone Therapy*). Ini adalah masalah kesehatan masyarakat yang utama mengingat gejala sisa jangka panjang dari *POI* yang telah diketahui seperti osteoporosis, penyakit kardiovaskular, dan demensia. Yang lebih memprihatinkan, penelitian terbaru terhadap lebih dari 11.000 wanita Australia menunjukkan bahwa wanita dengan *POI* memiliki kemungkinan hampir tiga kali lebih tinggi untuk mengembangkan multi-morbiditas pada usia enam puluhan, disesuaikan dengan banyaknya kondisi kronis pada kondisi awal serta faktor risiko terkait yang dimiliki¹². Oleh karena itu, mekanisme patofisiologis *POI*, termasuk fenomena penuaan epigenetik pada organ berkembang seperti ovarium membutuhkan pemeriksaan forensik dan upaya ilmiah yang lebih lanjut.

Faktor genetik

Hingga 30% wanita dengan *POI* idiopatik memiliki riwayat keluarga menopause dini atau *POI* yang menunjukkan etiologi genetik¹³. Ketika amenore primer terjadi, 21% akan memiliki kelainan kariotipe dibandingkan dengan 11% dengan amenore sekunder¹⁴. Lebih banyak mutasi genetik yang ditemukan baru-baru ini dengan sekuensing (pengurutan) seluruh genom¹⁵. Gen yang bertanggung jawab telah teridentifikasi terutama mempengaruhi kromosom X atau, lebih jarang, variasi genetik autosomal. Ini dapat berdampak pada perkembangan dan fungsi gonad melalui replikasi dan perbaikan DNA, meiosis, jalur hormonal, kekebalan atau metabolisme¹⁶.

Kelainan terkait X-kromosom

Sindrom Turner: Sindrom Turner terjadi pada 1 dari 2500 kelahiran dan melibatkan hilangnya sebagian atau seluruh bagian kromosom X (delesi, translokasi, inversi, isokromosom, dan terkadang mozaikisme)¹⁷. Hilangnya gen terkait-X menyebabkan inaktivasi produk-produk penting terkait-X yang lolos dari inaktivasi pada X kedua¹⁸. Para wanita ini biasanya lahir dengan jumlah folikel primordial normal yang mengalami percepatan atresia¹⁹. Beberapa wanita dengan amenore primer, terutama yang memiliki bahan Y dalam kariotipe, mungkin mengalami *streak gonad*. Wanita dengan pola X mosaik lebih cenderung terjadi pada waktu yang berbeda-beda setelah menstruasi²⁰. Mereka mungkin memiliki karakteristik fenotipik termasuk perawakan pendek, limfedema, leher berselaput, gangguan penglihatan, strabismus, otitis media, arkus palatum yang tinggi, puting lebar, dada lebar, nevi multipel, cubitus valgus, metakarpal ke-4 pendek serta kelainan jantung (koarktasio atau anomali aorta) dan kelainan saluran ginjal. Wanita dengan sindroma Turner sebaiknya ditangani di klinik multidisiplin karena masalah kesehatan jangka panjang meliputi potensi risiko kehamilan, kesulitan mendengar dan belajar, diabetes, penyakit celiac, hipotiroidisme, disfungsi hati, dislipidemia, penyakit arteri koroner dan penyakit serebrovaskular²¹. Jika bahan kromosom Y ada di beberapa sel, maka gonadektomi dianjurkan²².

Sindrom Fragile X: Sebuah premutasi pada gen *fragile X mental retardation I* (FMR-I) yang dibawa pada 1 dari 250 wanita memengaruhi salinan pengulangan trinuklear CGG pada gen ini di area 5' dari kromosom X²³. Temuan yang normal adalah 5–45 pengulangan. Sindrom lengkap dari retardasi mental dan autisme terjadi pada pria dengan 200 kali pengulangan. Ketika 55-200 pengulangan (disebut premutasi) hadir, ada 20% kemungkinan berkembang menjadi POI dan peningkatan risiko dari ataksia dengan penuaan²⁴, yang terjadi pada 8-16% pembawa. Skrining genetik mencakup anggota keluarga dianjurkan untuk mencegah cacat mental yang parah pada keturunan laki-laki serta untuk anggota keluarga perempuan yang terganggu yang mungkin mempertimbangkan penyimpanan telur atau perencanaan kehamilan²⁵.

Mutasi terkait-X dan autosomal lainnya: Mutasi genetik pada kromosom X seperti pada BMP-15 dan DIAPH2 dan cacat autosomal pada gen seperti *GDF9*, *ESR 1*, *NOBOX*, *FSHR*, *LHR*, *FSH*, *inhibin A*, *GALT*, *AIRE*, *NOGGIN*, *POLG* (penyakit mitokondria), *CYP19A1*, *FOXL2* (terkait dengan sindrom blepharophimosis / ptosis / epicanthus inversus), *FOXO3* dan faktor steroidogenik 1 adalah penyebab *POI* yang jarang. Beberapa mutasi langka dapat dikaitkan dengan sindrom

neurologis, dan peningkatan risiko kanker dan memiliki *POI* sebagai salah satu aspek. Contohnya adalah ataksia telangiektasia (berhubungan dengan degenerasi serebelar, telangiektasis, disfungsi okulomotor dan defisiensi imun), dan Bloom (perawakan pendek, ruam kulit yang khas, dan penuaan dini) dan sindrom Perrault (gangguan pendengaran sensorineural, disgenesis ovarium)¹⁸. Adanya kelainan fenotipik lain yang berhubungan dengan *POI* harus segera dirujuk ke konselor genetik untuk pertimbangan pengujian genetik tambahan¹⁸.

Walaupun jarang, hipergonadotropik hipogonadisme primer dapat disebabkan oleh penyebab genetik mutasi pada reseptor gonadotropin. Varian inaktivasi dari gen *LH* dan defek enzim steroidogenik (mutasi *StA R*, *CYP17* dan aromatase) dapat mencegah produksi estradiol, berakibat pada kadar estrogen yang rendah dan kadar *FSH* yang tinggi meskipun adanya pertumbuhan folikel.

Penyebab autoimun/ yang terkait

POI spontan telah dikaitkan dengan penyakit autoimun pada 4–30% kasus, seperti tiroiditis Hashimoto, diabetes tipe I, insufisiensi adrenal, sindrom Sjögren, artritis reumatoid, penyakit radang usus, sklerosis multipel, penyakit celiac, miastenia gravis, dan alopecia. Namun, tidak ada bukti bahwa pengelompokan penyakit autoimun dengan *POI* menunjukkan bahwa penyebabnya adalah kerusakan oosit inflamasi.

POI dapat terjadi pada kasus dengan kondisi autoimun yang diturunkan, tipe I (mutasi *AIRE*) dan sindrom autoimun poliglandular tipe II. Sindrom poliendokrinopati autoimun tipe I biasanya muncul pada masa kanak-kanak dengan kandidiasis mukokutan, penyakit Addison, dan hipoparatiroidisme. Hal ini disebabkan oleh mutasi pada gen pengatur autoimun *AIRE* pada kromosom 21. *POI* yang terkait autoantibodi sel steroidogenik hingga beberapa organ endokrin dan organ lain dapat menyebabkan ooforitis limfositik ovarium pada 60% individu yang terkena. Tipe II mampu menyebabkan insufisiensi adrenal, diabetes tipe 1, hipotiroidisme atau penyakit Graves dan, lebih jarang, *POI*¹⁷.

Wanita dengan *POI* autoimun mungkin memiliki autoantibodi adrenal atau autoantibodi 21-hidroksilase (mencakup sekitar 4% dari semua wanita dengan *POI*). Autoantibodi ini memulai respons imun terhadap jaringan ovarium yang melibatkan sitokin, sel B dan T yang telah berhubungan dengan infiltrasi limfositik, kerusakan folikel yang berujung pada ooforitis²⁶ dan pada awal penyakit, pembesaran ovarium kistik membesar. *POI* dapat terjadi sebelum perkembangan insufisiensi adrenal dan oleh karena itu rujukan kepada ahli endokrin dianjurkan jika terdapat antibodi adrenal^{27,28}.

Penyebab infeksi

POI mungkin jarang dihubungkan dengan riwayat penyakit gondok²⁹ atau virus human immunodefisiensi (HIV), baik karena obat antivirus atau virus itu sendiri³⁰, serta kemungkinan tuberkulosis, malaria, cytomegalovirus, dan varicella.

Penyebab toksik

POI telah dikaitkan dengan paparan hidrokarbon aromatik polisiklik, misal dalam asap rokok^{31,32}. Paparan *phthalates* dan bisphenol-A yang ditemukan dalam produksi plastik dan polutan lingkungan lainnya dianggap sebagai penyebab yang mungkin³³.

Penyebab metabolik

Cacat genetik autosomal yang dikenal sebagai galaktosemia, disebabkan oleh defisiensi *galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT)*, berhubungan dengan akumulasi galaktosa pada organ dengan ekspresi *GALT* yang tinggi (hati, ginjal, ovarium dan jantung) dan dapat menyebabkan tingkat toksik galaktosa pada oosit yang mengarah ke *POI*³⁴.

Penyebab iatrogenik

POI dapat terjadi sebagai akibat dari kemoterapi, radiasi, atau terapi bedah. Efek kemoterapi tergantung pada jenis, cadangan ovarium sebelumnya, dosis dan usia saat pemberian^{35,36}. Kemoterapi paling umum bertanggung jawab adalah siklofosamid, cisplatinum, dan doxorubicin³⁷. Analog hormon pelepas gonadotropin (*GnRH*) dapat memberikan perlindungan pada ovarium selama kemoterapi tetapi hasilnya sering kali bertentangan³⁸. Wanita yang telah menerima antrasiklin dan agen alkilasi memiliki resiko tinggi dan mereka yang menjalani transplantasi sel

induk alogenik berisiko sangat tinggi terkena *POI* (> 90%)³⁹. Radiasi dalam dosis serendah 1 Gy digunakan untuk beberapa keganasan pada masa kanak-kanak, baik sinar lokal ataupun eksternal, juga mampu menyebabkan *POI*⁴⁰. Embolisasi arteri uterina dan pembedahan panggul termasuk pengobatan torsi, endometrioma, kista ovarium, dan keganasan panggul, atau secara elektif untuk pembawa *BRCA* genetik, mungkin juga bertanggung jawab.

Presentasi dan diagnosis insufisiensi ovarium prematur

Sejarah - fitur utama

Penting untuk mengambil sejarah pribadi dan keluarga dengan cermat. Sebuah pernyataan terkini⁴¹ menyimpulkan bahwa berikut ini adalah prediktor *POI* (terutama yang dicetak miring):

- Kelainan genetik
- Riwayat keluarga menopause dini atau prematur
- Kehamilan ganda
- Menarke dini
- nuliparitas / paritas rendah
- Merokok (efek dosis-respons)
- Berat badan kurang

Gejala dan biomarker

Presentasi *POI* biasanya berupa amenore sekunder atau oligomenore, subfertilitas, dan gejala defisiensi estrogen. Namun, fenotipe *POI* spontan bisa sangat bervariasi, dengan beberapa wanita datang dengan sedikit ataupun tanpa gejala selain dari derajat amenore berbeda-beda. Berbagai faktor yang mempengaruhi gejala, terutama penyebab *POI*; gejalanya mungkin lebih parah dan berbeda secara kualitatif, mis. psikososial / psikoseksual pada iatrogenik *POI*⁴²⁻⁴⁴. Gejala *POI* mungkin juga lebih parah pada *POI* dibandingkan dengan yang dialami saat menopause pada usia alami.

Meskipun gejala-gejala ini dapat bervariasi karena produksi hormon ovarium yang terputus-putus, sebuah fitur yang konsisten adalah ditemukannya cadangan ovarium yang rendah berhubungan dengan amenore atau oligomenore. Sebagian besar pedoman sampai saat ini merekomendasikan bahwa hal ini dikonfirmasi oleh dua peningkatan kadar *FSH*, dengan jarak 4-6 minggu^{5,45-47}. Batas

diagnostik yang paling banyak digunakan adalah $> 40 \text{ IU} / \text{l}$, meskipun pedoman *National Institute for Health and Care Excellence* menyarankan $> 30 \text{ IU} / \text{l}$ ⁴⁷ dan pedoman *European Society of Human Reproduction and Embryology* menyarankan batas yang lebih rendah dari $> 25 \text{ IU} / \text{l}$ ⁵. Jika masih terdapat menstruasi, tes ini harus dilakukan pada hari ke 2-3 dari siklus menstruasi. Namun penting diketahui bahwa *POI* tidak didiagnosis berlebihan terutama pada mereka dengan siklus yang teratur dan tidak mempunyai riwayat gangguan menstruasi yang relevan.

AMH yang diproduksi dengan perkembangan folikel antral di ovarium saat ini dianggap sebagai pengukuran paling andal dari kerusakan cadangan ovarium, terutama karena pemeriksaan standar ultra-sensitif sudah tersedia secara luas. Tes *AMH* dapat dilakukan untuk mendukung diagnosis *POI*, meskipun tidak ada batasan diagnostik yang ditetapkan dan *AMH* dapat tidak terdeteksi selama-lamanya 5 tahun sebelum periode berhenti; Selain itu, kurangnya ketersediaan universal, terutama di pelayanan primer, serta biayanya juga menghalangi hal ini untuk digunakan secara rutin sebagai tes diagnostik *POI*⁴⁷.

Telah didalilkan bahwa *AMH* dapat digunakan untuk memprediksi waktu terjadinya *POI* spontan dan menopause alami tetapi, meskipun pemodelan yang rumit, kegunaan *POI* belum dapat dikonfirmasi⁴⁷. Di sisi lain, terdapat data yang menunjukkan bahwa *AMH* dapat digunakan untuk mendiagnosis dan memprediksi hilangnya fungsi ovarium setelah intervensi iatrogenik, misalnya. kemoterapi untuk kanker payudara⁴⁸. Pemindaian ultrasonografi transvaginal, serta memeriksa kelainan anatomi, juga dapat membantu menilai volume ovarium dan *AFC*. Hal ini diharapkan rendah pada *POI* dan biasanya berkorelasi dengan level *AMH*⁴⁹, meskipun jarang, dapat terlihat *AFC* yang relatif normal meskipun level *AMH* rendah. *AMH* tampaknya menjadi prediktor yang lebih kuat dari respon ovarium terhadap terapi gonadotropin dibandingkan *AFC* dalam terapi reproduksi terbantu⁵⁰; secara ekstrapolasi, maka mungkin menjadi prediktor yang lebih baik untuk timbulnya *POI*, meskipun hal ini masih membutuhkan konfirmasi.

Tes diagnostik kunci lainnya

Jika diagnosis *POI* spontan tampak mungkin, maka penilaian kariotipe dan premutasi gen *FMR1* harus disarankan. Jika sumber daya terbatas, wanita dengan *POI* dini (<30 tahun), mereka dengan kesulitan belajar dan mereka yang memiliki riwayat keluarga *POI* dapat diprioritaskan untuk pengujian genetik, meskipun idealnya semua wanita dengan *POI* disarankan pemeriksaan ini. Pengujian genetik lainnya biasanya dilakukan di pusat penelitian. Sekuensing genom utuh

memungkinkan mengidentifikasi faktor genom penyebab baru yang belum diidentifikasi oleh sekuensing gen yang ditargetkan.

Mengingat adanya peningkatan insidensi gangguan autoimun pada *POI*, pengujian autoantibodi juga harus dilakukan. Sampai batas tertentu, tes yang dilakukan akan bergantung pada riwayat pribadi dan keluarga. Asosiasi autoimun yang paling signifikan secara klinis dari *POI* adalah insufisiensi adrenal; 2,5-20% wanita dengan *POI* memiliki bukti autoimunitas adrenal dengan bukti histologis ooforitis autoimun, dan 10-20% pasien dengan penyakit Addison memiliki *POI*⁵¹. Pengujian untuk korteks adrenal atau antibodi 21-hidroksilase dalam darah perifer adalah tes yang paling sensitif dan harus diskriminasi pada semua pasien *POI*. Jika positif, tes fungsi adrenal harus dilakukan. Autoantibodi tiroid peroksidase dan fungsi tiroid juga harus diuji karena sering terjadi gangguan tiroid autoimun. Pengujian antibodi ovarium tidak direkomendasikan karena korelasi yang buruk dengan gejala klinis dan biomarker hormon serta tingginya hasil positif palsu⁵¹.

Tes kesehatan umum

Mengingat dampak kardiometabolik dan tulang yang dikarakterisasi dengan baik pada *POI*, manajemen optimal dari kondisi ini harus melibatkan penilaian dasar resistensi insulin, misalnya *HbA1c*, profil lipid dan pemindaian absorptiometri sinar-X energi ganda (*DXA*). Pentingnya tes-tes ini dan frekuensi pengulangannya pada setiap individu akan bergantung pada sumber daya lokal serta riwayat premorbid pribadi dan keluarga. Meskipun bukti efektivitas biaya kurang, penilaian tahunan penanda risiko kardiovaskular tampaknya logis, meskipun hal ini dapat dinilai berdasarkan usia individu dan profil risiko. Frekuensi densitometri tulang harus dinilai berdasarkan ada tidaknya faktor risiko (selain *POI*), dasar densitometri tulang *DXA* dan perubahan kepadatan mineral tulang (*BMD*) seiring dengan waktu (lihat bagian 'Kesehatan tulang').

Kesehatan psikoseksual dan psikososial pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

POI adalah diagnosis yang dapat mengubah hidup dengan membawa risiko tinggi konsekuensi psikoseksual dan psikososial⁵². Kekurangan hormonal dini berkontribusi pada kerusakan komponen sentral dan perifer dari respon seksual, yang mengakibatkan gangguan hasrat seksual hipoaktif (*HSDD*) dan atrofi vulvovaginal simptomatik (*VVA*) / sindrom menopause genitourinari (*GSM*)⁵³. 'Pembangunan kembali' emosional dan kognitif yang signifikan diperlukan karena berbagai efek *POI* termasuk infertilitas, potensi penuaan dini, dan penurunan harga diri⁵⁴. Pada wanita dengan

POI, kadar androgen yang lebih rendah saja tidak cukup berkontribusi terhadap jumlah disfungsi seksual dan rasa sejahtera serta kepuasan seksual yang buruk⁵⁵. Memang, rangsangan berbasis keintiman juga memainkan peran⁵⁶, meskipun fantasi seksual lebih sedikit dan masturbasi lebih jarang, serta gairah seksual yang lebih sedikit, lubrikasi yang berkurang, dan peningkatan nyeri genital dengan kontak seksual, mungkin juga diperburuk oleh kurangnya kadar androgen⁵⁵. Tidak adanya efek vital dari estrogen pada jalur seksual⁵⁷ lebih mungkin mendukung peningkatan risiko 2,8 kali lipat dari disfungsi seksual pada wanita dengan *POI*⁵⁸. Namun, terapi hormon sistemik tidak sepenuhnya menyelesaikan gejala seksual pada wanita dengan *POI*⁵⁹. Baik estrogen dan androgen bekerja sama di otak dan fisiologi genitourinari⁶⁰, dan pemulihan defisiensi keduanya harus sangat dipertimbangkan dalam konteks pendekatan biopsikososial, seperti yang disarankan untuk wanita pascamenopause⁶¹.

Tenaga kesehatan profesional harus menyadari bahwa, setelah mendiagnosis *POI*, terbentuk tingkat depresi dan stres yang tinggi, serta harga diri dan kepuasan hidup yang rendah^{62,63}. Selain itu, wanita dengan *POI* merasakan tingkat dukungan sosial yang lebih rendah⁶⁴ dimana menunjukkan korelasi positif antara kesejahteraan fungsional dan spiritual⁶⁵. Selain itu, wanita di berbagai kelompok *POI* menunjukkan adanya penurunan mood, citra tubuh, dan kepercayaan diri^{43,66}. Infertilitas adalah aspek yang paling mengganggu dari *POI* diikuti oleh dimensi lain dari kesejahteraan fisik dan psikologis⁴⁴. Dalam penelitian lain, wanita dengan *POI* melaporkan fungsi psikososial yang lebih buruk disertai penurunan kualitas hidup, tingkat keterbatasan peran emosional yang tinggi, vitalitas yang lebih rendah, dan kesehatan mental yang lebih buruk dibandingkan dengan wanita menopause berusia lanjut⁶⁷. Usia, rasa panas dan / atau keringat di malam hari, dan kepuasan pasien mampu memprediksi fungsi psikososial.

Terdapat bukti terbaru bahwa ooforektomi bilateral⁶⁸ dan bahkan histerektomi dengan konservasi ovarium⁶⁹ yang dilakukan sebelum onset menopause alami dikaitkan dengan peningkatan risiko gejala depresi dan kecemasan jangka panjang, dimana yang terakhir mungkin dikarenakan ovarium yang gagal sebelum waktunya dengan penggantian hormon yang tidak memadai.

Mengoptimalkan kesehatan psikoseksual dan psikososial

Wanita dengan *POI* harus memiliki akses mudah menuju konselor spesialis yang dapat memenuhi kebutuhan mereka, termasuk konseling tidak mempunyai anak dan implikasinya untuk

memfasilitasi pilihan-pilihan informasi. Konseling dasar merupakan landasan terapi seks pada wanita pascamenopause⁷⁰ dan harus selalu ditawarkan kepada wanita penderita POI karena mayoritas dari mereka tidak mendapatkan informasi yang memadai, terutama tentang gejala seksual, yang sangat menyusahkan karena usia yang lebih muda⁴⁴. Selain itu, wanita dengan POI secara emosional tidak siap dengan diagnosis ini dan, menurut banyak ahli dan kelompok kerja, intervensi terstruktur diperlukan untuk mengatasi banyak konsekuensi^{71,72}.

Konseling menjadi penting sebelum dan sesudah prosedur medis dan bedah sterilisasi, terutama untuk indikasi jinak atau pengurangan risiko. Contoh yang baik dari kombinasi berbagi elemen terapi perilaku kognitif dengan pendidikan kesehatan seksual telah berhasil diuji pada wanita pasca salpingo-ooforektomi⁷³ setelah pengurangan risiko dan intervensi tersebut harus direplikasi dalam POI untuk memperoleh keterampilan dalam mengelola disfungsi seksual.

Gejala psikoseksual dan psikososial pada POI membutuhkan lebih banyak penelitian untuk memahami kompleksitas factor-faktor yang terlibat dalam kondisi ini dan untuk menetapkan pengobatan yang disesuaikan dengan strategi hormonal dan non-hormonal dalam jangka panjang^{53,74}. Pertimbangan klinis harus mampu memandu pilihan pengobatan dengan tujuan mencegah, insufisiensi androgen selama memungkinkan⁵³, baik dengan meresepkan estradiol transdermal pada dosis yang memadai⁷⁵ dan / atau dengan menggunakan testosteron transdermal pada rentang dosis tipikal premenopause fisiologis^{76,77}. Perawatan farmakologis dan non-farmakologis lainnya identik dengan yang digunakan pada wanita pascamenopause yang khas. Intervensi perilaku kognitif dan seksual harus dirancang sesuai dengan kebutuhan khusus wanita dengan *POI*⁵³.

Kesehatan kardiometabolik pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

Sekarang telah diketahui dengan baik bahwa *POI* dikaitkan dengan peningkatan insiden penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular. Bahkan kadar *FSH* basal > 7 IU / l telah ditemukan berhubungan dengan perubahan penanda risiko kardiovaskular yang merugikan⁷⁸. Tao et al.⁷⁹ mendeteksi risiko penyakit jantung iskemik 48% lebih tinggi pada *POI*, dibandingkan dengan risiko pada wanita yang menstruasi terakhirnya berusia 50 tahun. Sebuah meta-analisis dari sepuluh studi observasional (1966-2012) dari 190.588 wanita dengan 9440 kejadian telah menunjukkan bahwa *POI* merupakan faktor risiko independen untuk penyakit jantung iskemik dan penyakit pembuluh koroner⁸⁰. Telah didokumentasikan dengan baik bahwa wanita yang tidak diobati dengan *POI*

memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi⁸¹⁻⁸³. Dalam studi Kesehatan Wanita Shanghai, dari 1003 kasus *POI* ditemukan adanya peningkatan risiko kematian sebesar 1,29 (95% IK 1,08–1,54)⁸⁴.

Dalam studi terbesar hingga saat ini, data yang dikumpulkan dari 15 studi observasi di lima negara dan wilayah dari 301.438 wanita⁸⁵. Dibandingkan dengan wanita yang telah menopause pada usia 50–51 tahun, risiko penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner atau stroke) lebih besar pada wanita dengan *POI* (rasio hazard [HR] 1,55, 95% IK 1,38–1,73; $p < 0,0001$) dengan hubungan dosis-respons yang hampir linier. Setiap tahun penurunan usia saat menopause dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 3 %⁸⁵.

Insufisiensi ovarium prematur spontan versus bedah dan penyakit kardiovaskular

Sebuah studi terbaru tentang *POI* spontan dan bedah mengkonfirmasi bahwa adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara usia menopause dan ukuran hasil primer gabungan dari penyakit arteri koroner, gagal jantung, stenosis aorta, regurgitasi mitral, fibrilasi atrium, stroke iskemik, penyakit arteri perifer dan tromboemboli vena (*VTE*)⁸⁶. Dari 144.260 wanita yang dilibatkan dalam penelitian ini, 4904 (3,4%) mengalami *POI* spontan dan 644 (0,4%) mengalami *POI* bedah. Hasil primer terjadi pada 292 (6,0%) wanita dengan *POI* spontan (8,78 / 1000 wanita-tahun) dan 49 (7,6%) wanita dengan operasi *POI* (11,27 / 1000 wanita-tahun) dibandingkan dengan 5415 (3,9%) wanita tanpa *POI*. (5,70 / 1000 wanita-tahun). Untuk hasil utama, *POI* spontan dan bedah dikaitkan dengan HR masing-masing 1,36 (95% IK 1,19-1,56; $p < 0,001$) dan 1,87 (95% IK 1,36-2,58; $p < 0,001$), setelah disesuaikan untuk risiko penyakit kardiovaskular faktor dan penggunaan terapi hormon. Dua meta-analisis^{86,87} telah mencoba untuk memeriksa perbedaan risiko antara *POI* spontan dan bedah. Salah satunya tidak dapat menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam risiko kardiovaskular antara kedua jenis *POI* ini⁸⁷. Hal ini dikarenakan perbedaan tersebut memang tidak ada, atau mungkin karena keterbatasan jumlah kasus yang dipelajari dan metodologi penelitian yang menyebabkan hasil negatif palsu. Meta-analisis lain menyatakan bahwa, jumlah penelitian yang tersedia dalam beberapa analisis mereka kecil, hal itu yang menghalangi kemampuan mereka untuk menilai efek jenis menopause dalam hasil mereka⁸⁸.

Dampak terapi hormon pada insufisiensi ovarium prematur spontan dan iatrogenik

Hipoestrogenisme memberikan efek pada berbagai tingkat relevansi termasuk pada resistensi lemak dan insulin, obesitas, peradangan, hipertensi, vasokonstriksi, disfungsi endotel, disfungsi sistem saraf otonom, gangguan oksida nitrat dan gangguan dilatasi yang diperantara oleh laju aliran⁸⁹. Manfaat inisiasi dini terapi hormon telah dikonfirmasi dalam banyak percobaan baru-baru ini serta meta-analisis dari wanita menopause alami dan pembedahan. Dosis dan jenis hormon pada permulaan terapi berdampak penting terhadap manfaat penyakit jantung koroner⁹⁰. Pada wanita dengan POI, hasil meta-analisis menunjukkan bahwa mereka yang menggunakan terapi hormon lebih lama, terutama lebih dari 10 tahun, memiliki risiko penyakit kardiovaskular terendah jika dibandingkan dengan wanita yang tidak menggunakan terapi hormon^{85,91}.

Estrogen mengurangi kadar kolesterol, meningkatkan lipoprotein densitas tinggi dan apolipoprotein A1, menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, dan lipoprotein densitas rendah (LDL) serta meningkatkan reseptor apolipoprotein B₁₀₀. Di bawah pengaruh estrogen, partikel LDL padat kecil yang rentan terhadap kerusakan oksidatif dikeluarkan melalui *scavenger mechanism* dan tertanam dalam ruang subendotel. Terapi hormon oral, terutama drospirenone sebagai senyawa progestogen, dan HT transdermal mampu mengurangi aktivitas enzim pengubah angiotensin, sehingga menurunkan tekanan darah⁹². Terapi estrogen juga memiliki efek antioksidan, dengan meningkatkan kadar sintase oksida nitrat endotel dan produksi oksida nitrat, mengurangi endotelin 1 dan mengatur tekanan darah, fungsi platelet, proliferasi otot polos pembuluh darah, dan ekspresi molekul adhesi. Terapi dengan 17 β -estradiol dapat menimbulkan efek antiaritmia dengan menghambat saluran kalsium⁹³.

Dalam sebuah penelitian tentang fungsi endotel⁹⁴, 18 wanita dengan POI dinilai sebelum dan setelah 6 bulan pemberian terapi hormon. Temuan tersebut dibandingkan dengan kelompok kontrol yang terdiri dari 20 wanita pramenopause, yang mengalami menstruasi secara teratur. Laju aliran dilatasi arteri brakialis secara signifikan lebih rendah pada wanita dengan POI pada permulaan dibandingkan pada kontrol. Enam bulan setelah pemberian terapi hormon pada kelompok POI berakibat pada pemulihan laju aliran dilatasi kembali hingga sesuai dengan kelompok kontrol. Dalam penelitian lain, pada wanita hipogonad muda, peningkatan dosis estradiol oral (1, 2 dan 4 mg) mengakibatkan penurunan ketebalan intima-media⁹⁵.

Hasil kardiovaskular tampak bervariasi sesuai dengan jenis estrogen yang dipergunakan. Wanita dengan POI secara acak menggunakan estradiol transdermal dengan progesteron vagina atau oral, atau menggunakan kontrasepsi oral kombinasi etinilestradiol 30 μ g (COC). Rata-rata tekanan darah

sistolik (perbedaan antar kelompok 7,3 mmHg, IK 95% 2,5-12,00 mmHg) dan tekanan darah diastolik (7,4 mmHg, 95% IK 2,5-12,00 mmHg), angiotensin II dalam plasma dan kreatinin serum secara signifikan lebih rendah pada kelompok terapi hormon dibandingkan pada kelompok COC pada akhir pengobatan 12 bulan⁹⁶.

Meskipun beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa terapi hormon pada wanita POI, terutama apabila digunakan selama lebih dari 10 tahun, berkaitan dengan risiko kardiovaskular yang lebih rendah, hal ini tidak ditemukan pada semua penelitian⁸⁶⁻⁸⁸. Sulit untuk menilai sepenuhnya hubungan risiko kardiovaskular pada POI dengan HT dalam studi kohort karena data yang akurat tidak selalu tersedia terutama mengenai waktu mulai, dosis, jenis, dan durasi penggunaan terapi hormon. Uji coba prospektif acak jangka panjang akan menjadi ideal, tetapi, jika tidak ada, data registri global yang disusun secara prospektif dan berkualitas baik akan memberikan informasi yang berguna^{71,72}.

Perubahan metabolisme

Estradiol mengatur banyak enzim kunci yang terlibat dalam bioenergi mitokondria, termasuk transporter glukosa, yang diperlukan untuk regulasi pengambilan glukosa dalam sel. Hipoestrogenisme menginduksi obesitas sentripetal, peradangan jaringan adiposa, perlemakan hati dan perubahan pengambilan glukosa dari sirkulasi, tanpa perubahan dalam sintesis asam lemak bebas 'de novo'. Kuylaksizoglu dkk. mengkonfirmasi bahwa terdapat resistensi insulin pada pasien POI dengan hipoestrogenisme⁹⁷. Estrogen memiliki efek menguntungkan pada metabolisme glukosa dan insulin, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin⁹¹. Walaupun stresor meningkatkan insulin dan kortisol⁹⁸, metformin juga berpotensi memiliki efek menguntungkan pada parameter metabolik seperti resistensi insulin, glukoneogenesis dan fungsi kekebalan⁹⁹⁻¹⁰¹. Dalam uji coba acak dan tidak tersamar dari 17 wanita dengan sindrom Turner¹⁰² di mana subjek diobati dengan estrogen kuda terkonjugasi 0,625 mg atau 30 µg etinilestradiol dengan progestogen selama 6 bulan, ditemukan bahwa kedua zat efektif dalam mengoreksi hiperinsulinemia.

Kesehatan tulang pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

Osteoporosis merupakan perhatian utama pada wanita dengan POI^{43,44}, dengan perkiraan tingkat prevalensi berkisar dari 8% hingga 27% sesuai dengan definisi yang dipergunakan (BMD atau fraktur) dan penyebab POI^{12,103-105}. Wanita dengan POI mempunyai BMD^{105,106} yang secara

signifikan lebih rendah disertai dengan peningkatan risiko osteoporosis dibandingkan dengan wanita dengan usia menopause yang biasa (rasio odds 2.54; 95% IK 1.63–3.96) 12, terutama pada wanita yang lebih muda dari 70 tahun.^{12,105} Mekanisme yang mendasari massa tulang yang rendah meliputi: puncak massa tulang akrual yang tidak mencukupi; peningkatan resorpsi tulang yang berkaitan dengan defisiensi estrogen; adanya penyakit penyerta, yang meningkatkan risiko osteoporosis; dan potensi kecacatan khusus terhadap penyebab POI.¹⁰⁷

Faktor risiko terhadap BMD rendah yang telah teridentifikasi mencakup faktor yang diketahui secara umum dan factor penyebab yang spesifik dimana pada wanita dengan POI spontan kariotipe normal, meliputi: usia <20 tahun saat onset menstruasi tidak teratur, keterlambatan diagnosis > 1 tahun, konsentrasi vitamin D serum rendah, kalsium diet rendah, ketidakpatuhan terhadap terapi hormon, dan kurang berolahraga.^{103,106} Wanita dengan sindroma Turner mungkin memiliki kontributor tambahan untuk kehilangan tulang termasuk kerapuhan tulang yang terkait secara genetik, peningkatan risiko penyakit celiac dan peningkatan risiko jatuh akibat gangguan pendengaran dan kelainan visuospasial.¹⁰⁷ Penyakit seliaka juga dikaitkan dengan POI autoimun. Yang penting, alat penilaian risiko patah tulang, seperti FRAX, tidak divalidasi untuk wanita di bawah usia 40 tahun.

Manajemen kesehatan tulang pada POI dapat dirangkum menjadi: penilaian kesehatan tulang mencakup faktor risiko klinis, biokimia dan pencitraan (DXA); penerapan terapi hormon yang tepat (kecuali kontraindikasi); intervensi gaya hidup yang sesuai; pendidikan; dan pemantauan berkelanjutan (Gambar 1). Namun, beberapa faktor, meliputi kesenjangan pengetahuan konsumen dan dokter, skrining sub-optimal, kebingungan mengenai definisi osteoporosis pada dewasa muda, dan inisiasi yang tertunda serta ketidakpatuhan terhadap terapi, berkontribusi pada manajemen kesehatan tulang yang kurang optimal pada wanita dengan POI^{97, 108-112}.

Wanita dengan POI menunjukkan kesenjangan pengetahuan mengenai osteoporosis, yang secara negatif mempengaruhi perilaku skrining dan asupan kalsium¹¹⁰. Berbagai dokter termasuk dokter perawatan primer, ginekolog, dan ahli endokrin dilibatkan dalam perawatan wanita dengan POI, dengan pemahaman yang berbeda tentang kesehatan tulang^{111,112}.

Diagnosis BMD rendah dan osteoporosis pada wanita di bawah 40 tahun merupakan tantangan karena penggunaan skor T BMD yang diturunkan dari DXA untuk mendiagnosis osteoporosis umumnya tidak dapat dipergunakan sampai puncak massa tulang telah tercapai¹¹³. Selain itu, BMD dapat diremehkan pada individu dengan perawakan pendek seperti wanita dengan sindrom

Turner¹⁰⁷. Namun, modalitas baru, seperti pengukuran skor tulang trabekuler, dapat mengatasi masalah ini¹¹⁴. Pernyataan *International Society for Clinical Densitometry 2019* merekomendasikan agar skor $Z < -2$ digunakan untuk menentukan massa tulang yang rendah pada wanita sebelum menopause; namun, hal ini tidak secara khusus merujuk pada wanita dengan POI¹¹⁵.

Tinjauan dari Yayasan Osteoporosis Internasional (*International Osteoporosis Foundation*) tentang osteoporosis pada orang dewasa muda, mengusulkan bahwa skor- $Z < -2$ (mengacu pada kepadatan tulang dua deviasi standar di bawah rata-rata yang disesuaikan dengan usia) digunakan untuk menentukan massa tulang yang rendah pada orang dewasa muda yang belum mencapai puncak massa tulang. Istilah osteopenia harus dihindari. Namun, disarankan untuk tetap menggunakan T-score < -2.5 (di mana kepadatan tulang adalah 2.5 standar deviasi di bawah rata-rata sesuai puncak massa tulang dewasa muda) untuk mendiagnosis osteoporosis pada orang dewasa muda yang menderita kelainan kronis yang diketahui mempengaruhi metabolisme tulang, termasuk hipogonadisme, dengan demikian sejalan dengan definisi osteoporosis dari Organisasi Kesehatan Dunia¹¹³. Singkat kata, adanya fraktur yang rapuh, terutama fraktur vertebra, dan / atau skor-T $< -2,5$ (kecuali dia masih dalam masa pertumbuhan) pada remaja / wanita dengan POI merupakan diagnosis dari osteoporosis.

Penilaian sistematis pedoman klinis untuk penatalaksanaan kesehatan tulang pada wanita dengan POI mengungkapkan kualitas beragam dan kurangnya bukti berkualitas tinggi untuk memandu penatalaksanaan¹¹⁶. Semua pedoman setuju bahwa terapi hormon harus dimulai dan dilanjutkan sampai setidaknya usia menopause biasa, tetapi variasi terjadi dalam hal skrining dan pemantauan, tanpa konsensus mengenai terapi hormon yang optimal. Meskipun dibatasi oleh ukuran sampel yang kecil, populasi yang heterogen, dan metodologis bervariasi, tinjauan sistematis terhadap beberapa studi yang melibatkan wanita dengan berbagai etiologi POI menunjukkan bahwa terapi hormon mempertahankan atau meningkatkan BMD dimana kehilangan massa tulang diamati pada wanita yang menerima plasebo^{117,118}. Bagaimanapun, etiologi dari POI atau tipe terapi hormon mempengaruhi respon BMD. Temuan dari uji acak terkontrol (RCT) menunjukkan bahwa pengobatan dengan dosis 'fisiologis' 100–150 μg transdermal atau 2 mg estradiol oral mungkin lebih baik daripada 30 μg etinilestradiol dalam penambahan BMD tulang belakang dan respons penanda pergantian tulang^{119,120}. Sejauh ini, penelitian BMD belum dilakukan pada wanita dengan POI yang menggunakan pil kontrasepsi oral yang mengandung estradiol. Tidak ada perbedaan peningkatan BMD selama 5 tahun, yang diamati dari RCT yang melibatkan 20 wanita dengan sindrom Turner

yang menerima estradiol oral 4 mg versus 2 mg, meskipun terdapat peningkatan massa tanpa lemak pada dosis yang lebih tinggi¹²¹. Pada 1 tahun masa tindak lanjut, sebuah penelitian terhadap 60 wanita dengan POI sekunder akibat transplantasi sel induk¹²² melaporkan penurunan BMD yang signifikan dengan suplementasi kalsium / vitamin D saja, dan tidak ada perubahan BMD yang signifikan dengan penggunaan estradiol oral 2 mg, tetapi terdapat peningkatan signifikan pada BMD dengan penggunaan 35 mg risedronat oral mingguan atau tiga infus zoledronat.

Hasil yang beragam juga diperoleh terkait dengan penambahan terapi testosteron. Efek BMD yang positif diamati dalam studi dari 14 wanita dengan sindrom Turner yang diobati dengan 1,5 mg methyltestosterone¹²³, sedangkan tidak ada manfaat yang diamati dari penambahan testosteron transdermal dalam percobaan RCT yang melibatkan 145 wanita dengan POI idiopatik.¹²⁴

Manajemen wanita dengan POI dimana terapi hormon merupakan kontraindikasi, seperti pada wanita dengan kanker payudara, memerlukan rujukan spesialis untuk pertimbangan terapi antiresorptif alternatif, seperti bifosfonat atau denosumab⁵.

Penilaian BMD berulang dalam kurun waktu 5 tahun sejak dimulainya terapi hormon juga disarankan⁵ meskipun bukti mengenai metode terbaik dan frekuensi pemantauan masih kurang. Peningkatan penanda serum *bone turnover* dan respon terhadap pengobatan bervariasi antara penelitian^{119.124.125} dan penelitian lebih lanjut masih diperlukan sebelum merekomendasikan penggunaan yang rutin.

Kesehatan kognitif pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

Wanita dengan keadaan hipoestrogenik jangka panjang karena POI mempunyai peningkatan risiko gangguan kognitif, stroke, dan penyakit Parkinson; namun, sebagian besar data dalam konteks ini berasal dari populasi POI bedah¹²⁶⁻¹²⁹. Terapi hormon yang tepat diberikan pada tahap awal tampak dapat memodifikasi proses penyakit dengan baik.

Hubungan antara keadaan hipoestrogenik jangka panjang dan gangguan kognitif / demensia dilaporkan oleh Rocca *et al.*¹²⁶ menggunakan data dari *Mayo Clinic Study* tentang ooforektomi dan penuaan. Dalam studi terhadap 813 wanita dengan ooforektomi unilateral, 676 wanita dengan ooforektomi bilateral, dan 1472 kontrol, mereka menemukan bahwa wanita yang menjalani operasi sebelum usia menopause memiliki peningkatan risiko gangguan kognitif atau demensia

dibandingkan dengan kontrol (HR 1,46; 95 % IK 1,13-1,90), dengan peningkatan risiko untuk usia yang lebih muda saat ooforektomi ($p < 0,0001$).

Rocca *et al.*¹²⁷ juga melaporkan peningkatan risiko stroke iskemik dalam tinjauan tiga studi observasi pada wanita yang menjalani ooforektomi bilateral dibandingkan dengan wanita yang mempertahankan ovariumnya sebelum usia 50 tahun. Penggantian estrogen tampaknya mengurangi risiko dalam salah satu penelitian.

Data dari dua studi longitudinal yang menilai penurunan kognitif (Studi Perintah Keagamaan dan Proyek Memori dan Penuaan Rush/ *Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project*) menegaskan bahwa usia saat menopause bedah dikaitkan dengan penurunan kognitif dan neuropatologi penyakit Alzheimer¹²⁹. Usia menopause bedah yang lebih dini dikaitkan dengan penurunan kognisi global yang lebih cepat ($p = 0,0007$) termasuk memori episodik spesifik ($p = 0,0003$) dan memori semantik ($p = 0,002$). Usia yang lebih dini saat menopause juga dikaitkan dengan peningkatan neuropatologi penyakit Alzheimer ($p = 0,038$), terutama plak neuritik ($p = 0,013$). Penggunaan terapi hormon setidaknya 10 tahun berhubungan dengan penurunan kognitif selama pemberian dalam kurun perimenopause 5 tahun.

Kesehatan reproduksi pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

Tidak memiliki anak involunter merupakan salah satu konsekuensi paling signifikan bagi wanita yang didiagnosis dengan POI. Hal ini tidak hanya dapat berdampak buruk pada kesejahteraan psikologis mereka, tetapi di seluruh dunia, hal itu dapat membahayakan status wanita dalam komunitasnya serta memengaruhi stabilitas ekonominya⁵. Selain mereka yang mengalami mutasi reseptor gonadotropin, infertilitas POI juga disebabkan oleh jumlah oosit ovarium yang sangat rendah, sehingga perkembangan folikel yang menyebabkan ovulasi terhambat, meskipun kadar gonadotropin yang tinggi. Namun, aktivitas ovarium dapat dideteksi pada sekitar 25%, dan kehamilan secara alami dapat mencapai hingga 5% dari wanita dengan POI¹³⁰. Sebagian besar kehamilan ini akan terjadi dalam waktu 1 tahun setelah didiagnosis, tetapi dapat pula terjadi beberapa tahun kemudian¹³¹ dan bukti aktivitas ovarium saat terdiagnosis merupakan faktor prediktif positif¹³².

Pengobatan

Belum ada pengobatan yang terbukti dapat meningkatkan angka kehamilan dari penggunaan oosit autolog, seperti yang dinilai dari dua artikel *systematic review* yang diterbitkan dalam 20 tahun terakhir^{132,133}. Hanya ada tiga penelitian RCT dengan intervensi terapeutik dan semuanya dengan jumlah sampel kecil. Dua percobaan menggunakan pengobatan estrogen yang menurunkan kadar FSH endogen, memungkinkan reseptor FSH yang telah peka terhadap paparan FSH tinggi dalam waktu lama untuk mengubah kadarnya. Percobaan terdahulu yang bersifat acak terhadap 37 wanita dengan POI menerima 2 mg estradiol oral atau tanpa pengobatan selama 6 minggu dalam studi silang, dengan ovulasi sebagai *end-point*. Tidak ada efek dari estradiol, meskipun 46% wanita mengalami ovulasi sedikitnya sekali dalam masa percobaan dan terdapat dua kehamilan.¹³⁴ Dua penelitian lainnya menambahkan pengobatan berupa stimulasi gonadotropin. Pada satu penelitian, 50 wanita dengan POI diacak untuk menerima etinilestradiol selama 14 hari sebelum stimulasi gonadotropin.¹³⁵ Penelitian lainnya, terhadap 58 wanita dengan POI, dilakukan secara acak, untuk menerima deksametason oral 6 mg setiap hari atau plasebo selama 28 hari disaat masa penekanan ovarium dengan GnRH analog sebelum stimulasi gonadotropin.¹³⁶ Meskipun terdapat empat kehamilan dalam percobaan dengan etinilestradiol, dua kehamilan pada percobaan dengan deksametason, dan semua kehamilan ditemukan pada kelompok intervensi, perbedaan ini secara statistik tidak signifikan. Meskipun, tidak satupun dari penelitian tersebut menjadikan kehamilan sebagai luaran utama dan ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat ovulasi pada kelompok intervensi.

Dehidroepiandrosteron

Sebuah sistematik review dari *Cochrane* menyimpulkan bahwa *dehydroepiandrosterone* (DHEA) dan turunan testosteron dapat meningkatkan angka kelahiran hidup pada responden yang buruk menjalani konsepsi buatan, ketika penulis melakukan eksklusi pada penelitian dengan risiko bias yang tinggi, manfaat nyata tidak lagi terlihat¹³⁷. Efek androgen diduga terjadi augmentasi pada perkembangan folikel di tahap pre-antral dan sebagai respon terhadap gonadotropin. Melalui pemikiran ini, 38 wanita dengan POI dimasukkan kedalam penelitian observasional dengan suplementasi DHEA (25 mg tiga kali sehari) selama 12 bulan, dengan tujuan untuk memberikan waktu yang cukup agar efek perekrutan folikel dapat terlihat jelas. Sebanyak tiga puluh satu wanita

menyelesaikan penelitian ini dan tidak ada efek pada *marker* pada cadangan ovarium atau pola menstruasi¹³⁸.

Kritik

Latar belakang dari angka kehamilan yang berkaitan dengan POI, bersamaan dengan sejumlah partisipan yang dimasukkan dalam penelitian hingga saat ini, menandakan bahwa hasil yang didapat harus diinterpretasikan dengan hati-hati, terutama pada pengobatan yang lebih invasif. Praktisi kedokteran bidang reproduksi didasari oleh keinginan untuk membantu wanita dengan POI dalam memenuhi impian mereka akan seorang anak, dan keseimbangan antara mendorong batasan melawan harapan palsu dapat sulit ditemukan. Masalah-masalah ini ditelusuri dalam editorial yang diterbitkan belakangan ini, meskipun intervensi yang sedang dibahas berupa *endometrial scratching*¹³⁹. Penemuan ini menjadi populer dalam memperbaiki laju implantasi, didasarkan pada hasil penelitian kecil tetapi menunjukkan tidak efektif ketika dilakukan pada subjek pada penelitian multi senter dengan metode RCT.

Donasi oosit dan oosit beku

Donasi oosit adalah pengobatan fertilitas pada wanita dengan POI dan meningkatkan jumlah siklus terapeutiknya. Hal ini tentu saja, pengobatan yang sangat yang berbeda daripada menggunakan oosit autolog dan bukanlah pilihan yang dapat menarik atau murah bagi semua orang. Selain itu, akses pendonor sangat terbatas oleh karena ketersediaan, biaya, atau batasan perekrutan lokal.

Oosit beku untuk mempertahankan kesuburan bukanlah opsi pada wanita dengan POI. Namun, telah banyak kehamilan yang berhasil pada wanita dengan POI yang menyimpan sel telur sebelum kehilangan kesuburannya, biasanya dikarenakan efek iatrogenik dari terapi sterilisasi. Jika memungkinkan untuk mengidentifikasi POI yang akan datang dalam suatu keadaan, hal ini dapat menjadi pilihan bagi banyak wanita. Pematangan secara *in-vitro* setelah aspirasi oosit dari folikel antral dapat menjadi pilihan. Hal ini mempertegas akan pentingnya pemahaman etiologi dari kondisi ini.

Kemajuan dalam penelitian kesehatan reproduksi pada wanita dengan insufisiensi ovarium premier

Terdapat beberapa minat akan potensi terapi sel punca. Empat kehamilan dilaporkan terjadi setelah transplantasi sumsum tulang atau sel punca darah tepi¹⁴⁰ dan beberapa model dari mencit yang menunjukkan kembalinya fungsi ovarium setelah transfusi sel punca mesenkim¹⁴¹. *Platelet-rich plasma* telah digunakan dalam metode *in-vitro* untuk pematangan folikel primer dan primordial¹⁴² dan terdapat laporan kasus kelahiran hidup (kembar) setelah injeksi tunggal platelet-rich plasma secara intra-ovarium yang dikombinasi dengan gonadotropin dan diikuti oleh dua siklus stimulasi ovarium yang diberikan melalui injeksi intravagina¹⁴³.

Aktivasi folikel primordial telah diusulkan sebagai pengobatan baru untuk POI. Pada penelitian yang melibatkan 37 wanita dengan 20 wanita diantaranya memiliki sisa folikel tidak aktif yang diidentifikasi secara histologis. Ovarium mereka yang diangkat diobati dengan *phosphatase* dan inhibitor homolog tensin yang kemudian di transplantasikan di dekat Tuba Fallopi. Sembilan dari 20 wanita mengalami pertumbuhan folikel dan tiga kehamilan terjadi dengan dua kelahiran hidup¹⁴⁴. Keamanan dan reproduktifitas dari teknik ini masih membutuhkan konfirmasi¹⁴⁵.

Ovarian tissue cryopreservation

Ovarian tissue cryopreservation (OTC) semakin banyak digunakan di seluruh dunia untuk mengurangi efek samping dari terapi kanker gonadotoksik dan hilangnya kesuburan yang terkait POI iatrogenik. Laporan kasus awal pada tahun 1990 dan keberhasilan pertama kelahiran hidup setelah transplantasi pada tahun 2004, cara ini digunakan di seluruh dunia hingga saat ini, meskipun jumlah bayi yang dilahirkan masih terbatas, yaitu sekitar 200 bayi^{146,147}. Jumlah pasti sulit didapat tanpa adanya pencatatan secara internasional tetapi pasti terus bertambah setiap saat. Penghitungan akurat terhadap tingkat keberhasilan sama sulitnya, tetapi dalam senter yang lebih besar dilaporkan tingkat kelahiran hidup di wilayah berkisar 25-30%, dengan ekspektasi bukti bahwa terdapat penurunan angka keberhasilan hingga laju (angka keberhasilan) rendah pada wanita ketika jaringan ovarium disimpan saat mereka berusia akhir 30-an dan lebih tua. Meskipun cara ini paling banyak digunakan remaja perempuan dan wanita usia muda yang menjalani terapi gonadotoksik untuk kanker, cara ini memiliki penerapan yang lebih luas bagi mereka yang berisiko POI. Penerapan pada sindrom Turner telah dipertimbangkan dan dilaporkan selama beberapa tahun, meskipun tidak ada laporan yang menyatakan transplantasi jaringan yang berhasil dengan kehamilan atau kelahiran hidup. Sebuah laporan baru menyoroti bahwa cara ini mungkin hanya berlaku pada wanita dengan kromosom X mosaic dan bahkan prediksi histologi ovarium yang baik sulit dilakukan¹⁴⁸. Pada

beberapa wanita muda, mungkin terdapat folikel-folikel yang sehat tetapi pada wanita lain dapat menunjukkan jumlah folikel yang sangat sedikit atau memiliki folikel yang abnormal dalam jumlah besar, perbedaan ini tidak dapat dideteksi secara endokrin ataupun USG. Oleh karena itu, penilaian yang cermat setiap individu sangat penting, termasuk pertimbangan kesehatan pasien sehubungan dengan kemampuannya mengalami kehamilan karena ini merupakan risiko utama dari wanita dengan sindrom Turner

Penelitian selanjutnya tidak diragukan akan memperluas indikasinya, sebagai contoh, wanita dengan kecenderungan genetik mengalami POI seperti mutasi pada gen FOXL2, yang berkaitan dengan blefarofimosis, ptosis dan sindrom epikantus inversus. Sementara, pada wanita ini tidak ada masalah kontaminasi jaringan dengan sel keganasan seperti pada leukemia, namun permasalahan berupa apakah kondisi patologi di ovarium ini merupakan indikasi yang tepat untuk keberhasilan penggunaan pendekatan ini.

Perkembangan lebih lanjut di bidang ini terkait dengan apakah cara OTC ini berlanjut atau tidak sebagai pendekatan eksperimental dalam permasalahan kesuburan. Berdasarkan *American Society for Reproductive Medicine* baru-baru ini menyimpulkan bahwa OTC seharusnya dipertimbangkan sebagai “prosedur medis yang efektivitasnya terbatas dan harus ditawarkan kepada pasien yang dipilih dengan cermat”¹⁴⁹. Penting untuk diketahui bahwa data yang berkaitan dengan prapubertas perempuan masih sangat terbatas, dengan hanya dua laporan kasus tentang keberhasilan kehamilan pada pasien dimana dilakukan pengambilan OTC sebelum atau pada tahap awal pubertas. Kedua pasien ini memiliki penyakit hematologi daripada keganasan. Namun demikian, perubahan status dari prosedur ini merupakan kemajuan yang penting, memungkinkan penggunaannya untuk disebarluaskan dimana sebelumnya biaya menjadi keterbatasan utama pada pasien.

OTC terutama dikembangkan untuk pemeliharaan kesuburan dibandingkan manfaatnya dalam segi endokrin. Namun, keuntungan yang jelas dari pendekatan ini sebagai upaya pemeliharaan kesuburan selama vitrifikasi oosit bahwa penggantian jaringan ovarium memberikan hasil normal dari profil endokrin walaupun dalam jangka waktu yang bervariasi dan terbatas. Potensi penggunaannya secara khusus untuk hormonal masih didiskusikan, tetapi tidak ada data objektif mengenai manfaat endokrin, misalnya pada kepadatan tulang setelah penggantian jaringan ovarium. Saat ini, pembedahan jaringan ovarium hanya boleh dilakukan jika terdapat indikasi primer, yakni untuk pemulihan fertilitas dan penggantian terhadap manfaat endokrin hanya boleh dilakukan jika fertilitas tidak lagi bersangkutan terhadap pasien tersebut. Penting diperhatikan jika

prosedur ini membutuhkan laparoscopi untuk mengangkat jaringan dan pembedahan lebih lanjut untuk menggantikannya dan cara ini bukan tanpa risiko. Prosedur pembedahan dan penyimpanan yang sesuai membutuhkan keahlian khusus dan oleh karena itu, sebaiknya dilaksanakan di pusat dengan keahlian laboratorium dan klinisi ahli terkait.

Oogonial stem cells

Salah satu perbedaan utama antara sistem reproduksi pria dan wanita, dimana pada proses gametogenesis pada pria terus berlanjut sepanjang kehidupan dewasa dengan sedikit penurunan, sedangkan pada wanita memiliki keterbatasan durasi serta penurunan yang signifikan dari kualitas gamet di setiap tahun reproduksi selanjutnya. Dasar biologis untuk ini adalah adanya kehadiran sel punca spermatogonia didalam testis yang mengalami pembelahan membentuk spermatogonia anakan tetapi dengan tetap mempertahankan karakteristik sel punca dalam hasil produk pembelahan tersebut. Sebaliknya, pada wanita, sudah dipahami jika semua oosit dibentuk mulai dari fetus, mengikuti proses meiosis pada akhir trimester pertama dan awal trimester kedua kehamilan. Semua oogonia dalam ovarium memasuki tahap meiosis kemudian ke tahap profase dari meiosis I, dengan pembentukan folikel primordial yang merupakan cadangan ovarium.

Keberadaan sel punca germinal dalam ovarium akan memberikan peluang besar sebagai pencegahan dan pengobatan untuk POI. Kemungkinan keberadaan sel-sel tersebut dalam ovarium mamalia pasca melahirkan disebutkan pada dua makalah yang diterbitkan pada tahun 2004¹⁵⁰ dan 2012¹⁵² yang menarik banyak kontroversi¹⁵². Namun, selanjutnya sejumlah kelompok penelitian telah memberikan bukti lebih lanjut yang sering disebut *oogonial stem cells* (OCSs), memang dapat diidentifikasi dan diisolasi dari ovarium mamalia pasca melahirkan pada sejumlah spesies termasuk manusia^{153,154}.

Sebagian besar penelitian mengenai kapasitas fungsional *oogonial stem cells* dilakukan pada tikus, dengan bukti yang minimal dibandingkan potensi perkembangannya pada spesies yang lebih besar. Pada hewan pengerat, data menunjukkan bahwa setelah isolasi dan ekspansi, mereka dapat disuntikkan kembali ke ovarium hewan yang dimana kumpulan folikel telah dihilangkan dengan kemoterapi, dengan bukti pemulihan dari fertilitas dan mampu memproduksi keturunan yang sehat, yang diidentifikasi melalui teknologi pelabelan sel¹⁵⁵. Data awal terbaru telah diperoleh pada manusia dengan beberapa bukti dari subpopulasi, yang mungkin menunjukkan tahapan pematangan

yang berbeda¹⁵⁶, tetapi tetap belum ada bukti bahwa sel-sel tersebut berkontribusi untuk berfungsi secara normal atau dapat berfungsi sebagai meregenerasi kumpulan folikel.

Pada mencit, menunjukkan teknik OSCs dapat berkontribusi pada kumpulan folikel normal tetapi kemampuan ini menurun seiring bertambahnya usia¹⁵⁷. Meskipun sel-sel ini dapat diisolasi dari ovarium tikus yang telah mengalami penuaan, mereka tampaknya tidak lagi memiliki kapasitas untuk membentuk folikel. Menariknya, dalam eksperimen lain yang berkaitan dengan penurunan jumlah folikel oleh kemoterapi, kemampuan OSCs untuk membentuk folikel baru berkurang dengan bertambahnya waktu sejak pemberian kemoterapi¹⁵⁸, dengan bukti yang menunjukkan bahwa mungkin bukan OCSs yang memberikan perubahan, tetapi lingkungan mikro didalam ovarium yang berpotensi membahayakan perkembangan endogennya. Namun, harus ditekankan bahwa model eksperimental ini masih jauh dari konfirmasi dalam penerapan ke manusia dan klinis, mirip dengan pendekatan pembuatan gamet artifisial¹⁵⁹.

Penatalaksanaan praktis pada wanita dengan insufisiensi ovarium prematur

Umum

POI mempunyai dampak multisistemik yang berpengaruh pada fisik dan emosi, oleh karena itu, penatalaksanaannya harus dilakukan dalam tim dari berbagai disiplin ilmu. Praktisi kesehatan dari bidang menopause, fertilitas dan psikologi harus tersedia, idealnya dalam satu pelayanan. Harus ada hubungan erat dengan berbagai ahli seperti endokrinologi, ginekologi remaja, onkologi, hematologi, farmasi, gizi dan kelompok advokasi pasien, misalnya *The Daisy Network* (<https://www.daisynetwork.org>). Manajemen awal dari POI idealnya di pusat spesialis; penatalaksanaan lanjutan akan bergantung pada keahlian dalam komunitas. Jika ini tidak tersedia, maka tindak lanjut jangka panjang harus tetap dilakukan di pusat spesialis, setidaknya sampai usia rata-rata menopause.

Mengingat dampaknya terhadap kesehatan dan kesejahteraan, penting untuk wanita yang didiagnosis POI disarankan untuk menjalani pola makan seimbang dengan olahraga yang memadai, mempertahankan berat badan yang ideal, hindari merokok dan meminimalkan konsumsi alkohol. Meskipun suplementasi rutin dengan kalsium tidak diperlukan kecuali terdapat bukti kekurangan, suplementasi vitamin D3 dengan dosis 800-1000 IU/hari dapat disarankan sebagai tambahan untuk makan yang kaya vitamin D dan kalsium. Pendekatan ini, dikombinasi dengan terapi hormon yang

memadai, akan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular dan osteoporosis, meskipun bukti uji klinis masih kurang.

Terapi hormon

Pentingnya terapi hormon pada POI bersifat multifaktorial. Pertama, terapi hormon memfasilitasi perkembangan karakteristik seksual sekunder (termasuk pertumbuhan uterus) pada perempuan pre-pubertas dengan amenorrhea primer. Kedua, secara efektif meredakan gejala khas vasomotor seperti muka memerah dan berkeringat serta keluhan urogenital diakibatkan atrofi vulvovaginal dan atrofi kandung kemih misalnya kering pada vagina, nyeri saat berhubungan seksual, urgensi sensorik dan infeksi saluran kemih berulang. Ketiga, terapi hormon dapat memberikan efek menguntungkan pada gejala lainnya yang mempengaruhi kualitas hidup seperti masalah mood atau kognitif, tingkat energi dan nyeri muskuloskeletal. Keempat, terapi hormon menciptakan lingkungan hormonal yang mendukung dalam penggantian embrio dan meningkatkan kemungkinan kehamilan alami. Terakhir, terapi hormon akan meminimalkan risiko jangka panjang dari POI seperti penyakit kardiovaskular dan osteoporosis¹⁶⁰.

Prinsip terapi hormon pada insufisiensi ovarium primer

Jika kita berasumsi bahwa memulihkan kondisi fisiologis hormonal sebaik mungkin akan mencapai hasil yang optimal dalam POI (memaksimalkan manfaat dan meminimalkan efek samping/risiko), prinsip terapi hormone, sebagai berikut:

- (1) Hormon yang diganti harus identik dengan yang hilang.
- (2) Rute pemberian estrogen non-oral memberikan keuntungan dalam menghindari *first pass metabolism* di hepar dan dengan demikian meminimalkan efek protrombotik dari estrogen oral.
- (3) Dosis estrogen yang digunakan umumnya lebih tinggi dibandingkan penggunaan pada menopause alamiah

Terapi hormone pada insufisiensi ovarium prematur: pendekatan pragmatis

Dalam praktik sebenarnya, penatalaksanaan POI dengan terapi hormon sangat bervariasi dari berbagai unit pelayanan dan negara karena alasan berikut:

- (1) Data penelitian RCT yang mengonfirmasi gejala dan manfaat kualitas dari regimen yang spesifik untuk POI masih sedikit

- (2) Masih terdapat kontroversi mengenai dosis progesteron yang adekuat untuk melindungi endometrium dengan dosis estrogen yang lebih tinggi digunakan pada POI.
- (3) Ketersediaan dan harga terapi hormon bervariasi dari satu negara dengan negara lainnya (dan bahkan di dalam negara)
- (4) Preferensi pasien untuk persiapan yang dianggap “teman sebaya” seperti kombinasi pil kontrasepsi oral dengan terapi hormon “menopause”

Untuk alasan ini, pendekatan pragmatis dalam terapi hormon pada POI saat ini diperlukan, yang kemungkinan masih memberikan manfaat dalam batas keamanan yang sesuai. Pendekatan hormonal pada pasien wanita dengan POI, dari pubertas sampai usia akhir reproduksi, telah diusulkan dalam tinjauan terkini⁷¹. Secara realistis, hanya pencatatan hasil analisis POI dalam skala global dengan regimen berbeda akan memberikan bukti konklusif tentang pendekatan yang optimal^{71,72}.

Estrogen

Suatu rejimen estrogen fisiologis yang tipikal dapat mengandung estradiol *patch* 75-100µg atau estrogen dosis 0,75 mg yang panjangnya tiga hingga empat meter (Tabel 1). Estradiol oral (2-4mg/hari) dapat digunakan dengan aman pada wanita non-obes yang diperkirakan tidak meningkatkan risiko trombotik. Dosis ini mencapai tingkat estradiol yang relatif fisiologis dengan 200-400 pmol/L. Alasan untuk merekomendasikan dosis HT yang lebih tinggi adalah, selain meringankan gejala, tampak ada efek dosis-respon terkait manfaat kardiovaskular dan tulang, meskipun ada sedikit percobaan mengenai dosis-respon HT dalam POI^{95,96,119,121} (lihat bagian ‘Kesehatan kardiometabolik’ dan ‘Kesehatan tulang’). Meskipun dosis estrogen yang lebih tinggi merupakan fisiologis pada wanita muda, beberapa dari mereka tidak dapat mentolerirnya terkait masalah seperti mastalgia atau migren, dalam kasus ini dosis harus disesuaikan dengan kebutuhan mereka, menyeimbangkan antara manfaat, risiko dan efek samping dengan hati-hati. Dalam prakteknya, dosis rendah diperlukan untuk permulaan sebagai tes toleransi dan ditingkatkan sampai kadar optimum. Monitor kadar estrogen secara rutin tidak diperlukan, tetapi hal tersebut dapat membantu untuk mengevaluasi perbaikan gejala yang inadeguat atau efek samping. Estrogen transdermal memfasilitasi keakuratan monitoring yang lebih besar dibandingkan dengan oral, terkait dengan farmakokinetik yang lebih stabil.

Jika gejala genitourinari menetap, misalnya VVA yang menyebabkan kekeringan atau nyeri pada vagina meskipun dengan HT sistemik, maka estrogen vagina dosis rendah atau prasteron dapat ditambahkan ke dalam rejimen tanpa takut overdosis dan efek samping. Gejala VVA dapat menjadi sangat berat pada wanita muda dengan POI yang mendapatkan terapi keganasan, khususnya yang menggunakan penghambat aromatase setelah kanker payudara. Bahkan estrogen vagina dosis ultra rendah dikontraindikasikan pada wanita dengan penghambat aromatase. Wanita dengan kanker payudara dalam terapi tamoxifen dapat menggunakan estrogen diluar indikasi terkait pemblokiran reseptor estrogen oleh tamoksifen¹⁶³. Estrogen vagina dapat juga digunakan diluar indikasi pada wanita dengan riwayat keganasan lain tetapi harus waspada karena memiliki reseptor estrogen positif. Prasteron belum dipelajari secara menyeluruh pada wanita dengan riwayat kanker payudara atau keganasan lain untuk membuat rekomendasi yang spesifik.

Tatalaksana VVA non-estrogen termasuk pelembab bio-adesif yang bersifat hidrofilik dan merehidrasi jaringan vagina, memberikan alternatif yang beralasan terhadap estrogen vagina. Hal tersebut sebagai cara yang lebih fisiologis dalam menggantikan sekresi vagina dibandingkan gel/lubrikan vagina seperti KY. Lubrikan dan pelembab harus memiliki osmolaritas dan pH yang sama dengan sekresi vagina yang fisiologis¹⁶⁴. Tatalaksana non-hormonal lainnya untuk VVA seperti ospemifen dan laser vagina belum dievaluasi secara formal pada wanita dengan POI tetapi dapat menjadi solusi alternatif.

Progesteron/progestogen

Suatu rejimen proteksi endometrium yang bersifat fisiologis pada wanita non-histerektomi dapat dicapai dengan 200mg progesteron *micronized* yang diberikan secara oral atau vaginal selama 12 hari setiap siklus (Tabel 1). Data dari wanita yang menopause secara alami menunjukkan bahwa ada keuntungan untuk menggunakan progesteron mikro dikombinasikan dengan HT; manfaat metabolik estrogen dipertahankan, kombinasi tersebut tidaklah pro-trombotik dan kelihatannya memiliki risiko lebih rendah untuk kanker payudara pada menopaus alami¹⁶⁵. Akan tetapi, progesteron *micronized* dalam dosis standar tidak cukup untuk memberikan proteksi endometrium dalam jangka panjang¹⁶¹. Dosis progesteron diatas 200mg dapat dibutuhkan, khususnya dengan dosis estrogen yang lebih tinggi yang digunakan oleh wanita dengan POI. Terkait kesamaan dengan progesteron *micronized*, didrogesteron memiliki manfaat pada metabolisme dan payudara yang mirip, meski, sekali lagi,

data diperoleh terutama dari wanita yang menopause secara alami dan membutuhkan konfirmasi pada wanita dengan POI¹⁶⁵.

Proteksi endometrium terjamin dengan dosis dan durasi progestogen androgenik yang cukup seperti *norethisterone acetate* atau *medroxyprogesterone acetate*¹⁶²; rejimen tipikal ditunjukkan pada Tabel 1. Meskipun rejimen HT dengan progesteron *micronized* memiliki manfaat metabolisme dibandingkan dengan progestogen androgenik¹⁶⁶, hal ini memungkinkan jika manfaat ini tidak ditipiskan secara signifikan oleh progestogen androgenic ketika dosis estrogen yang lebih tinggi dipakai dalam POI. Data terpublikasi diharapkan dari studi yang membandingkan progesteron dengan medroxyprogesterone acetate pada wanita dengan POI, meskipun dengan estradiol transdermal dosis standar¹⁶⁷.

Wanita dengan POI dapat mengganti ke rejimen kombinasi yang bersifat tanpa-perdarahan secara kontinu setelah beberapa tahun, atau memulai segera jika mereka mengalami amenore > 1 tahun. Meskipun HT kontinu kombinasi dikaitkan dengan keamanan endometrium yang lebih besar¹⁶², HT sekuensial dapat dikaitkan dengan risiko kanker payudara yang lebih rendah¹⁶⁸. Wanita disarankan menggunakan rejimen HT sekuensial jika menginginkan kehamilan atau jika mereka berencana menjalankan terapi fertilitas donasi oosit dalam waktu dekat. Dosis progesteron mikro perlu dinaikkan diatas 100mg pada wanita yang menggunakan rejimen kombinasi kontinu dengan dosis estrogen yang lebih tinggi. Jika dosis atau durasi progesteron yang lebih rendah dipakai terkait dengan intoleransi, atau jika terdapat episode perdarahan tidak terjadwal, surveilans endometrium disarankan dengan *ultrasound* dan histeroskopi dengan/tanpa biopsi jika endometrium menebal setelah perdarahan pada HT berkala atau kapanpun pada HT kontinu. Jika kontrasepsi dibutuhkan atau ada masalah perdarahan vagina, terdapat suatu levonorgestrel intrauteri yang melepaskan 20µg/hari dapat dikombinasikan dengan estrogen transdermal atau oral, memberikan proteksi endometrium sampai 5 tahun, meski dengan dosis estrogen yang lebih tinggi. Sistem levonorgestrel intrauteri dosis rendah belum diperiksa untuk proteksi endometrium, meskipun begitu, pemakaian diluar indikasi dengan monitor ultrasound, dapat memberikan pilihan untuk wanita yang intoleransi progesteron.

Kombinasi pil kontrasepsi oral (*Combine Oral Contraception/ COC*) sebagai terapi hormonal

COC yang mengandung etinilestradiol secara luas telah digunakan untuk induksi pubertas dan terapi hormon pada *POI*. *COC* umumnya murah, mudah diperoleh, dikenal baik oleh wanita dan

tenaga kesehatan profesional dan memberikan kontrasepsi jika diperlukan. COC ini terkenal untuk wanita muda yang membutuhkan dukungan hormonal untuk POI mereka. Akan tetapi, pemakaiannya telah dipakai secara besar-besaran oleh tenaga kesehatan dibandingkan sains¹⁶⁹. Etinilestradiol merupakan estrogen yang sangat poten dan memiliki waktu paruh hepatis yang panjang meski diberikan secara transdermal, yang berpotensi pro-trombotik dan hipertensi. Di samping potensinya, terdapat bukti bahwa etinilestradiol tidak memberikan perkembangan payudara dan uterus yang optimal dan seharusnya tidak digunakan untuk induksi pubertas⁵. Terdapat pula bukti kuat bahwa profil metabolisme dan tulangnya membuatnya kurang bermanfaat untuk wanita dengan POI yang membutuhkan HT untuk tujuan pencegahan primer, tidak hanya untuk mengurangi gejala^{102,119,120} (lihat bagian ‘Kesehatan kardiometabolisme’ dan ‘Kesehatan tulang’). Dan juga, jika diberikan dalam rejimen konvensional 21/7 atau 24/4, gejala dapat kambuh selama interval bebas-hormon dan waktu terapi untuk pencegahan primer juga hilang. Rejimen COC modern sekarang dapat digunakan dimana telah secara kontinu dan menurunkan interval bebas-hormon. Beberapa menggunakan 17 β -estradiol daripada etinilestradiol; meskipun pilihan terapi yang logis untuk wanita dengan POI, ini belum diuji secara formal dan ada pertimbangan bahwa dosis pilihan saat ini tidak cukup tinggi. Cincin kontrasepsi merupakan pilihan lain yang dapat digunakan secara terus-menerus.

Kegunaan semua rejimen ini dalam POI untuk HT dibandingkan dengan kontrasepsi adalah diluar indikasi dan membutuhkan penelitian lebih lanjut. Dengan tujuan mengumpulkan data yang berkualitas lebih bagus, sebuah studi POI yang besar, jangka panjang, prospektif, multisenter dengan HT dibandingkan dengan COC (Studi Insufisiensi Ovarium Prematur mengenai Efektifitas terapi hormon) telah didanai oleh Institut Nasional Kesehatan di Inggris dan akan mulai pada akhir 2020. Meskipun ukuran hasil utamanya adalah BMD, banyak aspek mengenai kesehatan wanita dengan POI akan dipelajari termasuk kualitas hidup secara fisik dan emosional dan penanda risiko kardiometabolik. Diharapkan setelah 5 tahun, ini akan berubah menjadi studi observasional jangka panjang supaya hasil jangka panjang seperti laju fraktur, penyakit kardiovaskular dan kanker payudara dapat dipelajari.

Kontrasepsi

Diagnosis POI tidak menyingkirkan kemungkinan aktivitas ovarium dan ovulasi, dengan peluang 5% kontrasepsi alami. Penggunaan HT mungkin meningkatkan kesempatan hamil lebih sedikit

melalui supresi kadar FSH dan LH yang tinggi, yang sebaliknya menurunkan fungsi reseptor ovarium dan menyebabkan luteinisasi folikel yang premature, dan memfasilitasi ovulasi oosit yang tersisa^{170,171}. Oleh karena itu penting bahwa kontrasepsi yang adekuat digunakan jika kehamilan tidak diinginkan. Seperti yang telah didiskusikan sebelumnya, ini dapat dicapai dengan COC oral atau estrogen dengan sistem levonorgestrel intrauteri. Alhasil, rejimen COC dapat diganti ke HT ketika risiko kehamilan yang tidak diinginkan sangat kecil, khususnya >2 tahun setelah diagnosis.

Durasi tatalaksana

Pedoman yang dianjurkan^{5,41,45-47} merekomendasikan terapi POI dengan HT harus dilanjutkan sedikitnya sampai usia rata-rata menopause (51 tahun). Sampai usia ini, pengganti hormon yang asli ini, yang mana secara alami telah diproduksi jika ovarium bekerja normal, berbeda dengan penggantian setelah menopause alami. Data yang telah didiskusikan di tulisan ini menunjukkan bahwa wanita yang mendapatkan HT jangka pendek atau tidak sama sekali memiliki risiko lebih besar terjadinya penyakit kardiovaskular, tulang, dan kognitif.

Risiko tatalaksana

Kanker payudara: Wanita dengan POI umumnya memiliki risiko kanker payudara lebih rendah dibandingkan populasi umum pada usia yang sama berdasarkan percobaan observasional, mungkin terkait dengan berkurangnya paparan estrogen. Wu dkk melaporkan data dari 1003 wanita dengan POI dengan total kohort 36.402 wanita; insidensi kanker payudara secara signifikan lebih rendah pada kelompok POI (*odds ratio* 0,59; 95% IK 0,38-0,91)⁸⁴. Risiko kanker payudara dengan pemakaian HT jangka panjang pada POI tidak dianggap lebih tinggi daripada populasi non-POI pada usia yang sama^{84,172}. Data terkini mengusulkan jika wanita dengan POI yang menggunakan tipe HT yang lama memiliki risiko lebih tinggi untuk kanker payudara dibandingkan dengan wanita dengan POI yang tidak menggunakan HT¹⁶⁸. Akan tetapi, akan lebih cocok apabila wanita premenopause pada usia yang sama dijadikan kelompok pembanding. Mengingat masalah metodologis studi ini¹⁷³ dan manfaat HT yang dipertimbangkan pada POI untuk kualitas hidup, tulang, kesehatan kardiovaskular dan kognitif, pro biasanya lebih unggul daripada kontra pada penggunaan HT jangka panjang, setidaknya sampai usia rata-rata menopause.

Manfaat salpingo-ooforektomi bilateral yang mengurangi risiko profilaksis pada wanita yang membawa gen BRCA1 atau BRCA2 tampak tidak berkurang ketika HT ditambahkan kembali

selama individu tersebut tidak memiliki riwayat kanker payudara positif reseptor hormon¹⁷⁴. Akan tetapi, risiko kanker payudara adalah lebih rendah pada wanita yang menggunakan estrogen saja dibandingkan dengan yang menggunakan terapi kombinasi. Keputusan apakah akan melanjutkannya setelah usia menopause rata-rata akan bergantung pada manfaat dan risiko individu, melihat faktor seperti kualitas hidup, kesehatan tulang, kardiovaskular dan kognitif serta kanker payudara.

Tromboemboli vena: Data yang terbatas menyarankan bahwa penggunaan HT oral pada POI serta menopause terlambat dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko TEV. Canonico et al¹⁷⁵ melaporkan hubungan berbentuk U antara usia menopause dan risiko TEV yang menetap setelah analisa multivariable ($p < 0.01$). Dibandingkan wanita usia 40-49 tahun saat menopause, mereka yang menopause dini (usia < 40 tahun) atau dengan menopause terlambat (usia > 55 tahun) memiliki risiko TEV non-prosedural yang meningkat signifikan (HR 1,8; 95% IK 1,2-2,7, dan HR 1,5; 95% IK 1,0-2,4, secara berturut-turut). Oleh karena itu, terapi estrogen penting diberikan secara transdermal pada wanita yang dianggap berisiko tinggi, mengingat bahwa sejumlah studi observasi dan kasus-kontrol telah mengkonfirmasi dampak netral jika efek *first-pass hepatic* dihindari, meskipun terutama pada wanita dengan menopause alami¹⁷⁶.

Terapi androgen

Di samping terapi estrogen dan progesteron/progestogen, wanita dengan *POI* dapat mendapatkan manfaat dari pengganti hormon androgen. Terdapat semakin banyak bukti bahwa wanita dengan *POI* memiliki tingkat androgen yang lebih rendah dibandingkan dengan kontrol yang disesuaikan dengan usia. Ini mungkin berdampak buruk pada hasrat seksual, gairah dan orgasme dan berkontribusi dalam masalah kesehatan lainnya seperti kelelahan, kehilangan stamina, osteopenia, dan sarkopenia. Kajian sistematis dan meta analisis kadar testosterone yang dilakukan pada berbagai jenis *POI* spontan melibatkan 529 wanita dibandingkan dengan 319 kontrol¹⁷⁷. Ditunjukkan bahwa wanita dengan *POI* (spontan dan iatrogenic) secara signifikan memiliki kadar testosterone total serum yang lebih rendah daripada kelompok kontrol (perbedaan rata-rata [95% CI] -0,38 (-0,55 sampai dengan 0,22) nmol/L dan -0,29 [-0,39 sampai dengan -0,18] nmol/L, berturut-turut). Terlepas dari beberapa data pada wanita dengan menopause bedah dini, hingga saat ini belum ada RCT prospektif untuk menilai dampak penggantian testosterone terhadap seksualitas

wanita dengan *POI*. Ini adalah area yang membutuhkan penelitian segera mengingat dampak defisiensi androgen terhadap wanita dengan *POI*. Percobaan baru (T Bone), yang sedang direncanakan oleh Profesor S.Davis, Presiden dari *International Menopause Society* dan kolaborasi untuk mempelajari dampak suplementasi testosteron pada kepadatan tulang, juga akan memeriksa dampaknya pada kualitas seksual dan kualitas hidup secara umum.

Pernyataan Konsensus Global⁷⁶ baru-baru ini yang dikoordinasikan oleh *International Menopause Society*, diformulasikan terutama dari kajian sistematis dan meta-analisis dari semua data RCT yang relevan⁷⁷, menyimpulkan bahwa wanita menopause secara alami dan pembedahan yang menerima dosis fisiologis testosteron dapat mencapai peningkatan yang signifikan dalam hasrat seksual tanpa efek samping apapun selain pertumbuhan rambut berlebihan atau jerawat. Masalahnya adalah kurangnya pilihan pengobatan wanita yang berlisensi secara global untuk mencapai dosis fisiologis yang diperlukan sebesar 5 mg/hari (dibandingkan dengan 50mg/hari pada pria). Untuk saat ini, diperlukan *down-titration* gel pria yang tidak berlabel atau penggunaan krim testosteron 1% dengan indikasi wanita (*Androfeme*), keduanya dengan dosis 0,5ml/hari. Konsensus menyimpulkan bahwa tidak cukup data untuk membuat rekomendasi penggunaan *DHEA* oral untuk meningkatkan hasrat seksual wanita⁷⁶.

Terapi komplementer

Tidak ada data yang baik untuk penggunaan terapi komplementer pada *POI*; HT harus menjadi pengobatan lini pertama kecuali jika ada kontraindikasi khusus atau sesuai dengan keinginan wanita, setelah membuat keputusan berdasarkan bukti setelah sepenuhnya dikonseling. Sebuah meta-analisis jaringan yang dilakukan oleh kelompok pedoman menopause NICE Inggris menunjukkan bahwa St John's Wort dan beberapa sediaan isoflavon mungkin efektif untuk gejala vasomotor pada menopause alami, tetapi diperlukan lebih banyak penelitian untuk memastikan kemanjuran dan keamanan⁴⁷. Tidak ada data pasti mengenai sebagian besar hasil jangka panjang seperti penyakit jantung koroner dan fraktur atau keamanan jangka panjang endometrium baik menopause alami atau *POI*.

Alternatif farmakologi

Pilihan farmakologi non-hormonal, seperti *paroxetine*, *venlafaxine*, *gabapentin*, *oxybutynin*, dan *klonidine*, sebaiknya hanya disarankan untuk mengurangi gejala vasomotor dimana HT

dikontraindikasi, misalnya kanker payudara dengan reseptor-hormon positif atau jika individu tersebut ingin menghindari HT meskipun telah mendapat konseling yang memadai tentang risiko dan manfaatnya^{178,179}.

Bifosfonat harus dihindari pada populasi muda ini mengingat keinginan potensial untuk kehamilan dan kemungkinan kebutuhan untuk penggunaan jangka panjang yang terkait dengan pengurangan perombakan tulang. Namun, bifosfonat mungkin diperlukan jika HT merupakan kontraindikasi atau jika BMD tidak membaik dengan HT saja, meskipun dosis HT ditingkatkan.

Pencatatan insufisiensi ovarium prematur

Untuk memahami sepenuhnya skala masalah *POI* dan untuk menghindari penelitian yang terfragmentasi, pencatatan *POI* global akan memfasilitasi karakterisasi penyakit dan analisis hasil jangka panjang^{71,72}. Pencatatan dapat digunakan untuk membuat bank biologi global untuk studi genetika dan untuk menentukan serta mengkarakterisasi berbagai presentasi *POI*. Hal ini sangat penting untuk kondisi yang relatif jarang seperti *POI* di mana skala besar, RCTS prospektif tidak mungkin terjadi, misalnya *POI* yang diinduksi iatrogenik untuk pengobatan keganasan. Pendaftaran pusat secara global dan pengumpulan data telah dimulai menggunakan sumber daya di <https://poiregistry.net> yang disiapkan oleh penyelidik di *Imperial College London*, Inggris. Pada saat penulisan, data lebih dari 1000 pasien *POI* telah diunggah secara anonim ke pencatatan, dengan kontribusi penting dari kolega di *Capital Medical University*, Beijing. Diharapkan, melalui kolaborasi gugus tugas global, entri dan analisis data dapat dipercepat selama beberapa tahun ke depan, yang mengarah pada hasil yang akan membantu merumuskan pedoman berbasis bukti dan mengoptimalkan praktik klinis.

Ringkasan eksekutif

Demografi/etiologi/patofisiologi insufisiensi ovarium prematur

- Terminologi dan kriteria diagnostik harus di standarisasi untuk menghindari kebingungan dalam diagnosis.
- Etiologi genetik utama yang diketahui dari *POI* spontan termasuk sindrom Turner dan X rapuh; idiopatik masih menjadi kategori terbesar.
- Proporsi kasus *POI* iatrogenic meningkat karena kelangsungan hidup masa kanak-kanak dan keganasan dewasa muda.

- Pemahaman penuh tentang etiologi/patofisiologi akan memfasilitasi diagnosis dan manajemen yang efisien, misalnya pencatatan global/biobank.
- Variasi global, etnis dan budaya dalam prevalensi dan presentasi membutuhkan klarifikasi.

Diagnosis insufisiensi ovarium prematur

- Mendapatkan riwayat lengkap, misalnya kesehatan haid, penting dalam menegakkan diagnosis.
- Diagnosis sebaiknya tidak dibuat berdasarkan hanya satu tingkat pemeriksaan FSH.
- Tes AMH hanya diperlukan jika ada ketidakpastian diagnostik.
- Pemeriksaan penunjang (termasuk kariotip, X rapuh, dan status antibody adrenal) tentang penyebab *POI* spontan direkomendasikan.
- Pemindehan DXA dasar harus ditawarkan kepada semua wanita yang terdiagnosa *POI*.

Dampak psikoseksual/psikososial pada insufisiensi ovarium prematur

- Wanita dengan *POI* memiliki insiden masalah psikoseksual dan psikososial yang tinggi.
- Tim multidisiplin harus secara rutin menawarkan konseling tentang masalah psikoseksual dan kesehatan psikologis.
- Gejala VVA/ GSM harus ditanyakan secara terbuka dan ditangani secara efektif.
- Penggantian androgen harus dipertimbangkan jika hasrat seksual rendah.

Kesehatan kardiometabolik pada insufisiensi ovarium prematur

- Wanita harus diedukasi mengenai faktor risiko penyakit kardiovaskular dan pentingnya perubahan gaya hidup (berhenti merokok, mengatur berat badan, mengurangi alkohol, dan lain-lain).
- Defisiensi estrogen, lipid dan resistensi insulin harus segera didiagnosis dan ditangani secara individual dan efektif.
- HT sangat dianjurkan setidaknya sampai usia rata-rata menopause untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.

Kesehatan tulang pada insufisiensi ovarium prematur

- Wanita dengan *POI* meningkatkan risiko osteoporosis.

- Evaluasi risiko yang komprehensif, pendidikan dan HT direkomendasikan.
- Nasihat spesialis diperlukan untuk wanita dimana HT merupakan kontraindikasi atau yang mengalami patah tulang kerapuhan saat mendapat HT
- Kesenjangan bukti mengenai rejimen optimal, monitor, dan dampak fraktur, menyoroti kebutuhan untuk penelitian lebih lanjut.

Kesehatan kognitif/demensia pada insufisiensi ovarium prematur

- Penting bahwa data dari studi pada wanita yang jauh lebih tua seperti studi kognitif *Women's Health Initiative* tidak diekstrapolasi untuk wanita dengan *POI*.
- Jendela peluang untuk manfaat kognitif HT ketika dimulai dalam perimenopause tampak nyata pada *POI* seperti halnya untuk penyakit kardiovaskular.
- Temuan dan hasil akhir pada wanita setelah ooforektomi bilateral mungkin berbeda dari mereka yang mengalami *POI* non-bedah.
- Kemungkinan RCT risiko demensia pada wanita dengan *POI* tidak mungkin dilakukan karena kebutuhan akan jumlah yang sangat besar dan tindak lanjut jangka panjang.

Fertilitas pada insufisiensi ovarium prematur

- Infertilitas adalah salah satu aspek *POI* yang paling mengganggu dan tidak ada perawatan pencegahan untuk meningkatkan angka kehamilan dengan oosit otology.
- Saat menasihati wanita dengan *POI* tentang pilihan kesuburannya, sangat penting bahwa mereka diberi informasi yang benar untuk memberdayakan mereka membuat pilihan yang berbasis bukti.
- Donasi oosit saat ini menawarkan peluang terbaik untuk hamil pada *POI*.
- Terapi sel induk, plasma kaya trombosit, dan aktivasi folikel primordial semuanya memerlukan penelitian lanjutan dan konfirmasi kemanjuran dan keamanan.
- Wanita harus diberi konseling tentang kemungkinan kriopreservasi oosit, embrio dan jaringan ovarium dengan terapi pra-gonadotoksik dan sterilisasi.

Penatalaksanaan insufisiensi ovarium primer

- Penatalaksanaan wanita dengan *POI* harus multidisiplin.
- Kelompok advokasi pasien harus dilibatkan dalam pembuatan protokol.
- Gaya hidup, berat badan, diet dan olahraga harus dioptimalkan.

- HT setidaknya sampai usia rata-rata menopause harus menjadi pengobatan lini pertama kecuali terdapat kontraindikasi atau jika ditolak oleh wanita tersebut setelah konseling yang hati-hati.
- Sangat sedikit data tentang manfaat dan risiko obat-obatan pelengkap dan pengobatan alternatif dan agen hemat-tulang dalam *POI*.
- Penggantian dapat dengan KOK pada awalnya jika diperlukan kontrasepsi atau karena preferensi pribadi, tetapi HT dalam jangka panjang dianjurkan untuk mengoptimalkan kesehatan tulang dan metabolisme.

Prioritas penelitian utama pada *premature ovarian insufficiency*

- Kolaborasi/perluasan pendaftaran *POI* global/biobanking.
- Penentuan lebih lanjut etiologi *POI*, terutama genetik.
- Penemuan *biomarker* yang andal untuk memprediksi dan mendiagnosis *POI*.
- Dampak intervensi hormonal (misalnya HT dibandingkan dengan KOK, jenis HT/KOK) pada kualitas hidup, aspek psikologis/psikoseksual, dan kesehatan tulang, kardiovaskular, dan kognitif.
- Mendefinisikan dosis progesteron yang cukup untuk melindungi endometrium pada kadar estrogen yang lebih tinggi pada HT.
- Peran suplementasi androgen untuk kualitas hidup, kesehatan kardiovaskular, tulang, kognitif dan kesuburan.
- Dampak berbeda dan pengelolaan *POI* iatrogenik dan spontan.
- *POI* sebagai bagian dari sindrom penuaan melawan penuaan setelah *POI* akibat defisiensi hormon.
- Konfirmasi keefektifan dan keamanan teknik peningkatan kesuburan.
- Klarifikasi lebih lanjut tentang peran dan potensi sel induk oogonial manusia.

Kesimpulan

POI merupakan suatu kondisi mengkhawatirkan karena berbagai alasan. Wanita dengan *POI* spontan dan pembedahan serta menopause dini memiliki risiko yang jauh lebih besar terkena penyakit kardiovaskular, tulang, kognitif, dan kondisi kronis lainnya daripada wanita yang mengalami menopause pada usia rata-rata 51 tahun. Tidak boleh dilupakan bahwa ada peningkatan

kohort anak-anak dan wanita muda yang bertahan setelah perawatan kanker yang akan menjalani seluruh hidup mereka dengan *POI* iatrogenik¹⁸⁰ Mengingat semua masalah kesehatan yang serius ini, *POI* harus menjadi prioritas kesehatan masyarakat sehingga wanita dengan *POI* didukung dan diinformasikan, dan tenaga kesehatan profesional diberi pendidikan dan sumber daya yang memadai untuk mengidentifikasi, mengelola, dan meneliti wanita dengan risiko *POI* di tahap sedini mungkin, idealnya sejak kecil, atau bahkan lahir. Tindakan pencegahan seperti mengoptimalkan gaya hidup, pola makan dan olahraga serta nasihat tentang penggantian hormon jangka panjang untuk gangguan defisiensi endokrin ini, setidaknya sampai usia menopause alami, akan memiliki dampak terbesar jika dilakukan sedini mungkin.

Konflik peminatan potensial Nick Panay telah memberi kuliah dan/atau bertindak sebagai penasihat untuk Abbott, Besins, Lawley, Mithra, Mylan, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, SeCur, Shionogi dan Theramex. Richard Anderson telah melakukan pekerjaan konsultasi untuk Merck, IBSA, Roche Diagnostics, KaNDY Therapeutics, Sojournix Inc. Rossella Nappihad hubungan keuangan masa lalu (dosen, anggota dewan penasihat dan / atau konsultan) dengan Boehringer Ingelheim, Ely Lilly, Endoceutics, Gedeon Richter, HRA Pharma, Procter & Gamble Co, TEVA Women's Health Inc, dan ZambonSpA. Saat ini, dia memiliki hubungan yang berkelanjutan dengan Astellas, Bayer HealthCare AG, Exceltis, Fidia, Merck Sharpe & Dohme, Novo Nordisk, Palatin Technologies, Pfizer Inc, Shionogi Limited dan Theramex. Amanda Vincent telah menerima dana hibah, honor pembicara atau dukungan perjalanan dari Besins, Amgen dan Merck. Svetlana Vujovic tidak memiliki deklarasi yang relevan dengan manuskrip ini. Lisa Webber tidak memiliki deklarasi yang relevan dengan manuskrip ini. Wendy Wolfman telah melakukan pekerjaan dewan penasihat untuk Pfizer, Searchlight dan BioSyent.

Sumber pendanaan Nol

References

1. Bachelot A, Nicolas C, Bidet M. *et al.* Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86:223–8
2. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986;67:604–6

3. Lagergren K, Hammar M, Nedstrand E, Bladh M, Sydsjö G. The prevalence of primary ovarian insufficiency in Sweden; a national register study. *BMC Health Women's* 2018;18:175
4. Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric* 2019;22:403–11
5. Webber L, Davies M, Anderson R, *et al.* European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2016;31:926–37
6. Nelson LM. Clinical Practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 2009;360:606–14
7. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 2009;113:1355–63
8. Vujovic S. Aetiology of premature ovarian failure. *Menopause Int* 2009;15:72–5
9. Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction* 2020;159:R15–R29
10. Huhtaniemi I, Alevizaki M. Gonadotrophin resistance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:561–76
11. Hoshino A, Horvath S, Sridhar A, Chitsazan A, Reh TA. Synchrony and asynchrony between an epigenetic clock and developmental timing. *Sci Rep* 2019;9:3770
12. Xu X, Jones M, Mishra GD. Age at natural menopause and development of chronic conditions and multimorbidity: results from an Australian prospective cohort. *Hum Reprod* 2020;35:203–11
13. Van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD. Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999;14:2455–9
14. Jiao X, Qin C, Li J, *et al.* Cytogenetic analysis of 531 Chinese women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 2012;27:2201–7
15. Heddar A, Dessen P, Flatters D, Misrahi M. Novel STAG3 mutations in a Caucasian family with primary ovarian insufficiency. *Mol Genet Genomics* 2019;294:1527–34
16. Tucker EJ, Grover SR, Bachelot A, Touraine P, Sinclair AH. Premature ovarian insufficiency: new perspectives on genetic cause and phenotypic spectrum. *Endocrine Rev* 2016;37:609–35
17. Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, *et al.* Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002;111:328–33

18. Rossetti R, Ferrari I, Bonomi M, Persani L. Genetics of primary ovarian insufficiency. *Clin Genet* 2017;91:183–98
19. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *Anat Rec* 1966;155:369
20. Castonovo C, Rossetti R, Rusconi D, *et al.* Gene dosage as a relevant mechanism contributing to the determination of ovarian function in Turner syndrome. *Hum Reprod* 2014;29:368–79
21. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, *et al.*; International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1–G70
22. Liu AX, Shi HY, Cai ZJ, *et al.* Increased risk of gonadal malignancy and prophylactic gonadectomy: a study of 102 phenotypic female patients with Y chromosome or Y-derived sequences. *Hum Reprod* 2014;29:1413–19
23. Rousseau F, Rouillard P, Morel ML, *et al.* Prevalence of carriers of premutation-size alleles of the FMR1 gene-and implications for the population genetics of the fragile X syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;57:1006–18
24. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. *Am J Med Genet* 2000;97:189–94
25. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol* 2006;107:1483–5
26. Hoek A, Shoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 1997;18:107–34
27. Bakalov VK, Anasti JN, Calis KA, *et al.* Autoimmune oophoritis as a mechanism of follicular dysfunction in women with 46XX spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2005;84:958–65
28. Silva CA, Yamakami LY, Aikawa NE, *et al.* Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev* 2014;13:427–30
29. Morrison JC, Givens JR, Wisner WL, Fish SA. Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril* 1975;26:655–9

30. Tariq S, Anderson J, Burns F, Delpuch V, Gilson R, Sabin C. The menopause transition in women living with HIV: current evidence and future avenues of research. *J Virus Erod* 2016;2:114–16
31. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril* 2011;5:54–65
32. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, *et al.* Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651–8
33. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, *et al.* Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16:37
34. Thakur M, Feldman G, Puscheck E. Primary ovarian insufficiency in classic galactosemia: current understanding and future research opportunities. *Assist Reprod Genet* 2018;35:3–16
35. Oktem O, Okay K. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007;110:2222–9
36. Spears N, Lopes F, Stefansdottir A, *et al.* Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection. *Hum Reprod Update* 2019;25:673–93
37. Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, Findlay JK, Hickey M, Hutt KJ. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. *Mol Hum Reprod* 2019;25:433–44
38. Chen H, Xiao L, Li J, Cui L, Huang W. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD008018
39. Guida M, Castaldi MA, Rosamilio R, Giudice V, Orio F, Selleri C. Reproductive issues in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: an update. *J Ovarian Res* 2016;9:72
40. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, *et al.* Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:890–6
41. Mishra GD, Chung HF, Cano A, *et al.* EMAS position statement: Predictors of premature and early natural menopause. *Maturitas* 2019;123:82–8
42. Howard-Anderson J, Ganz PA, Bower JE, Stanton AL. Quality of life, fertility concerns, and behavioral health outcomes in younger breast cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:386–405

43. Deeks AA, Gibson-Helm M, Teede H, Vincent A. Premature menopause: a comprehensive understanding of psychosocial aspects. *Climacteric* 2011;14:565–72
44. Singer D, Mann E, Hunter MS, Pitkin J, Panay N. The silent grief: psychosocial aspects of premature ovarian failure. *Climacteric* 2011;14:428–37
45. Vujovic S, Brincat M, Erel T, *et al.*; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. *Maturitas* 2010;67:91–3
46. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
47. NICE Guideline[NG23]: Menopause diagnosis and management.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng23> (accessed 13.04.20)
48. Anderson RA, Mansi J, Coleman RE, Adamson DJA, Leonard RCF. The utility of anti-Müllerian hormone in the diagnosis and prediction of loss of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2017;87:58–64
49. Nyström A, Mörse H, Nordlöf H, *et al.* Anti-müllerian hormone compared with other ovarian markers after childhood cancer treatment. *Acta Oncol* 2019;58:218–24
50. Nelson SM, Klein BM, Arce JC. Comparison of antimüllerian hormone levels and antral follicle count as predictor of ovarian response to controlled ovarian stimulation in good-prognosis patients at individual fertility clinics in two multicenter trials. *Fertil Steril* 2015;103:923–30
51. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2207–15
52. Maclaran K, Panay N. Current concepts in premature ovarian insufficiency. *Women's Health (Lond)* 2015;11:169–82
53. Nappi RE, Cucinella L, Martini E, *et al.* Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019;22:289–95
54. Graziottin A. Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:254–61
55. van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, *et al.* Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. *Menopause* 2008;15:23–31
56. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. *Menopause* 2004;11:766–77

57. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–16
58. De Almeida DM, Benetti-Pinto CL, Makuch MY. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause* 2011;18:262–6
59. Pacello PC, Yela DA, Rabelo S, Giraldo PC, Benetti-Pinto CL. Dyspareunia and lubrication in premature ovarian failure using hormonal therapy and vaginal health. *Climacteric* 2014;17:342–7
60. Simon JA, Goldstein I, Kim NN, *et al.* The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018;25:837–47
61. Simon JA, Davis SR, Althof SE, *et al.* Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climacteric* 2018;21:415–27
62. Liao KL, Wood N, Conway GS. Premature menopause and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2000;21:167–74
63. Schmidt PJ, Luff JA, Haq NA, *et al.* Depression in women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E278–87
64. Orshan SA, Ventura JL, Covington SN, Vanderhoof VH, Troendle JF, Nelson LM. Women with spontaneous 46,XX primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism) have lower perceived social support than control women. *Fertil Steril* 2009;92:688–93
65. Ventura JL, Fitzgerald OR, Koziol DE, *et al.* Functional well-being is positively correlated with spiritual well-being in women who have spontaneous premature ovarian failure. *Fertil Steril* 2007;87:584–90
66. Schmidt PJ, Cardoso GM, Ross JL, *et al.* Shyness, social anxiety, and impaired self-esteem in Turner syndrome and premature ovarian failure. *JAMA* 2006;295:1374–6
67. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481–9
68. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, *et al.* Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2018;25:1275–85
69. Laughlin-Tommaso SK, Satish A, Khan Z, Smith CY, Rocca WA, Stewart EA. Long-term risk of de novo mental health conditions after hysterectomy with ovarian conservation: a cohort study. *Menopause* 2020;27:33–42

70. Al-Azzawi F, Bitzer J, Brandenburg U, *et al.* Therapeutic options for postmenopausal female sexual dysfunction. *Climacteric* 2010;13:103–20
71. Panay N, Fenton A. Premature ovarian insufficiency: working towards an international database. *Climacteric* 2012;15:295–6
72. Cooper AR, Baker VL, Sterling EW, Ryan ME, Woodruff TK, Nelson LM. The time is now for a new approach to primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 2011;95:1890–7
73. Bober SL, Recklitis CJ, Bakan J, Garber JE, Patenaude AF. Addressing sexual dysfunction after risk-reducing salpingo-oophorectomy: effects of a brief, psychosexual intervention. *J Sex Med* 2015;12:189–97
74. Yeganeh L, Boyle JA, Wood A, Teede H, Vincent AJ. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas* 2019;130:21–31
75. Fruzzetti F, Palla G, Gambacciani M, Simoncini T. Tailored hormonal approach in women with premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2020;23:3–8
76. Davis SR, Baber R, Panay N, *et al.* Global Consensus Position Statement on the Use of Testosterone Therapy for Women. *Climacteric* 2019;22:429–34
77. Islam RM, Bell RJ, Green S, Page MJ, Davis SR. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:754–66
78. Chu MC, Rath KM, Huie J, Taylor HS. Elevated basal FSH in normal cycling women is associated with unfavourable lipid levels and increased cardiovascular risk. *Hum Reprod* 2003;18:1570–3
79. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric* 2016;19:27–36
80. Roeters van Lennep JE, Heida KV, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:178–86
81. Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan. The Jichi Medical School Cohort study. *J Epidemiol* 2006;16:161–8
82. Gallagher LG, Davis LB, Ray RM, *et al.* Reproductive history and mortality from cardiovascular diseases among women textile workers in Shanghai, China. *Int J Epidemiol* 2011;40:1510–18

83. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G, *et al.* Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37 year follow up of 19 731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157:923–9
84. Wu X, Cai H, Kallianpur A, *et al.* Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One* 2014;9:e89597
85. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, *et al.* Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Public Health* 2019;4:e553–e564
86. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, *et al.* Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019 Nov 18. doi: 10.1001/jama.2019.19191
87. Ley SH, Li Y, Tobias DK, *et al.* Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6;pii: e006713
88. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016;1:767–76
89. Giannini A, Genazzani AR, Simoncini T. The long-term risks of premature ovarian insufficiency. In: Genazzani AR, Tarlatzis B. Ed. *Frontiers in Gynecological Endocrinology*, vol 3. Ovarian Function and Reproduction – from need to possibilities. Switzerland: Springer, 2016;61–6
90. Gerval MO, Stevenson J. Establishing the risk related to hormone replacement therapy and cardiovascular disease in women. *Clin Pharm* 2017;5:7–24
91. Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature ovarian insufficiency and long-term health consequences. *Curr Vasc Pharmacol* 2019;17:604–9
92. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, *et al.* Long term safety of drospirenone–estradiol for hormone therapy: a randomized, double blind multicenter trial. *Menopause* 2005;12:716–27
93. Canpolat U, Tokgözoğlu L, Yorgun H. The association of premature ovarian failure with ventricular repolarization dynamics evaluated by QT dynamicity. *Europace* 2013;15:1657–63
94. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E, *et al.* Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3907–13

95. Ostberg JE, Storry C, Donald AE, Attar MJ, Halcox JP, Conway GS. A dose-response study of hormone replacement in young hypogonadal women: effects on intima media thickness and metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:557–64
96. Langrish JP, Mills NL, Bath LE, *et al.* Cardiovascular effects of physiological and standard sex steroid replacement regimens in premature ovarian failure. *Hypertension* 2009;53:805–11
97. Kuylaksizoglu M, Ipeka S, Kebapcilar L, *et al.* Risk factors for diabetes mellitus in women with premature ovarian insufficiency. *Biol Trace Elem Rep* 2013;154:312
98. Slijepcevic D, Stozinic S, Vujovic S. Stres i somatizacija. Strucna knjiga. Ur:Vlahovic Z. Beograd, 1994
99. Pernicova I, Korbonits M. Metformin – mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56
100. Pearce EL. Enhancing CD-8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature* 2009;460:103–7
101. Marina LV, Ivovic M, Tancic-Gajic M, *et al.* Luteinizing hormone and insulin resistance in menopausal patients with adrenal incidentalomas. The cause-effect relationship? *Clin Endocrinol* 2018;88:541–8
102. Guttmann H, Weiner Z, Nikolski E, *et al.* Choosing an oestrogen replacement therapy in young adult women with Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:159–64
103. Bachelot A, Nicolas C, Gricourt S, *et al.* Poor compliance to hormone therapy and decreased bone mineral density in women with premature ovarian insufficiency. *PLoS One* 2016;11:e0164638
104. Sullivan SD, Lehman A, Nathan NK, Thomson CA, Howard BV. Age of menopause and fracture risk in postmenopausal women randomized to calcium + vitamin D, hormone therapy, or the combination: results from the Women's Health Initiative Clinical Trials. *Menopause* 2017;24:371–8
105. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14:567–71
106. Popat VB, Calis KA, Vanderhoof VH, *et al.* Bone mineral density in estrogen-deficient young women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2277–83
107. Shah S, Nguyen HH, Vincent AJ. Care of the adult woman with Turner syndrome. *Climacteric* 2018;21:428–36

108. Mittal M, Kreatsa M, Narvekar N, Savvas M, Hamoda H. Fertility desires, choice of hormone replacement and the effect of length of time since menopause on bone density in women with premature ovarian insufficiency: a review of 223 consecutive new referrals to a tertiary centre. *Post Reprod Health* 2014;20:104–11
109. Vincent AJ, Nguyen HH, Ranasinha S, Vollenhoven B. Increased detection of co-morbidities with evaluation at a dedicated adult Turner syndrome clinic. *Climacteric* 2017;20:442–7
110. Goh M, Nguyen HH, Khan NN, Milat F, Boyle JA, Vincent AJ. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol* 2019;91:498–507
111. Yeganeh L, Boyle J, Teede H, Vincent A. Knowledge and attitudes of health professionals regarding menopausal hormone therapies. *Climacteric* 2017;20:348–55
112. Richardson A, Haridass S, Ward E, Ayres J, Baskind N. Investigation and treatment of premature ovarian insufficiency: A multi-disciplinary review of practice. *Post Reprod Health* 2018;24:155–62
113. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, *et al.* Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735–48
114. Nguyen HH, Wong P, Strauss BJ, Ebeling PR, Milat F, Vincent A. A cross-sectional and longitudinal analysis of trabecular bone score in adults with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3792–800
115. 2019 International Society for Clinical Densitometry position statement. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult> (accessed 7 February 2020)
116. Kiriakova V, Cooray SD, Yeganeh L, Somarajah G, Milat F, Vincent AJ. Management of bone health in women with premature ovarian insufficiency: Systematic appraisal of clinical practice guidelines and algorithm development. *Maturitas* 2019;128:70–80
117. Burgos N, Cintron D, Latortue-Albino P, *et al.* Estrogen-based hormone therapy in women with primary ovarian insufficiency: a systematic review. *Endocrine* 2017;58:413–25
118. Cintron D, Rodriguez-Gutierrez R, Serrano V, Latortue-Albino P, Erwin PJ, Murad MH. Effect of estrogen replacement therapy on bone and cardiovascular outcomes in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:366–75

119. Crofton PM, Evans N, Bath LE, *et al.* Physiological versus standard sex steroid replacement in young women with premature ovarian failure: effects on bone mass acquisition and turnover. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:707–14
120. Cartwright B, Robinson J, Seed PT, Fogelman I, Rymer J. Hormone replacement therapy versus the combined oral contraceptive pill in premature ovarian failure: a randomized controlled trial of the effects on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3497–505
121. Cleemann L, Holm K, Kobbernagel H, *et al.* Dosage of estradiol, bone and body composition in Turner syndrome: a 5-year randomized controlled clinical trial. *Eur J Endocrinol* 2017;176:233–42
122. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, *et al.* Effects of various anti-resorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006;37:81–8
123. Zuckerman-Levin N, Frolova-Bishara T, Militianu D, Levin M, Aharon-Peretz J, Hochberg Z. Androgen replacement therapy in Turner syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4820–7
124. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, *et al.* Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3418–26
125. Kurtoglu-Aksoy N, Akhan SE, Bastu E, *et al.* Implications of premature ovarian failure on bone turnover markers and bone mineral density. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014;41:149–53
126. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
127. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, Brown RD Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272–7
128. Benedetti MD, Maraganore DM, Bower JH, *et al.* Hysterectomy, menopause, and estrogen use preceding Parkinson's disease: an exploratory case-control study. *Mov Disord* 2001;16:830–7
129. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
130. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, *et al.* Resumption of ovarian function and pregnancies in 358 patients with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3864–72

131. Sauer MV. Spontaneous pregnancy in women awaiting oocyte donation. *J Reprod Med* 1995;40:630–2
132. van Kasteren YM, Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:483–92
133. Fraison E, Crawford G, Casper G, Harris V, Ledger W. Pregnancy following diagnosis of premature ovarian insufficiency: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2019;39:467–76
134. Taylor AE, Adams JM, Mulder JE, Martin KA, Sluss PM, Crowley WF Jr. A randomized, controlled trial of estradiol replacement therapy in women with hypergonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3615–21
135. Tartagni M, Cicinelli E, De Pergola G, De Salvia MA, Lavopa C, Loverro G. Effects of pre-treatment with estrogens on ovarian stimulation with gonadotropins in women with premature ovarian failure: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2007;87:858–61
136. Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial. *Reprod Biomed Online* 2007;15:215–19
137. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(11):CD009749
138. Wong QHY, Yeung TWY, Yung SSF, Ko JKY, Li HWR, Ng EHY. The effect of 12-month dehydroepiandrosterone supplementation on the menstrual pattern, ovarian reserve markers, and safety profile in women with premature ovarian insufficiency. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:857–62
139. Mol BW, Barnhart KT. Scratching the endometrium in in vitro fertilization - time to stop. *N Engl J Med* 2019;380:391–2
140. Hershlag A, Schuster MW. Return of fertility after autologous stem cell transplantation. *Fertil Steril* 2002;77:419–21
141. Li J, Yu Q, Huang H, *et al.* Human chorionic plate-derived mesenchymal stem cells transplantation restores ovarian function in a chemotherapy-induced mouse model of premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther* 2018;9:81

142. Hosseini L, Shirazi A, Naderi MM, *et al.* Platelet-rich plasma promotes the development of isolated human primordial and primary follicles to the preantral stage. *Reprod Biomed Online* 2017;35:343–50
143. Hsu CC, Hsu L, Hsu I, Chiu YJ, Dorjee S. Live birth in woman with premature ovarian insufficiency receiving ovarian administration of platelet-rich plasma (PRP) in combination with gonadotropin: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:50
144. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, *et al.* Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod* 2015;30:608–15
145. Lee HN, Chang EM. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med* 2019;46:43–9
146. Donnez J, Dolmans MM. Fertility preservation in women. *N Engl J Med* 2017;377:1657–65
147. Gellert SE, Pors SE, Kristensen SG, Bay-Bjorn AM, Ernst E, Yding Andersen C. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort. *J Assist Reprod Genet* 2018;35:561–70
148. Mamsen LS, Charkiewicz K, Anderson RA, *et al.* Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation. *Fertil Steril* 2019;111:1217–25 e1213
149. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion. *Fertil Steril* 2019;112:1022–33
150. Johnson J, Canning J, Kaneko T, Pru JK, Tilly JL. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature* 2004;428:145–50
151. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med* 2012;18:413–21
152. Telfer EE, Gosden RG, Byskov AG, *et al.* On regenerating the ovary and generating controversy. *Cell* 2005;122:821–2
153. Martin JJ, Woods DC, Tilly JL. Implications and current limitations of oogenesis from female germline or oogonial stem cells in adult mammalian ovaries. *Cells* 2019;8:93
154. Telfer EE, Anderson RA. The existence and potential of germline stem cells in the adult mammalian ovary. *Climacteric* 2019;22:22–6

155. Zou K, Yuan Z, Yang Z, *et al.* Production of offspring from a germline stem cell line derived from neonatal ovaries. *Nat Cell Biol* 2009;11:631–6
156. Clarkson YL, McLaughlin M, *et al.* Initial characterisation of adult human ovarian cell populations isolated by DDX4 expression and aldehyde dehydrogenase activity. *Sci Rep* 2018;8:6953
157. Wang N, Satirapod C, Ohguchi Y, Park ES, Woods DC, Tilly JL Genetic studies in mice directly link oocytes produced during adulthood to ovarian function and natural fertility. *Sci Rep* 2017;7:10011
158. Xiong J, Lu Z, Wu M, *et al.* Intraovarian transplantation of female germline stem cells rescue ovarian function in chemotherapy-injured ovaries. *PLoS One* 2015;10:e0139824
159. Hikabe O, Hamazaki N, Nagamatsu G, *et al.* Reconstitution in vitro of the entire cycle of the mouse female germ line. *Nature* 2016;539:299–303
160. Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open* 2017;(2):hox007
161. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, *et al.* Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992–2008. *Am J Epidemiol* 2014;180:508–17
162. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD000402
163. Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
164. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016;19:151–61
165. Panay N; Medical Advisory Council of the British Menopause Society. BMS - Consensus statement: Bioidentical HRT. *Post Reprod Health* 2019;25:61–3
166. Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, *et al.* The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. *Maturitas* 1997;27:261–74
167. Mittal M, Savvas M, Arya R, *et al.* A randomised controlled trial comparing the effects of micronized progesterone to medroxyprogesterone acetate on cardiovascular health, lipid metabolism and the coagulation cascade in women with premature ovarian insufficiency: study protocol and review of the literature. *Menopause Int* 2013;19:127–32

168. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68
169. Conway GS, Davies M, Merry A. Treatment of Turner's syndrome. *Lancet* 1996;348(9041):1590–1
170. Ben-Nagi J, Panay N. Premature ovarian insufficiency: how to improve reproductive outcome? *Climacteric* 2014;17:242–6
171. Dragojević Dikić S, Vasiljević M, Jovanović A, *et al.* Premature ovarian insufficiency - novel hormonal approaches in optimizing fertility. *Gynecol Endocrinol* 2020;36:162–5
172. Bosze P, Toth A, Torok M. Hormone replacement and the risk of breast cancer in Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:2599–600
173. Stevenson JC, Farmer RDT. HRT and breast cancer: a million women ride again. *Climacteric* 2020;23:226–8
174. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200
175. Canonico M, Plu-Bureau G, O'Sullivan MJ, *et al.* Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women's Health Initiative Hormone Therapy clinical trials. *Menopause* 2014;21:214–20
176. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the Q Research and CPRD databases. *BMJ* 2019;364:k4810
177. Janse F, Tanahatoe SJ, Eijkemans MJ, Fauser BC. Testosterone concentrations, using different assays, in different types of ovarian insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:405–19
178. Sassarini J, Lumsden MA. Non-hormonal management of vasomotor symptoms. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):31–6
179. Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Managing menopausal symptoms after cancer. *Climacteric* 2019;22:572–8
180. Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action! *Climacteric* 2016;19:1–2

ALGORITMA MANAJEMEN KESEHATAN TULANG PADA WANITA DENGAN INSUFISIENSI OVARIUM PREMATUR (POI)

Wanita didiagnosis Insufisiensi Ovarium Prematur

Penilaian Awal Kesehatan Tulang		
<p>Faktor risiko berpotensi untuk BMD rendah pada POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amenorea primer • Durasi POI yang lebih lama. • Keterlambatan diagnosis > 1 tahun • Haid ireguler dengan onset usia < 20 tahun • Orang selamat dari kanker masa anak-anak 	<p>Faktor risiko umum BMD rendah†</p> <p><i>Tidak termodifikasi</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Usia. • Fraktur kerapuhan sebelumnya • Riwayat keluarga dengan osteoporosis. • Riwayat keluarga dengan fraktur. <p><i>Dapat dimodifikasi dan gaya hidup</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jatuh berulang • Imobilitas atau aktifitas fisik yang rendah • Berat badan rendah • Massa dan kekuatan otot yang rendah • Keseimbangan yang buruk • Insufisiensi vitamin D. • Nutrisi protein atau kalsium yang kurang • Merokok . • Mengonsumsi alkohol > 2x standard / hari 	<p>Penyakit terkait BMD rendah +/- POI</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoid artritis. • Hipertiroidisme • Hiperparatiroidisme • Gagal ginjal kronis • Malabsorpsi atau penyakit seliak • Diabetes melitus. • Myeloma or MGUS • Transplantasi organ • Transplantasi sumsum tulang. • Infeksi HIV. • Depresi. <p>Pengobatan terkait BMD rendah</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoid . • Terapi hormon tiroid berlebihan. • Inhibitor aromatase.
<p>Tes darah dan urin</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serum UEC, CMP, LFT, TSH, 25-hydroxy vitamin D • Marker perombakan tulang : tidak direkomen untuk pemeriksaan rutin • Jika terdapat penurunan massa tulang, pertimbangkan serum PTH, serologi seliak dan ekskresi kalsium urin 24 jam. 	<p>Pencitraan</p> <ul style="list-style-type: none"> • DXA: diindikasikan untuk diagnosis awal wanita dengan POI, 'Massa tulang rendah (Z score < -2) merupakan terminology daripada osteopenia dalam konteks ini. † scores < -2.5 dapat dipergunakan untuk mendiagnosis osteoporosis • Pencitraan polos: Penilaian fraktur vertebra harus dipertimbangkan untuk individu terutama dengan kekhawatiran mengenai penurunan tinggi, nyeri punggung, penyakit kronik terkait BMD rendah dan pemakaian glukokortikoid terkini atau lampau. 	

Manajemen*			
<p>Mempertahankan gaya hidup sehat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Olahraga menitikberatkan berat. • Hindari merokok. • Menjaga berat badan normal. • Diet seimbang mengandung asupan kalsium dan vitamin D yang direkomendasi – suplemen diet dapat diberikan jika asupan tidak memadai . • Hindari konsumsi alkohol berlebih 	<p>Terapi penggantian hormon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menawarkan terapi pengganti estrogen kepada seluruh wanita yang terdiagnosis POI kecuali kontraindikasi • Kedua HT dan COC tepat diberikan namun efek COC mungkin sedikit kurang favorit terhadap densitas tulang. 17β-estradiol lebih dipilih untuk pengganti estrogen • Pemberian terapi kombinasi dengan progesterone/estrogen kepada wanita dengan uterus intact. • Pertimbangkan preferensi pasien untuk rute dan metode administrasi serta kebutuhan kontraseptif • Lanjutkan penggantian hormone setidaknya hingga waktu antisipasi menopause alami (sekitar usia 50/51 tahun), kemudian dinilai kembali 	<p>Terapi anti resorptif</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapi farmakologi lain meliputi bifosfonat, seharusnya dengan anjuran dari spesialis osteoporosis 	<p>Edukasi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menyediakan informasi • Tersedia secara bebas lembar factual dan infografik

Monitoring lanjutan	
<p>Penilaian kesehatan tulang lanjutan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jika BMD normal dan penggantian estrogen sistemik yang adekuat dilaksanakan, maka nilai dari pemindaian DXA berulang adalah rendah.. • Jika diagnosis dari massa tulang rendah diperoleh dan penggantian estrogen atau terapi lainnya dilakukan, ulangi DXA 2-3 tahun kemudian. 	<p>Rujukan spesialis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Penurunan BMD pada pemindaian berulang (kehilangan tulang >5% dan/ atau >0.05g/cm²) seharusnya segera ditinjau terapi penggantian estrogen dan factor potensial lainnya. Peninjauan oleh spesialis dalam bidang osteoporosis mungkin lebih tepat. • Pengembangan dari fraktur kerapuhan seharusnya segera dirujuk ke spesialis osteoporosis.

Figure 1. Algoritma manajemen kesehatan tulang pada insufisiensi ovarium prematur (POI). Figur ini semula dipublikasikan dalam *Maturitas* 2019;128:70–80¹⁶ (©Elsevier, 2019); dipergunakan dengan ijin. HT, hormone terapi; COC, pil kontrasepsi oral kombinasi; BMD, densitas massa tulang; DXA, *dual X-ray absorptiometry*; MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*; CMP, Kalsium, magnesium, fosfat; UEC, urea, elektrolit, kreatinin; LFT, tes fungsi hepar; TSH, *thyroid stimulating hormone*.

†*Fracture risk calculators* (e.g. FRAX, Garvan), penggunaannya tidak divalidasi pada wanita < 40 tahun.

*Kontroversi tetap ada mengenai mendiagnosis BMD rendah pada wanita dengan POI: the International Society for *Clinical Bone Densitometry* merekomendasikan penggunaan Z -score < -2.0 untuk mendefinisikan massa tulang rendah pada wanita < 50 tahun¹⁶; pedoman lain menganjurkan pemakaian T -score < -2.5 untuk mendiagnosis osteoporosis^{14,26}.

*Manajemen berdasarkan pada bukti berkualitas rendah-sedang yang ada.

<https://www.monash.edu/medicine/sphpm/mchri/research/themes/womens-and-childrens-public-health/early-menopause-research>.

Tabel 1. Pilihan Terapi hormon (*Hormone Therapy*): Standar dan regimen insufisiensi ovarium premature (*Premature Ovarian Insufficiency/ POI*)

Tabel ini tidak memperlihatkan seluruh hasil secara global. Lisensi (minimal di satu negara) tipe/dosis/regimen terapi hormon ditunjukkan dengan huruf tebal; regimen lain tanpa label dengan mengurangi/menggandakan/mengkombinasikan regimen-regimen

Catatan

- Dosis tinggi estradiol biasanya dibutuhkan untuk POI, tetapi sebaiknya dosis kecil digunakan untuk menilai toleransi atau terjadi efek samping
- Terdapat variasi dosis secara global, seperti rendah, sedang, dan tinggi, contoh Amerika Utara 0,mg E2 merupakan dosis rendah, 1mg E2 merupakan dosis sedang, dan 2 mg E2 merupakan dosis tinggi
- Regimen sekuensial membutuhkan 12 hari progesteron/progestogen setiap siklus dalam melindungi endometrium – hal ini dapat dimodifikasi bergantung kepada tingkat toleransi
- Proteksi endometrium kurang terjamin dengan penggunaan *micronized* progesteron selama >5 tahun
- Berdasarkan data terkini, dosis progesterone/progestogen menunjukkan efek yang minimal terhadap proteksi endometrium
- Kurangnya data mengenai keamanan endometrium terhadap efek dosis minimal progesterone/progestone dengan dosis tinggi estragon
 - A 1 mg dosis norethisterone acetate adekuat terhadap dosis standar dilanjutkan dengan kombinasi HT, tetapi tidak tersedia dalam sediaan yang terpisah dari E2, sehingga 1,25-2,5mg dosis (0,25-0,5 dari tablet 5mg)

<i>Tipe Terapi Hormon</i>	<i>Sequential combined HT</i>		<i>Continuous combined HT</i>	
	<i>Dosis rendah/standar</i>	<i>Dosis tinggi 'POI'</i>	<i>Dosis rendah/standar</i>	<i>Dosis tinggi 'POI'</i>
Tipe Estradiol				
Patch (transdermal, µg)	25–50	75–100	25–50	75–100
Gel sachet (transdermal, mg)	0.5–1.0	1.5–2.0	0.5–1.0	1.5–2.0
Gel pump (1 meter dosis = 0.75 mg)	1–2	3–4	1–2	3–4
Oral (mg)	1.0–2.0	3.0–4.0	1.0–2.0	3.0–4.0
Progesteron/progestogen				
Micronized progesterone (oral/per vagina, mg)	100–200	≥ 200 (e.g. 300–400)	100	≥ 200
Dydrogesterone (oral, mg)	10	20	5.0	10
Medroxyprogesterone acetate (oral, mg)	5.0	10	2.5	5.0
Norethisterone acetate (oral, mg)	2.5– 5.0	2.5– 10	1.25–2.5*	5.0
E2/Regimen kombinasi progesteron				
E2/micronized progesterone (oral, mg)	1.0–2.0/ 100–200	> 2.0/> 200	1.0–2.0/100–200	3.0–4.0/300–400
E2/norethisterone acetate (transdermal) µg/24 h	25–50/85–170	75–100/255–340	25–50/85–170	75–100/255–340
E2/dydrogesterone (oral, mg)	1.0–2.0/10	3.0–4.0/20	0.5–1.0/2.5–5.0	3.0–4.0/7.5–10
E2/norethisterone acetate (oral, mg)	1.0–2.0/1.0	3.0–4.0/2.0–4.0	0.5–2.0/0.1–1.0	3.0–4.0/1.5–2.0
Levonorgestrel intrauterine system	n/a	n/a	20 µg/hari efektif untuk dosis tinggi pada POI	