



Seleksi dan Tindakan Medis Istri Sebelum Program Bayi Tabung

Syarief Thaufik Hidayat

Tim Pengembangan Infertilitas dan Bayi Tabung RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Bayi tabung merupakan salah satu alternatif untuk pengobatan pasangan tidak subur yang belum berhasil hamil dengan cara alami. WHO memperkirakan 50–80 juta pasangan di dunia mengalami infertilitas, dimana 7–15% nya berada pada usia reproduksi (15–40 tahun). Kejadian terbanyak sebagai penyebab infertilitas adalah wanita yaitu sebesar 40–60%.

Kemajuan teknologi pada dekade ini cukup pesat dengan ditemukannya berbagai cara diagnostik untuk membantu memecahkan masalah gangguan fertilitas. Pilihan cara pengobatan berkaitan dengan kemungkinan mendapatkan kehamilan dengan terapi yang mudah dan murah tetapi dengan keberhasilan kehamilan yang rendah atau dengan pengobatan yang lebih kompleks dan mahal.

Untuk mempersiapkan pasien yang akan mengikuti program bayi tabung dilakukan beberapa pemeriksaan mengenai usia wanita, lama perkawinan, penyebab gangguan fertilitas, pemeriksaan dan pengobatan yang pernah dilakukan dan yang tak kalah pentingnya memberikan penjelasan yang rinci tentang proses bayi tabung.

PENDAHULUAN

Infertilitas diartikan sebagai gagalnya pasangan pada usia reproduksi untuk mendapatkan kehamilan setelah dua belas bulan atau lebih usia perkawinan dengan frekuensi koitus teratur tanpa perlindungan kontrasepsi. Pengertian ini didasarkan pada penelitian epidemiologi bahwa secara umum 80–90% pasutri akan hamil dalam 12 bulan usia perkawinannya, dan 5–10% akan hamil dalam duapuluh empat bulan usia perkawinannya.^{1,2}

Pada umumnya pasutri yang memanfaatkan fasilitas klinik reproduksi karena mengeluh tentang kesulitannya mendapatkan anak, namun banyak juga yang datang dengan keluhan lain seperti sakit saat haid, sakit waktu bersanggama, keputihan dan adanya masa tumor yang ditemukan secara tidak sengaja waktu datang ke dokter. Bahwa di negara berkembang diperkirakan 15% pasutri mengalami masalah dengan fertilitasnya dan terjadi kecenderungan peningkatan upaya untuk mendapatkan pelayanan yang terpadu di klinik reproduksi dengan fasilitas pelayanan bayi tabung yang dapat memberikan pemecahan masalah secara tuntas.^{1,3}

Namun ada kalanya setelah semua pemeriksaan dilalui secara bertahap dengan hasil normal dan upaya konvensional untuk mendapatkan kehamilan belum memberikan hasil, maka sering menimbulkan rasa putus asa. Kejadian ini diperkirakan terjadi pada 15–30%

pasutri dengan usia perkawinan 3–5 tahun, yang disebut sebagai “*unexplained infertility*”.^{4–6}

Oleh karena itu sangat rasional bila pasutri yang mengikuti program bayi tabung sangat mengharapkan hasilnya berupa kehamilan. Akan tetapi masih banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan kehamilan, antara lain etiologi, metoda pengelolaan, sentuhan pendekatan individual dan teknologi yang dipakai.^{7,8}

Seleksi pasien

Faktor tuba

Salah satu penyebab infertilitas terbanyak adalah faktor tuba, hal ini disebabkan karena terjadinya perlengketan dengan jaringan sekitarnya seperti omentum, dinding pelvis, uterus, dan perlengketan di antara fimbria tuba.

Fungsi tuba berkaitan dengan fungsi silia yang terdapat didalam lumen tuba dan fimbria di ujung tuba, keduanya berperan dalam menangkap sel telur dan mengantarkannya untuk bertemu dengan sperma. Adanya organisme yang menginfeksi tuba akan menyebabkan endosalpingitis yang kemudian berlanjut menjadi sumbatan. *Chlamydia* merupakan penyebab terbanyak kerusakan tuba. Pemeriksaan serologi terhadap *Chlamydia* sebagai skrining terbaik untuk menentukan adanya kerusakan pada tuba. Adanya kenaikan *titer antibody* (>1 : 256) menunjukkan terjadinya kerusakan tuba.^{2,3,11,12}

Beberapa preparat antibiotik dapat dipakai mengobati atau mencegah terjadinya reaktifasi infeksi baru di tuba, seperti golongan oxytetrasiklin, erythromycin, azitromicin atau ofloxacin.²

Pemeriksaan yang terpadu dan teliti tentang adanya kelainan pada tuba sebelum mengikuti program bayi tabung sangat diperlukan. Pemeriksaan hysterosalpingografi adalah pemeriksaan awal yang cukup mudah dan murah, namun mempunyai nilai diagnosa yang cukup tinggi. Secara meta analisa pemeriksaan HSG mempunyai nilai sensitivitas 65% dan spesifisitas 83%.¹²

Adanya hydrosalping yang ditemukan pada pemeriksaan HSG memberikan pengaruh yang kurang baik terhadap implantasi berupa pengaruh mekanisme pencucian cairan tuba ke cavum uteri dan pengaruh toksin cairan tuba sehingga akan meningkatkan terjadinya keguguran. Oleh karena itu timbul pertanyaan mana yang lebih baik mengambil tuba yang sakit atau mendiamkannya sebelum ikut program bayi tabung.¹⁰⁻¹²

Ada dua pilihan untuk pengobatan infertilitas karena gangguan tuba yaitu pembedahan rekonstruksi dan bayi tabung. Secara keseluruhan pembedahan tuba (rekonstruksi) tidak lebih baik dari bayi tabung. Cheung LP mendapatkan secara kumulatif rata-rata kehamilan dalam dua tahun setelah dilakukan rekonstruksi tuba sebesar 20%, sedangkan Hull dkk (1998) mendapatkan hasil lebih rendah yaitu 19%.

Tindakan pembedahan pada tuba harus dilakukan secara selektif, oleh karena beragamnya bentuk kelainan tuba akan memberikan hasil yang berbeda-beda pula. Komplikasi yang sering timbul setelah tindakan pembedahan adalah adesi pelvis, obstruksi tuba proksimal atau sumbatan sebagian tuba

distal yang nantinya justru akan memperkecil peluang untuk hamil tidak lebih dari 50% setelah ditunggu selama dua tahun.^{9,10,12}

Beberapa peneliti lain mendapatkan bahwa adanya hydrosalping unilateral maupun bilateral akan menurunkan tingkat keberhasilan kehamilan apabila mengikuti program bayi tabung. Strandel dkk (2001) melaporkan bahwa pasien dengan oklusi tuba distal akan meningkatkan tekanan osmotik pada salah satu atau kedua tuba, ini akan menurunkan tingkat keberhasilan kehamilan dan meningkatkan keguguran.

Anderson dkk (2002) melakukan pemeriksaan hydrosalping dengan menggunakan ultrasonografi pada hari kedua sebelum dilakukan stimulasi ovarium. Adanya hydrosalping tidak berpengaruh pada saat tandur alih embrio tetapi secara signifikan menurunkan *pregnancy rate per ovum pick up, implantation rate* dan peningkatan keguguran. Freeman dkk (2000) mengatakan bahwa tindakan salpingektomi pada hydrosalping akan menurunkan tingkat kejadian keguguran dan meningkatkan tingkat kelahiran bayi hidup dibandingkan dengan yang tidak melakukannya.

Pada 1998, Zeyneloglu dkk melakukan meta analisa terhadap terhadap pengaruh hydrosalping pada pasien yang melakukan bayi tabung dengan mengikutsertakan 13 publikasi ilmiah dan 10 abstrak. Ternyata hydrosalping menurunkan kesempatan untuk hamil kira-kira setengahnya dibandingkan pasien dengan kelainan tuba non hydrosalping. Tingkat implantasi embrio dan tingkat kehamilan pada pasien hydrosalping 50% lebih rendah dari yang tidak hydrosalping. Kemungkinan untuk terjadinya keguguran dan kehamilan ektopik pada pasien hydrosalping juga lebih tinggi.

TABEL 1

Time specific intra uterine pregnancy rates after tubal microsurgery. From Donnez and Casanas-Roux 1986 (1), Mc Comb 1986 (2), Laatikainen et al 1988 (3), Winston and Mangara 1991 (4)

Operative procedure	Patients	1 year	2 years	3 years	Total actual pregnancy
Salpingolysis (1)	42	43%	62%	—	64%
Fimbrioplasti (1) (patent phymosia)	132	37%	57%	60%	60%
Salpingostomi					
Tubes non distended (1)	27	15%	40%	45%	48%
Hydrosalpynges (1)	56	5%	11%	20%	23%
Mixed (3)	93	9%	13%	16%	13%
Mixed (4)	230	17%	28%	31%	33%
Tubocornual anastomosis (2)	26	48%	56%	74%	58%
Overall	606	22%	34%	37%	39%

Pengaruh salpingektomi pada pasien sebelum ikut program bayi tabung menunjukkan keberhasilan yang memadai, seperti yang dilaporkan oleh beberapa peneliti. Freeman dkk (1999) mendapatkan rata-rata peningkatan kelahiran hidup pada pasien yang sebelumnya dilakukan salpingektomi. Strandel dkk (2001) melaporkan pengalamannya pada 204 pasien yang ikut dalam penelitiannya, dimana 192 pasien kemudian ikut fertilisasi *in vitro*. Kehamilan klinis didapatkan pada 36,6% pasien yang dilakukan salpingektomi sebelumnya dan 24% pada yang tidak melakukan salpingektomi. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan diantara keduanya, namun pada tingkat persalinan bayi terdapat perbedaan yang bermakna di antara keduanya yaitu 28,6% dibandingkan 16,3%. Peneliti lain mendapatkan sampai 72% keberhasilan persalinan pada pasien yang sebelum ikut program bayi tabung melakukan salpingektomi.¹⁰

Pada kasus hydrosalping yang dilakukan aspirasi sebelum fertilisasi *in vitro* menghasilkan adanya re akumulasi cairan hydrosalping pada hari kedua yang berlanjut menjadi serometra dan akhirnya menggagalkan tandur alih embrio.⁹

Penggunaan laparoskopi untuk melakukan kauterisasi proksimal tuba pada kasus hydrosalping sangat dianjurkan oleh karena prosedurnya mudah dan dapat dilakukan pada adhesi pelvis. Tindakan salpingektomi dikerjakan sesuai dengan kelainan yang didapat yaitu uni atau bilateral.^{9,10,12}

Faktor endometriosis

Sampai saat ini endometriosis masih merupakan salah satu problem yang belum sepenuhnya terpecahkan di bidang ginekologi menyangkut masalah fertilitasnya. Beberapa mekanisme telah dilaporkan mengenai terjadinya endometriosis namun sampai sekarang belum ada yang tepat, oleh karena itu diperlukan pendekatan terpadu dan individual untuk mengatasi masalah ini.

Pada wanita usia reproduksi yang mengalami gangguan fertilitas setelah dilakukan laparoskopi ditemukan adanya endometriosis pada 25–35%. Tingginya prevalensi ini dapat diasumsikan bahwa ada hubungan yang erat antara kasus infertilitas dengan terjadinya endometriosis. Pada kasus yang berat terjadi pengaruh buruk dari endometriosis berupa terganggunya motilitas tuba, gangguan ovulasi, distorsi anatomi pelvis, gangguan sekresi hormon androgen, gangguan fertilisasi, perubahan kondisi cairan peritoneal, turunnya kualitas oosit, gangguan proses implantasi embrio dan gangguan imunitas. Penelitian lebih lanjut tentang gangguan imunitas pada endometriosis pertama kali berdasarkan hipotesa bahwa imunitas berperan penting dalam menerangkan patogenesis endometriosis. Beberapa kelainan imunologis yang berperan dalam penurunan tingkat fertilitas mulai banyak dilakukan untuk membantu menerangkan sebab terjadinya

endometriosis. Para peneliti melaporkan terjadinya peningkatan aktifitas B-cell yang memproduksi antibodi spesifik yang berperan dalam melawan antigen endometrium, T-cell dan disfungsi makrofag dan nonspesifik *polyclonal B-cell activation*. Dalam kondisi tertentu para peneliti mendapatkan peningkatan produksi sitokin dan eikosanoid dalam cairan peritoneal dan serum, yang berperan dalam penurunan gerak, kecepatan dan kemampuan penetrasi sperma, serta penurunan implantasi dan perkembangan embrio.^{13–15}

Dari sekian banyak pengaruh buruk endometriosis ini hanya ada dua keluhan yang sering didapati yaitu nyeri daerah pelvis dan infertilitas. Nyeri pelvis sangat tergantung dari kerusakan yang ditimbulkan dan jaringan syaraf yang terganggu, sedangkan keluhan infertilitas pada umumnya dikarenakan terjadinya distorsi genitalia interna karena adanya perlengketan atau zat-zat yang ditimbulkan akibat perlengketan tadi seperti prostaglandin, sitokin, *growth factor* dan faktor embrio toksik.^{5,14,16,17}

Evaluasi pengobatan endometriosis pada dasarnya diukur dari tercapainya tujuan pengobatan yaitu menghilangkan nyeri pelvis dan mengembalikan tingkat kesuburannya.

Pengobatan endometriosis

Terapi yang ditujukan langsung pada endometriosisnya adalah terapi hormon yang berupa pengaturan siklus haid atau menimbulkan pseudo pregnancy, pseudo menopause atau anovulasi kronis. Kondisi yang ditimbulkan ini dipercaya dapat mengendalikan perkembangan sel-sel endometriosis.

Dalam dua dasawarsa terakhir ini tindakan laparoskopi menjadi lebih sering dilakukan untuk diagnostik maupun tindakan operatif terutama pada kasus dengan infertilitas yang sudah diupayakan kehamilannya beberapa kali belum berhasil, kasus yang diidentifikasi adanya endometriosis, dan sekaligus untuk menentukan tingkat kerusakan yang terjadi (*grading endometriosis sesuai r-AFS*). Oleh karena itu laparoskopi merupakan “baku emas” untuk evaluasi infertilitas.^{15,16}

Pada kasus-kasus endometriosis tertentu kadang-kadang kita menggunakan beberapa pemeriksaan bantu untuk mendeteksi perluasan penyakitnya seperti *CT scan (computerized tomography)* atau *MRI (magnetic resonance imaging)*, dengan cara ini dapat diidentifikasi adanya kista pada ovarium atau kelainan organ genitalia interna lain demikian pula dengan pemeriksaan petanda tumor CA 125 yang dapat memantau progresifitas endometriosis meskipun tes ini tidak spesifik untuk endometriosis saja.

Beberapa preparat dapat dipakai di antaranya^{14,18,19}

Preparat **progesteron** banyak dipakai sebagai pengobatan endometriosis yaitu dengan menekan

jaringan endometrium. Preparat yang paling sering digunakan adalah medroksiprogesteron asetat 100 mg/hari yang digunakan sampai enam bulan tanpa henti. Pengaruh samping yang timbul adalah perdarahan uterus, mual, perasaan tak enak di payudara, depresi dan tertimbunnya cairan.

Golongan **anti progesteron** (gestrinon atau *ethylnorgestrienone*) juga sering dipakai yang dapat menekan reseptor estrogen dan progesteron, menurunkan serum estradiol dan *sex hormon binding globulin*. Diberikan secara oral dengan dosis 5–10 mg per minggu, diikuti selang sehari, kemudian seminggu sekali, dan terakhir seminggu tiga kali. Memberikan pengaruh androgenisme dan anti estrogenik. Pengaruh sampingnya berupa hirsutisme, hipertrofi klitoris, dan gangguan suara, yang akan menghilang di kemudian hari.

Kombinasi **estrogen dan progesteron** untuk menimbulkan *pseudopregnancy* sudah dipakai sejak 40 tahun yang lalu dengan hasil cukup memuaskan.

Pengobatan yang dilakukan dengan minum pil setiap hari seperti pada penggunaan pil kontrasepsi, dan amenorhoe yang terjadi dengan penggunaan terus menerus jangka lama akan membantu menekan dismenore. Komplikasi yang terjadi berupa penambahan berat badan, perdarahan abnormal dan hipertensi, yang pada umumnya dapat ditoleransi.

Gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonist atau **analog** akan menekan sekresi FSH dan LH yang menghasilkan kondisi hipogonadotropik hipogonadism yang pada akhirnya menyebabkan hipoestrogen sehingga endometrium menjadi atrofi. Preparat ini dapat diberikan secara intra nasal, subcutan atau intramuskuler selama tiga bulan. Pengaruh sampingnya berupa perdarahan pervaginam, *hot flushes*, kekeringan vagina, penurunan libido, depresi, insomnia, osteoporosis dan penurunan elastisitas kulit. Namun pengaruh buruk ini dapat dikurangi dengan modifikasi pengobatan menggunakan *add back therapy* (estrogen progesteron terapi).

TABEL 2

Outcome of IVF in women with endometriosis, Tubal factor and Unexplain infertility

	Endometriosis	Tuba factor	Unexplain infertility
Pregnancy Rate / transfer	14,8%	25,7%	23,3%
Implantation Rate	3,8%	8,1%	7,2%
Abortion rate	41,7%	25,7%	40%

TABEL 3

The effect of Endometriosis on Pregnancy rate and Implantation rate after IVF : Review Literatur

Autor per year	No of cycle Per no of patients		Pregnancy rate per transfer %		Implantation rate %	
	Endomet	Control	Endomet	Control	Endomet	Control
Jones et al, 1984	20/11	454/249*	40	24	–	–
Chilik et al, 1985	24/18	15/8@	33,3	33	–	–
Yovich et al, 1988	57/30&	40/28*	1,9\$	17,5\$	0,9\$	8,2\$
Oehninger et al, 1988	226/113	54/23@	26,7	20	–	–
Mills et al, 1992	67/67	122/122*	27	29	12	14
Inoue et al, 1992	476/309	701/372#	30,9	27	–	–
Simon et al, 1994	96/59	78/96*	15,1\$	37,3\$	5,8\$	13,4\$
Dmowski et al, 1995	119/84	118/109#	29	25	–	–
Arici et al, 1995	89/35	147/70*	14,8\$	25,7	3,9\$	8,1\$

Control group is women with : * tubal factor infertility
@ previous history of but treated endometriosis
& only stage IV endometriosis

allother indication of IVF
\$ statistically significant difference

Laparoskopi operatif merupakan pilihan pertama pada kasus endometriosis ringan sampai sedang, sedangkan pada kasus berat dengan reaksi inflamasi sebaiknya diberikan terapi hormonal dahulu sebelum dilakukan laparoskopi.

Bayi tabung segera dikerjakan pada kasus endometriosis sedang sampai berat setelah sebelumnya dilakukan tindakan operatif.

Arici A (2002) pada Tabel 2 mendapatkan pada hasil *pregnancy rate* pada endometriosis lebih rendah dibandingkan faktor tuba atau *unexplain*. Sedangkan pada Tabel 3 ditampilkan beberapa penelitian yang membandingkan *pregnancy rate* dan *implantation rate* kasus endometriosis.

Faktor *unexplained infertility*

Diperkirakan antara 20–30% pasangan tidak berhasil hamil setelah berupaya mendapatkan kehamilan secara konvensional. Pada umumnya mereka telah melakukan “pemeriksaan dasar infertilitas” sebelumnya seperti analisa sperma, tes ovulasi, tes patensi tuba, dan beberapa pemeriksaan pendukung lainnya seperti antisperm antibodi, tes mukus serviks, adanya perlengketan organ genitalia interna, respons endometrium fase sekresi, endometriosis subklinis, faktor psikologis dan gangguan fase luteal. Namun hasil pemeriksaan di atas tidak menampakkan adanya kelainan yang berarti. Oleh karena itu *unexplained infertility* sulit diartikan secara tepat, namun akan lebih berkenan diartikan sebagai “rendahnya tingkat kesuburan”.^{1,6,7,20}

Kehamilan secara konvensional (spontan) akan menjadi semakin menurun apabila dalam tiga tahun usia perkawinannya belum menghasilkan kehamilan. Hull dkk 1985 mengatakan di samping beberapa faktor seperti di atas ternyata umur istri dan lama infertilitas memegang peranan sangat penting, oleh karena setelah tiga tahun usia perkawinan untuk mengharapkan terjadinya kehamilan spontan semakin menurun yang diperkirakan 1–3% setiap bulan.^{1,7}

Dengan demikian terapi pada *unexplained infertility* tanpa koreksi penyebab infertilitasnya akan menemui kegagalan. Banyak metoda yang dapat dipakai untuk mengelola kasus *unexplained infertility* diantaranya inseminasi, superovulasi dengan obat-obatan oral atau injeksi, kombinasi inseminasi dengan superovulasi dan bayi tabung.^{1,7,20}

Terapi pada *unexplained infertility*

Terapi *clomiphene citrat* (CC)

Biasanya CC dipakai untuk merangsang folikulogenesis yang diharapkan bisa meningkatkan kesuburan pada upaya merangsang terjadinya kehamilan spontan pada

kasus *unexplained infertility*. Fish dkk (1998) menggunakan 100 mg CC dari hari ke 5–9 dan mendapatkan kehamilan spontan pada 10/290 siklus pengobatan (3,4%), sedangkan Glazner dkk (2002) mendapatkan hasil 24/295 (8,1%). Namun penggunaan CC 50 mg tidak memberikan hasil yang optimal, seperti yang ditunjukkan Fuji dkk(2001) yang membandingkan penggunaan CC 50 mg dan 100 mg. Kehamilan didapatkan 4/66 (6,1%) pada penggunaan CC 50 mg dibandingkan 11/51 (21,5%) yang menggunakan CC 100 mg.¹⁴

Terapi inseminasi

Stimulasi ovulasi dipakai klomifen sitrat dan atau gonadotropin. Glazner dkk (1990) mendapatkan kehamilan 3–5% setelah dilakukan 3–4 siklus pengobatan.⁷ Kirby (2002) membandingkan keberhasilan inseminasi dengan sanggama biasa, didapatkan hasil 6/145 siklus inseminasi hamil (4,1%) dan 3/123 siklus sanggama biasa hamil (2,4%).²⁰ Namun apabila telah menjalani inseminasi sampai enam kali belum berhasil hamil sebaiknya ikut bayi tabung.¹

Terapi gonadotropin

Pada penelitian secara random, penggunaan gonadotropin untuk kasus *unexplained* lebih efektif, khususnya bila dikombinasikan dengan inseminasi. Karlson dkk (1999) mendapatkan hasil pada penggunaan gonadotropin/inseminasi hasilnya secara signifikan lebih baik dari CC/inseminasi. Pengamatan 27 peneliti yang mengikutsertakan 2.939 siklus terapi, mendapatkan hasil 8% kehamilan bila hanya menggunakan gonadotropin saja dibandingkan 18% yang menggunakan gonadotropin/inseminasi.²⁰

Terapi bayi tabung

Bayi tabung banyak dianjurkan oleh para klinisi berdasarkan penelitian retrospektif *control trial* atau *uncontrol trial*. Kehamilan rata-rata pada 18 penelitian yang berbeda didapatkan 20,7% pada IVF dan 27% pada GIFT. Penelitian multisenter ESHRE mendapatkan kehamilan per siklus terapi adalah 15,2% pada penggunaan gonadotropin saja, 27,4% pada penggunaan gonadotropin/inseminasi, dan 27% pada fertilisasi *in vitro*.

Pengobatan pada *unexplained infertility* pada umumnya masih rendah keberhasilannya, akan lebih baik melakukan terapi dari yang paling sederhana dahulu sebelum melakukan terapi yang lebih kompleks.

Reserve dan Response ovarium

Reaksi yang ditimbulkan ovarium terhadap stimulasi ovarium dengan GnRH untuk memacu pertumbuhan dan perkembangan folikel berbeda-beda. Pada wanita yang akan mengikuti bayi tabung akan dilakukan evaluasi sebelumnya terhadap *reserve* dan *response*

ovarium untuk memperkirakan seberapa besar kemungkinan mendapatkan kehamilan apabila mengikuti program bayi tabung.

Reserve ovarium adalah kemampuan ovarium untuk menghasilkan folikel dalam jumlah dan kualitas, dengan *reserve* ovarium yang jelek maka keberhasilan kehamilan akan menurun sejalan dengan jumlah dan kualitas oosit yang jelek. Sedangkan *response* ovarium adalah kemampuan ovarium menghasilkan folikel setelah dilakukan stimulasi.^{22,23}

Beberapa tes untuk menilai *reserve* ovarium dan respon ovarium

Tes *reserve* ovarium meliputi *Clomiphene Citrate Challenge Test*:

- konsentrasi FSH pada H3 (normal < 10 mIU/ml)
- *clomiphene citrate* 100 mg mulai H5-9
- pada hari ke-10 dilakukan pemeriksaan FSH (normal < 10 mIU/ml). Pemeriksaan ini dilakukan pada kasus-kasus :
 1. Usia \geq 35 tahun
 2. *Unexplained infertility*
 3. Riwayat pernah dilakukan uni lateral ooforekti
 4. Riwayat respon pada gonadotropin sebelumnya jelek
 5. Perokok
 6. Riwayat endometriosis stadium III/IV (AFS)

Hoffman dkk (1996) melakukan evaluasi terhadap 219 wanita kategori diatas dan mendapatkan bahwa 16% CCCTnya tidak normal, sedang pada perokok didapati tiga kali lebih tinggi untuk mendapatkan penurunan fungsi ovarium.

CCC test pertama kali dilaporkan pemakaiannya oleh Navot (1987), tes ini sangat bagus untuk melakukan evaluasi *reserve* ovarium dan lebih baik dari penghitungan FSH basal oleh karena CCCT tidak terpengaruh oleh variabilitas interna.

Tes respon ovarium (Basal Anthral Folikel) menggunakan ultrasonografi transvaginal untuk menilai jumlah basal anthral folikel yang berdiameter 2-5 mm pada H2/3 dan hasilnya dikelompokkan dalam :

- Hyporespon bila jumlah folikel < 5
- Normorespon bila jumlah folikel 5-15
- Hyperrespon bila jumlah folikel > 15

Dengan mengetahui jumlah BAF maka dapat ditentukan saat yang tepat untuk memulai stimulasi ovarium.

Hyporespon

Terapi bertujuan untuk mengoptimalkan pertumbuhan dan pengambilan folikel, dengan cara menggunakan gonadotropin dosis tinggi. Cara ini cukup efektif untuk meningkatkan sirkulasi gonadotropin endogen sehingga terjadi keseimbangan antar endogen dan eksogen gonadotropin.^{22,23}

Beberapa protokol terapi pada Hyporespon²¹⁻²⁴

1. *Discontinuous Long GnRHa + Gonadotropin*

Menurunkan penekanan GnRHa pada proses steroidogenesis ovarium.

Sama efektifnya dengan pemberian GnRHa *long* protokol untuk mencegah pelepasan LH, sepanjang pemberian hCG masih dalam 10 hari pemberian GnRHa.

Didapatkan 32% rata-rata kehamilan pada hiporespon bila menggunakan gonadotropin dosis tinggi (450 IU).

Protokol:

Kontrasepsi oral dipergunakan tiga minggu sebelum stimulasi dengan GnRHa, yang bertujuan untuk menurunkan kemungkinan mendapatkan formasi kista dan dapat menekan terjadinya efek *flare* selama pemakaian GnRHa. Namun pada beberapa pasien kombinasi ini sangat menekan ovarium. Bila jumlah BAF kecil pemakaian kontrasepsi oral dapat diabaikan dan GnRHa saja yang dipakai.

Monitor perkembangan folikel dan E2 setiap 2-3 hari mulai hari keempat stimulasi.

Pemberian gonadotropin diatur sesuai dengan perkembangan folikel dan konsentrasi estradiol. hCG diberikan dengan dosis 5.000-10.000 IU apabila ada 4 atau lebih folikel yang berdiameter \geq 18mm.

2. *Gonadotropin dan GnRH antagonis*

Ada beberapa keuntungan yang didapat dari kombinasi ini oleh karena tidak ada penekanan pada perkembangan awal folikel (rekrutmen folikel) dan steroidogenesis ovarium. GnRH antagonis memberikan penekanan pada pelepasan LH lebih baik.

Protokol:

Diberikan kontrasepsi oral mulai H3 pada siklus haid sebelumnya, Recombinan FSH atau HMG 300-450 IU diberikan mulai H3 siklus berikutnya.

Cetrorelix 3 mg (dosis tunggal) diberikan pada saat diameter folikel $> / =$ 14 mm, apabila setelah 96 jam belum terpenuhi syarat pemberian hCG, dapat ditambahkan cetrorelix 0,25 mg perhari.

Pemberian hCG 5.000-10.000 IU apabila diameter folikel 18-20 mm.

3. *GnRHa flare dan Gonadotropin*

Kombinasi ini memberikan keuntungan dapat menyeimbangkan endogen dan eksogen gonadotropin pada saat stimulasi ovarium.

Pada metode ini dapat dipakai *ultra short* dengan pemberian GnRHa mulai H2-5, sedangkan *short protocol* dengan GnRHa mulai pada H2 dilanjutkan bersama-sama dengan gonadotropin sampai saat pemberian hCG. Pada keduanya tidak dijumpai efek samping.

Ultra short menyebabkan terjadinya penekanan LH sehingga menurunkan sekresi estradiol sedang pada protokol pendek dapat mengakibatkan pelepasan LH lebih awal dan peningkatan produksi androgen ovarium.

Protokol:

Kontrasepsi oral diberikan pada siklus sebelumnya. Evaluasi dasar dengan TVUS (*trans vaginal ultrasonografi*) mulai H12.

Leuprolid acetat diberikan 0,25–1,0 mg subcutan pada siklus H2 diteruskan sampai pemberian hCG.

Rec FSH/HMR 300–450 IU mulai H3.

Monitor dengan TVUS dan konsentrasi E2 setiap 2–3 hari, dimulai H4.

Dosis gonadotropin diatur sesuai dengan kenaikan E2 dan pertumbuhan folikel.

Pemberian hCG 5.000–10.000 apabila ≥ 4 atau lebih folikel berdiameter ≥ 18 mm.

4. *Microdose GnRHa flare dan Gonadotropin*

Banyak digunakan pada hiporespon, menggunakan leuprolide asetat 50 mgr subcutan dikombinasi dengan gonadotropin, yang akan melepas FSH endogen tanpa menaikkan LH dan testosteron.

Protokol:

Kontrasepsi oral sebelum siklus terapi dimulai.

Evaluasi TVUS dimulai H1–2.

Pada H2 mulai diberikan leuprolide 50 mcg dua kali sehari.

Start recombunan FSH/hMG 300–450 IU pada H3.

Monitor dengan TVUS dan E2 tiap 2–3 hari, dimulai pada hari 4 stimulasi mengatur pemberian gonadotropin untuk mempertahankan perkembangan folikel dan kenaikan konsentrasi E2.

Pemberian HCH 5.000–10.000 U apabila ≥ 4 folikel berdiameter 18mm.

5. *Clomiphen citrat (CC) dan Gonadotropin*

Merupakan kombinasi tertua dalam pengelolaan reproduksi buatan. Menggunakan kombinasi endogen gonadotropin dan eksogen gonadotropin. CC merangsang secara tidak langsung endogen gonadotropin dengan mempertahankan dengan kuat ikatan reseptor estrogen di hipotalamus, dan membuat pengaruh balik seolah-olah konsentrasi estrogen rendah.

Hipotalamus mengeluarkan sejumlah GnRH yang menyebabkan kenaikan sekresi gonadotropin.

Pengaruh jelek CC pada endometrium berupa penipisan endometrium sehingga kemampuan menempel embrio pada endometrium rendah. Angka penghentian terapi sampai dengan 25%–30% karena terjadi pelepasan LH.

Protokol:

Berikan CC 100 mg mulai H3–7.

Recombunan FSH/HMG 375 IU mulai pada hari H5.

Pada H4 pemberian gonadotropin dengan melakukan monitor dengan TVUS, E2 dan LH dan diulangi setiap 2–3 hari.

Dosis gonadotropin disesuaikan secara individual.

Pemberian hCG bila ≥ 4 folikel berdiameter ≥ 18 mm.

Hiperespon

Wanita dengan hiperespon menampakkan beberapa kemungkinan yaitu respon yang cukup sampai hiperespon. Pada umumnya termasuk dalam WHO group II anovulasi yang ditandai dengan dengan kenaikan estrogen endogen dan peningkatan ratio FSH : LH ($> 2,5$). Banyak diantaranya adalah PCOS yang ditandai dengan adanya insulin resisten, sehingga terjadi hiperinsulinemia yang mengakibatkan hiperandrogenemia ovarium. Keadaan ini membahayakan reseptor insulin di teka ovarium. Pasien ini sangat berisiko terjadinya gangguan implantasi dan abortus. Yang paling mengkhawatirkan adalah terjadinya hiperstimulasi ovarium tingkat berat.

Tujuan pengobatan:

- Meningkatkan konsentrasi FSH pada fase folikuler
- Menurunkan konsentrasi LH pada fase folikuler
- Menurunkan insulin dan androgen darah
- Mengurangi kemungkinan kenaikan estradiol yang sangat tinggi
- Menaikkan jumlah folikel matur secara bersamaan
- Menurunkan kemungkinan terjadinya hiperstimulasi ovarium

Protokol:

1. Metformin

Mekanisme kerja:

- Menurunkan konsentrasi gula darah dengan :
 - meningkatkan penyerapan glukosa di intestinal
 - meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan perifer
 - merangsang pembuangan glukosa oleh insulin
- Meningkatkan sensitifitas insulin pada tingkat reseptor

Akibat kerja:

- Secara tidak langsung menurunkan sirkulasi insulin darah
- Menurunkan aktivitas *cytochrome P-450c 17 alpha*
- Menurunkan kandungan androgen dan estrogen cepat.
- Menaikkan IGFBP-1, dan menekan IGF-1 (*insulin like growth factor*)
- Menaikkan SHBG (*sex hormon*)
- Metformin dapat digunakan sebagai pengobatan awal dan sebagai ajuvan berbagai protokol pengobatan khususnya PCOS

2. Stimulasi ovarium

Dapat menggunakan protokol Gonadotropin

dikombinasikan dengan GnRHa atau GnRH Antagonis.

3. Leuprolide acetat dapat diberikan untuk membantu GnRH untuk menaikkan rangsangan hCG membantu pematangan oosit.
4. Simpan beku embrio dan melakukan tandur alih pada siklus berikut tanpa stimulasi.

Beberapa cara stimulasi pada Hiperespon ovarium:

1. Gonadotropin + GnRH antagonis

Protokol:

- Gonadotropin diberikan mulai H 2 dengan dosis kecil (100IU 150 IU)
- GnRH antagonis (*cetrorelix*) dosis tunggal 3 mg diberikan pada saat diameter folikel dominan ≥ 14 mm, namun bila setelah 96 jam belum ada tanda untuk dilakukan pengambilan oosit maka dapat diberikan tambahan 0,25 mg, atau dengan *multiple dose* yaitu 0,25 mg diberikan mulai H 6–8 tiap hari sampai ukuran folikel terbanyak sudah ≥ 18 mm.
- GnRH antagonis tidak menekan fase folikuler sejak awal sehingga proses steroidogenesis dan rekrutmen folikel tidak terganggu, menahan pelepasan LH lebih baik, mengurangi hari pemakaian gonadotropin dan dapat mencegah hiperstimulasi.
- hCG diberikan dengan dosis 5.000–10.000 IU atau leuprolide asetat 1 mg pada 34 jam sebelum dilakukan pengambilan sel oosit atau dengan leuprolide asetat 0,5 mg subkutan 18 jam sebelum pengambilan oosit.

Coasting akan lebih sering dijumpai bila menggunakan GnRH analog. Dapat dikerjakan apabila setelah diberikan stimulasi ovarium terjadi kenaikan konsentrasi estradiol (E2) ≥ 3.000 pg/ml sebelum waktu pemberian hCG. Gonadotropin diberhentikan 1–3 hari secara total, sementara GnRHa terus diberikan. Apabila waktu *coasting* konsentrasi E2 > 4.000 pg/ml maka pengaruh *coasting* tidak ada.

2. Kontrasepsi oral + Long GnRHa + rFSH step down

Penggunaan kontrasepsi oral untuk menekan gonadotropin endogen terutama LH rFSH *step down* diperlukan untuk rekrutmen awal folikel agar dapat mendapat jumlah folikel yang optimal, tindakan ini dilakukan secara individual.

Protokol:

Kontrasepsi oral digunakan pada siklus sebelumnya Pada H 15 setelah minum kontrasepsi oral, leuprolide acetat diberikan 0,5 mg empat kali sehari.

Monitor dengan TVUS pada siklus H1–3.

Pada siklus hari ke 3, dosis leuprolide asetat diturunkan ke 0,25 mg dan rhFSH mulai diberikan dengan dosis 150 225 IU/tiap hari.

3. Kontrasepsi oral + Long GnRH + rFSH

Protokol:

Kontrasepsi oral diberikan pada siklus sebelumnya Stimulasi dengan gonadotropin mulai pada H4 Monitor dengan TVUS dan E2 setiap 2–3 hari Dosis diturunkan sampai 37,5–75 IU apabila 4 folikel sudah berdiameter ≥ 12 mm Pemberian hCG 5.000 IU bila paling sedikit ada 4 folikel berdiameter > 18 mm

4. Kontrasepsi oral + rFSH + GnRH antagonis

Cara ini merupakan cara terbaru terutama untuk kasus-kasus sulit.

Penggunaan kontrasepsi oral untuk menekan gonadotropin endogen, terutama LH.

Dapat mengurangi pemakaian obat (rFSH), menurunkan hiperstimulasi.

Protokol:

Kontrasepsi oral dipergunakan mulai H 3, seterusnya pada 5 hari sebelum stimulasi Gonadotropin diberikan tidak teratur. rFSH atau hMG dengan dosis 150–225 IU diberikan mulai H3 dan diatur sesuai dengan respon folikel

SIMPULAN

Diperlukan seleksi yang terarah untuk melakukan bayi tabung agar didapatkan hasil yang optimal, karena program ini memerlukan biaya yang tinggi dengan tingkat keberhasilan relatif belum memuaskan dan memerlukan waktu persiapan dan pelaksanaan yang cukup lama.

Beberapa kriteria seleksi telah ditetapkan namun ada beberapa yang cukup penting untuk diketahui agar supaya pelayanan yang diberikan pada pasutri tidak menjadi lebih panjang dan melelahkan. Oleh karena itu diperlukan kearifan dalam mengelola pasutri yang mengalami masalah infertilitas karena harus diingat bahwa keberhasilan kehamilan sangat ditentukan oleh umur wanita, dengan demikian pada umur wanita ≥ 35 tahun dengan masalah infertilitas dan telah mendapatkan terapi yang memadai sebelumnya tetapi belum berhasil hamil, akan sangat bijaksana kalau segera merujuk pada klinik infertilitas yang mempunyai pelayanan bayi tabung, sedangkan pada wanita dengan usia 40 tahun harus lebih agresif lagi dalam mengelola status fertilitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cheung LP. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. HKMJ. 2000; 6; 2; 177-183.
2. Chalil DJ, Wardle PG. Clinical review: Management of infertility. BMJ. 2002; 325; 28-32.
3. da Motta ELA and Serafini P. The treatment of infertility and its historical context. Edward R and Risquez F: Modern Assisted Conception. Reproductive Health Care Ltd, United Kingdom 2003; 8-20.
4. Guzick DS. When infertility can't be Explained. Journal of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology Jan/Feb 2001; 41-46.
5. Wesson N. Alternative Infertility treatment. Vermilion, London 2006, ed.3.
6. Yan I et al. Patients selection for invitro fertilisation. Gardner Text Book IVF, 2010, ed.6.
7. Hull M.G.R. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. Human Reproduction 1998; 7; 6; 785-796.
8. Montoya JM. Diagnostics in assisted human reproductions. Edward R and Risquez F: Modern Assisted Conception. Reproductive Health Care Ltd. United Kingdom 2003; 35-47.
9. A Practice Committee Report (a committee opinion). Salpingectomy for Hydrosalpinx prior to IVF. ASRM, July, 2001.
10. Barmat LI et al. The effect of hydrosalping on IVF-ET outcome (clinical assisted reproduction). Journal of Assisted Reproduction and Genetics 1999; 16; 7; 1-5.
11. Macklon NS, Pieter M HEP, Fauser B CJM. Indication for IVF treatment: from diagnosis to prognosis. Gardner DK et al: A text book of Assisted reproductive Techniques, Laboratory and Clinical Perspective. Martin Dunitz. Ltd, London; 394-440.
12. Johnson NP, Mark W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation (*cochrane review*). The Cochrane Library, Oxford, Issue 1, 2003; 1-2.
13. Arici A et al. The effect of endometriosis on implantation: result from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril 1996; 65; 3; 603-607.
14. Olive DL and Pritts EA. Treatment of endometriosis. (review article). N Engl J Med 2002; 345; 4; 266-274.
15. The Beach Center for Infertility, Endocrinology and IVF-Endometriosis Endometriosis, <http://www.beachcenter.com/surgical/endometriosis.shtml>.
16. Tanahatoo SJ, Hompes P.G.A and Lambalk CB. Investigation of the infertility couple. Human Reproduction 2003; 18; 1; 8-11.
17. Gulekli B, Buckett WM and Tan SL. Stages of Endometriosis: Does It Affect Success. <http://www.beachcenter.com/surgical/endometriosis.shtml> of Endometriosis Does It Affect the Success of IVF?
18. The role of MAP (medical assisted procreation) in the treatment of endometriosis related infertility. <http://www.beachcenter.com/surgical/endometriosis.shtml>; 1-10.
19. The Sher Institute of Reproductive Medicine. Sample treatment plan mild endometriosis. The Endometriosis Center 2002; 1-3
20. A Practice Committee Report (an educational bulletin). Effectiveness and treatment for Unexplained Infertility. ASRM, September, 2000.
21. Klein J and Sauer WV. Assessing fertility in women of advanced reproductive age. Am J Obstet Gynecol, September 2001; 759-770.
22. Scott RT and Hoffman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. Fertil Steril 1993; 63; 1; 1-11.
23. Maclin VM. The Balancing Act: Treating Hyper and Hypo Responders. Heartland Center for Reproductive Medicine. Omaha, Nebraska 2001; 1-50.
24. Templeton A, Cooke I and O'Brien PMS. Evidence-based Fertility Treatment. RCOG Press. London; 2006; 397-403.