



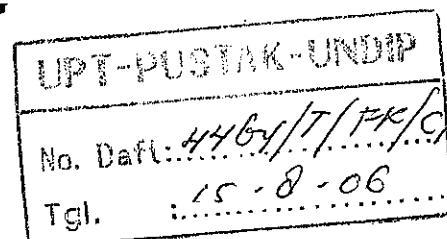
**KEBERHASILAN PROGRAM FERTILISASI IN VITRO  
DI KLINIK INFERTILITAS FK UNDIP- RS Dr KARIADI  
DAN RS TELOGOREJO SEMARANG**

**GIRI RESPATI**

**TESIS**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG**

**2005**



## HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : KEBERHASILAN PROGRAM FERTILISASI IN  
VITRO DI KLINIK INFERTILITAS FK UNDIP –  
RS Dr KARIADI DAN RS TELOGOREJO  
SEMARANG

Ruang Lingkup : Obstetri Ginekologi

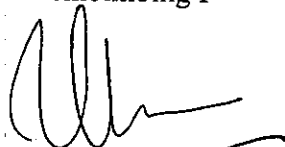
Pelaksana Penelitian : dr Giri Respati

NIP : 140 354 249

Pembimbing : Prof. dr. Untung Praptohardjo, SpOG (K)  
dr. Syarief Thaufik SpOG

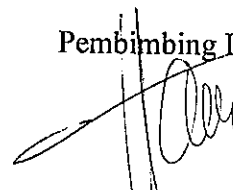
Agustus 2005

Pembimbing I



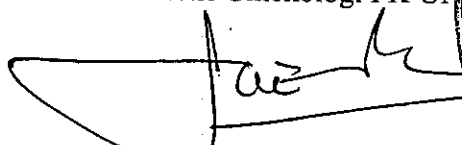
Prof. dr. Untung Praptohardjo, SpOG(K)  
NIP. 130 219 414

Pembimbing II

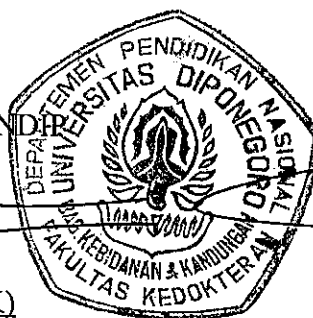


dr. Syarief Thaufik SpOG  
NIP. 140 255 451

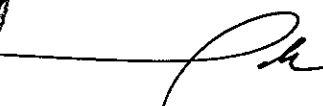
Ketua Bagian /SMF  
Obstetri Ginekologi FK UNDIP



dr. Suharsono, SpOG(K)  
NIP. 130 354 875



Ketua Program Studi PPDS I  
Obstetri Ginekologi FKUNDIP



dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)  
NIP. 140 067 785

---

Judul Tesis : KEBERHASILAN PROGRAM FERTILISASI IN  
VITRO DI KLINIK INFERTILITAS FK UNDIP –  
RS Dr KARIADI DAN RS TELOGOREJO  
SEMARANG

Pelaksana Penelitian : dr Giri Respati

Konsultan bahasa Indonesia : H. Nur Fawzan Ahmad, S.S

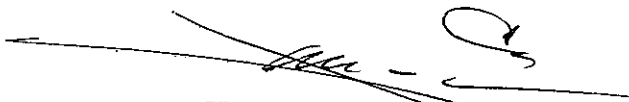
NIP : 132 231 142

Jabatan : Dosen / staf pengajar Bahasa Indonesia  
Jurusan Sastra Indonesia Fakultas Sastra  
Universitas Diponegoro Semarang

---

9 Agustus 2005

Telah diperiksa dan dikoreksi,



H. Nur Fawzan Ahmad, S.S  
NIP 132 231 142

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Keberhasilan Program Fertilisasi In Vitro di Klinik Infertilitas FK UNDIP- RS Dr Kariadi dan RS Telogorejo Semarang”. Penelitian ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang. Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. dr. Suharsono, SpOG(K) sebagai Ketua Bagian / SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP RS Dr. Kariadi yang telah membimbing penyelesaian tesis ini.
2. dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri Ginekologi FK UNDIP RS Dr. Kariadi yang mendukung penyelesaian tesis ini.
3. Prof. dr. Untung Praptohardjo, SpOG(K) selaku Pembimbing I tesis yang dengan sabar dan tekun membimbing penulis.
4. dr. Syarief Thaufik, SpOG selaku Pembimbing II tesis yang dengan sabar mendorong penulis menyelesaikan tesis ini.
5. Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG(K) yang membimbing penulis dalam penyusunan tesis ini.
6. dr. Fadjar Siswanto, SpOG(K) yang membantu mengarahkan penulis.
7. dr. Hary Tjahjanto, SpOG yang membantu membimbing dalam penulisan, dan analisis statistik.
8. Seluruh guru besar dan staf pengajar di bagian / SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP RS Dr Kariadi yang telah sabar mendidik penulis.
9. dr. Onang Dwi Pudjonarko, MKes yang membantu dalam pengolahan data statistik.
10. H. Nur Fawzan Ahmad, S.S selaku staf pengajar Fakultas Sastra Indonesia UNDIP yang membantu dalam perbaikan dan koreksi tata bahasa Indonesia.
11. Istri tercinta dr. RA. Sri Hardini dan anak kami Esa Gabriel Pratama yang selalu mendorong dan memberi semangat dalam studi.
12. Orang tua tercinta papa dan mama, dr. G. Soegeng, SpOG dan Angela; serta Bapak Winarso dan Ibu RA. Soemartijah yang telah membesarkan dan mendidik kami dengan penuh kasih sayang.
13. Segenap sejawat residen, bidan, perawat, karyawan karyawan RS Dr Kariadi atas kerjasamanya selama ini.
14. Pasien-pasien rumah sakit yang bersedia diperiksa dan dirawat oleh kami.

Tulisan yang kami buat ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu sumbangan, saran dan kritik yang membuat tulisan ini menjadi lebih baik akan kami terima dengan senang hati.

Semarang, Agustus 2005

Giri Respati

## ABSTRAK

**Tujuan :** Untuk melihat keberhasilan program fertilisasi in vitro dalam penanganan program infertilitas di klinik infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang.

**Bahan dan Cara kerja :** Rancangan penelitian ini merupakan suatu penelitian potong lintang (*cross sectional study*) retrospektif. Penelitian dilakukan di Klinik Bersama Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Rumah Sakit Dr. Kariadi dan Rumah Sakit Telogorejo Semarang. Sebanyak 28 pasangan suami istri infertil menjalani 31 siklus fertilisasi in vitro. Dilakukan pemeriksaan umur ibu, berat badan, tinggi badan, indeks massa tubuh, jenis induksi, jenis infertilitas, lama infertilitas, penyebab infertilitas, jumlah dan kualitas embrio. Semua data dikumpulkan, ditabulasi, dan dilakukan analisis statistik dengan uji *chi-square*. Ditentukan tingkat kemaknaan statistik  $p < 0,05$ .

**Hasil :** Didapatkan hasil kehamilan positif pada 12 siklus dari keseluruhan 31 siklus (8,7%). Keberhasilan kehamilan paling tinggi pada kelompok umur 25-29 tahun (9,7%), indeks massa tubuh sedang (29%), lama infertilitas  $>5$  tahun (22,6%), faktor suami sebagai penyebab infertilitas (12,9%), jumlah embrio 1-2 (35,5%), kualitas embrio I-II (32,3%). Hasil uji *Chi-Square* memperlihatkan hubungan bermakna antara derajat kualitas embrio dengan keberhasilan kehamilan ( $p=0,004$ ). Kualitas embrio derajat I-II keberhasilan kehamilannya lebih tinggi dari derajat III-IV .

**Simpulan :** Beberapa faktor mempengaruhi keberhasilan kehamilan program fertilisasi invitro, hubungan bermakna hanya didapatkan pada faktor kualitas embrio. Makin baik kualitas embrio makin tinggi keberhasilan kehamilan.

**Kata kunci :** Infertilitas, Fertilisasi In Vitro, Derajat kualitas embrio.

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
KATA PENGANTAR .....	iv
ABSTRAK .....	v
DAFTAR ISI .....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB 1. : PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar belakang masalah .....	1
1.2 Permasalahan penelitian .....	3
1.3 Keaslian penelitian .....	3
1.4 Tujuan penelitian .....	4
1.5 Manfaat penelitian .....	4
BAB 2. : TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Definisi .....	5
2.2 Persyaratan fertilitas.....	6
2.3 Faktor yang mempengaruhi .....	7
2.4 Faktor penyebab .....	9
2.5 Indikasi .....	11
2.6 Seleksi pasien .....	14
2.7 Tahapan fiv .....	17
2.8 Kerangka teori .....	30
2.9 Kerangka konsep . .....	31
BAB 3. : METODE PENELITIAN.....	32
3.1 Tempat penelitian .....	32
3.2 Rancangan penelitian .....	32
3.3 Waktu penelitian .....	32
3.4 Subjek penelitian .....	32
3.5 Besar sampel .....	32

3.6 Metode pengambilan sampel.....	33
3.7 Variabel penelitian .....	33
3.8 Syarat penerimaan dan penolakan sampel.....	33
3.9 Analisis Data .....	34
3.10 Etika penelitian .....	34
3.11 Definisi operasional .....	35
3.12 Alur penelitian .....	37
<b>BAB 4. : HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Penelitian .....	38
4.2 Pembahasan.....	46
<b>BAB 5. : SIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>51</b>
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>52</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>56</b>

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Induksi ovulasi .....	21
Gambar 2. Embrio grade 1.....	25
Gambar 3. Embrio grade 2.....	26
Gambar 4. Embrio grade 3.....	26
Gambar 5. Embrio grade 4 .....	26
Gambar 6. Embrio grade 1.....	28
Gambar 7. Embrio grade 2.....	28
Gambar 8. Embrio grade 3.....	29
Gambar 9. Embrio grade 4.....	29



## **BAB 1.**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar belakang masalah**

Setiap pasangan suami istri pada umumnya selalu mendambakan anak sebagai salah satu penunjang kebahagiaan rumah tangga. Pasangan suami istri (pasutri) yang belum berhasil mendapatkan anak akan berusaha mendapatkannya demi mewujudkan keluarga bahagia dan sejahtera. Namun harapan itu tidak semua dapat terpenuhi karena adanya beberapa permasalahan antara lain sulit hamil. Masalah yang dikenal sebagai infertilitas ini memang menjadi masalah serius pasangan suami istri. Oleh karena itulah pasangan suami istri yang kesulitan untuk hamil harus mendapat perhatian dalam pelayanan medis demi kesejahteraan keluarganya<sup>1,2</sup>.

Angka infertilitas pasangan suami-istri usia produktif di Indonesia terdapat sebesar 12 - 15%<sup>1,4</sup>. Persentase jumlah pasangan infertil di Indonesia bila diperhitungkan dari banyaknya wanita yang pernah kawin dan tidak mempunyai anak yang hidup yang berada di desa dan di kota kira-kira sama. Penelitian-penelitian sebelumnya juga menunjukkan jumlah pasangan suami istri di Indonesia yang infertil terdapat sekitar 10-15%<sup>5</sup>.

Pada tahun 1995 dilaporkan sebanyak 15% pasangan suami istri infertil di RS. Dr. Kariadi. Sementara itu pada tahun yang sama WHO melaporkan terdapat sekitar 8% pasangan suami istri di dunia mengalami masalah infertilitas selama reproduksinya<sup>3,4</sup>. Penyebab infertilitas bisa berasal dari pihak istri maupun suami,

atau keduanya. Infertilitas harus dikelola dalam satu kesatuan pasangan, karena keberhasilan kehamilan tidak dapat diandalkan hanya pada satu pihak saja. Penyebab infertilitas ada yang dengan mudah dapat dijelaskan tetapi ada pula yang belum ataupun tidak dapat dijelaskan, meskipun kini telah tersedia cara-cara diagnostik yang canggih dan teknik pengobatan yang maju<sup>6-10</sup>.

Perkembangan dunia kedokteran dengan adanya teknologi fertilisasi in vitro atau bayi tabung telah memberikan harapan pada pasangan suami istri infertil untuk dapat memiliki keturunan. Fertilisasi in vitro merupakan prosedur bantuan reproduksi yang digunakan secara luas di dunia. Dalam pengertian sederhana, fertilisasi in vitro adalah upaya mengambil sel telur dari ovarium kemudian disatukan dengan sel sperma di laboratorium menjadi embrio. Embrio itu lalu ditempatkan kembali ke dalam rahim untuk implantasi dan kehamilan. Pada saat pemindahan kembali embrio keadaan lingkungan rahim, kualitas dan jumlah embrio mempengaruhi implantasi dan kehamilan tersebut<sup>11-14</sup>. Penelitian-penelitian dilakukan untuk mendapatkan angka kehamilan yang tinggi berdasarkan keadaan lingkungan rahim, kualitas dan jumlah embrio tertentu. Kualitas dan jumlah embrio dinilai secara langsung berdasarkan morfologi. Keberhasilan pertama kali cara fertilisasi in vitro ini ditandai dengan lahirnya bayi tabung pada bulan Juli 1978<sup>2,4,6</sup>.

Meskipun penanganan infertilitas melalui bayi tabung di negara maju sudah dilakukan selama dua dekade, akan tetapi di Indonesia upaya ini masih relatif baru. Tim infertilitas FK Undip - RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo di Semarang telah memulai kembali program penanganan infertilitas melalui bayi tabung sejak tahun

2000 setelah sempat terhenti untuk beberapa saat. Tim infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo telah melakukan pelayanan terhadap kasus infertilitas selama ini berupa fertilisasi in vitro. Keberhasilan dan kemajuan tim infertilitas dalam program fertilisasi in vitro dinilai dari kehamilan yang terjadi.

### 1.2 Permasalahan penelitian

1. Apakah kualitas embrio mempengaruhi keberhasilan program fertilisasi in vitro di klinik infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang ?
2. Apakah jumlah embrio mempengaruhi keberhasilan program fertilisasi in vitro di klinik infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang ?

### 1.3 Keaslian penelitian

Penelitian mengenai hasil keluaran program fertilisasi in vitro telah banyak dilakukan di Indonesia dan di luar negeri. Penelitian di luar negeri telah banyak dilakukan misalnya penelitian di San Diego California tahun 1983 mengenai keberhasilan program fertilisasi in vitro mulai dari pemindahan embrio sampai persalinan sebesar 20%<sup>6</sup>. Klinik Bourn Hall di Inggris (klinik bayi tabung pertama) angka kehamilan program fertilisasi in vitro dari tahun 1991 – 1994 sebesar 26%<sup>7</sup>. Unit Infertilitas dan Fertilisasi In Vitro Unit Melati RSAB Harapan Kita Jakarta angka kehamilan per pemindahan embrio pada tahun 1987 – 1995 sebesar 23%<sup>2</sup>. Sementara itu Klinik Infertilitas Permata Hati RS Dr. Sardjito Jogjakarta menunjukkan angka kehamilan per pemindahan embrio pada tahun 1998 sebesar 0%, tahun 1999 40%, sedangkan tahun 2000 mencapai 45%<sup>4</sup>. Tahun 1987 di Surabaya

dilakukan evaluasi terhadap kasus infertilitas untuk mencari penyebab infertil dengan hasil terbanyak adalah faktor tuba. Sebelumnya, yaitu tahun 1980 di Jakarta juga pernah dilakukan penelitian klinik pasangan infertil juga untuk mencari faktor penyebab infertilitas dengan hasil terbanyak juga faktor dari istri<sup>5</sup>.

Tahun 1997 di RS Dr. Kariadi telah dilakukan penelitian tentang faktor penyebab infertilitas dan keberhasilan pengelolaannya dengan hasil penyebab infertilitas terbanyak adalah faktor sperma diikuti faktor tuba. Angka kehamilan secara umum 16,1%<sup>3</sup>. Selanjutnya pada tahun 2003 telah dilakukan penelitian tentang program fertilisasi in vitro di RS Dr. Kariadi dengan hasil faktor tuba terbanyak diikuti faktor suami. Angka kehamilan per pemindahan embrio sebesar 38,1%<sup>4</sup>.

#### **1.4 Tujuan penelitian**

Untuk melihat keberhasilan program fertilisasi in vitro dalam penanganan program infertilitas di klinik infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang.

#### **1.5 Manfaat penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran keberhasilan program fertilisasi in vitro di klinik infertilitas FK Undip-RS Dr. Kariadi dan RS. Telogorejo Semarang sehingga dapat dipergunakan sebagai bahan pertimbangan dalam program fertilisasi in vitro. Kegunaan lain adalah sebagai data dasar untuk penelitian-penelitian selanjutnya yang berhubungan dengan program fertilisasi in vitro.

## **BAB 2.**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

Kehamilan merupakan hasil dari pertemuan sel sperma dan sel telur (konsepsi) yang kemudian berkembang menjadi janin. Konsepsi terjadi dengan syarat harus ada sel telur dan sel sperma yang matang dan harus melakukan “perjalanan” melalui beberapa organ reproduksi yang sehat. Permasalahan terjadi jika salah satu atau kedua alat reproduksi pria maupun wanita itu mengalami gangguan, kalau yang terjadi demikian maka konsepsi sulit terjadi. Oleh karena itu pemeriksaan pada pasangan infertil harus dilakukan secara bersamaan dan satu kesatuan.

#### **2.1 Definisi**

Fertilitas adalah fungsi satu pasangan yang sanggup untuk menjadi hamil dan melahirkan anak hidup<sup>3,8,9</sup>.

Infertilitas primer adalah pasangan suami istri tidak pernah hamil meskipun bersanggama teratur (2-3 kali seminggu) selama 1 tahun tanpa proteksi<sup>6-9</sup>.

Infertilitas sekunder adalah pasangan suami istri pernah hamil tetapi kemudian tidak mampu untuk hamil lagi meskipun bersanggama teratur selama 1 tahun tanpa proteksi<sup>6-9</sup>.

Fertilisasi in vitro adalah salah satu cara untuk mendapatkan keturunan dengan cara menempatkan kembali hasil konsepsi yang dipertemukan di luar tubuh ibu ke dalam rongga rahim<sup>6-9</sup>.

## 2.2 Persyaratan fertilitas

Untuk dapat menghasilkan anak pasangan suami istri harus fertil<sup>10-16</sup>.

### 2.2.1 Syarat pada pria:

- mempunyai testis, sekurang-kurangnya satu, mampu menghasilkan sperma “normal” dengan jumlah cukup untuk membuahi sel telur.
- mempunyai sistem saluran ( epididimis dan vas deferens) paten sekurang-kurangnya salah satu sisinya agar dapat membawa sperma ke penis.
- mampu mempertahankan ereksi.
- mampu mencapai ejakulasi agar sperma dapat dimasukkan ke vagina.

### 2.2.2 Syarat pada wanita :

- mempunyai sistem neuroendokrin hipotalamus dan hipofisis anterior dan ovarium yang mampu menghasilkan telur (ovulasi) secara teratur ( setiap empat sampai enam minggu ).
- mempunyai tuba Fallopii ( sekurang-kurangnya satu ) yang secara normal berfungsi dan terbuka ) untuk menghantar telur dan sperma.
- mempunyai uterus yang mampu mengembangkan dan mempertahankan telur yang sudah dibuahi (embrio) sehingga mencapai maturitas ( hingga mencapai 38 minggu dihitung dari haid terakhir ).
- mempunyai genitalia eksterna ( introitus vagina, serviks ) yang mampu menerima sperma selama sanggama.

- mempunyai produksi hormon seks yang mencukupi ( estrogen dan progesteron ) dari ovarium untuk mempertahankan kehamilan sehingga plasenta mengambil alih fungsi tersebut.

## **2.3 Faktor yang mempengaruhi kemampuan reproduksi**

### **2.3.1 Umur istri**

Beberapa peneliti menyimpulkan bahwa efek dari umur istri saja tidaklah terlalu berpengaruh terhadap keberhasilan kehamilan. Setidak-tidaknya sampai umur 30-an akhir selain itu wanita yang berusia lebih tua mungkin memerlukan waktu lebih lama untuk menjadi hamil. Persoalan umur istri menjadi lebih pelik karena disertai oleh faktor lain misalnya frekuensi sanggama dan umur suami. Efek kumulatif dari problem medis dan ginekologis benar-benar mengganggu fertilitas, terutama setelah istri mencapai umur 30-an akhir dan sesudahnya<sup>17-19</sup>.

### **2.3.2 Umur suami**

Umur suami mempunyai efek yang bermakna pada frekuensi sanggama yang berhubungan langsung dengan kesempatan menjadi hamil, tetapi sebaliknya umur suami tampaknya hanya berpengaruh sedikit sekali pada kemampuan reproduksi kecuali pada umur lanjut (> 60 tahun)<sup>5,20</sup>.

### **2.3.3 Frekuensi sanggama**

Penelitian di RSAB Harapan Kita Jakarta pada tahun 1994 menemukan bahwa frekuensi sanggama yang rendah merupakan sebab yang umum dari infertilitas. Tabel dibawah menunjukkan adanya hubungan positif yang pasti antara

frekuensi sanggama dan angka kehamilan, namun data-data tersebut tidak disertai variabel umur maupun variabel lainnya<sup>5</sup>.

**Tabel 1. Frekuensi sanggama dan probabilitas kehamilan dalam waktu 6 bulan<sup>5</sup>**

Frekuensi sanggama	% kehamilan dalam waktu 6 bulan
< 1 per minggu	17
1 per minggu	32
2 per minggu	46
3 per minggu	51

Meskipun jumlah spermatozoa mungkin sedikit menurun pada frekuensi sanggama 1x per hari atau 1x selang sehari namun motilitas dan banyaknya spermatozoa pada suami yang normal sudah mencukupi untuk bisa menghamili istrinya.

#### 2.3.4 Waktu / saat sanggama

Waktu sanggama yang tidak tepat akan mempengaruhi keberhasilan kehamilan. Sanggama pra-ovulasi merupakan kunci utama untuk memperbesar kemungkinan timbulnya kehamilan. Spermatozoa dapat hidup sampai 72 jam atau lebih di dalam traktus genitalis wanita sambil menunggu ovum untuk siap dibuahi. Ovum mempunyai umur lebih pendek bila tidak dibuahi dalam waktu 12 jam<sup>21-23</sup>.



## **2.4 Faktor penyebab terjadinya infertilitas**

### **2.4.1 Faktor suami**

Faktor yang terpenting penyebab infertilitas dari suami adalah hasil analisis sperma. Faktor sperma ini berkisar 40 - 60% dari keseluruhan kasus infertilitas. Analisis sperma merupakan pemeriksaan infertilitas yang mudah, murah dan aman tetapi memberikan informasi sangat penting dan esensial. Hasil pemeriksaan sperma mungkin sudah dapat menentukan arah penatalaksanaan selanjutnya pada awal kunjungan. Perlu diperhatikan bahwa hasil analisis sperma ini sangat bervariasi dari waktu ke waktu pada individu yang sama. Analisis sperma yang kurang baik sebaiknya diperiksa 2-3 kali dengan interval pemeriksaan 3-4 minggu<sup>14,15,24-26</sup>.

### **2.4.2 Faktor istri**

- **Usia istri**

Usia istri memegang peranan penting penyebab infertilitas. Semakin muda usia wanita maka semakin besar peluangnya untuk mendapat keturunan.

- **Liang sanggama dan mulut rahim**

Wanita dengan kelainan bawaan atau dapatan pada liang sanggama atau mulut rahim sulit diharapkan terjadinya konsepsi. Sering didapatkan sinekia, polip dan kerusakan endoserviks pada mulut rahim. Disamping itu infeksi yang menahun dapat mengakibatkan reaksi imun yang mengganggu. Sumbatan psikogen dapat terjadi seperti vaginismus atau dispareuni. Disini perlu dilakukan pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan inspekulo, uji pasca sanggama, uji lendir serviks,

pemeriksaan dalam, pemeriksaan mikroskopis cairan vagina dan biakan bila perlu<sup>16,27</sup>.

- Rahim

Biasanya didapatkan sinekia, endometritis, mioma dan cacat bawaan kavum uteri pada rahim. Infeksi menahun pada dinding rahim yang tidak mendapatkan pengobatan secara tepat mengakibatkan pelekatan dinding rahim disamping adanya polip maupun tumor. Untuk kasus ini diperlukan pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan dalam, biopsi endometrium, histerosalpingografi, laparoscopi dan biakan bila perlu<sup>28,29</sup>.

- Indung telur dan tuba

Faktor tuba ditemukan paling banyak sebagai penyebab infertilitas. Hal itu disebabkan oleh peradangan rongga panggul dan endometriosis. Untuk mendapatkan kehamilan diperlukan sel telur yang masak dan indung telur yang mampu menghasilkan hormon progesteron yang mencukupi untuk mempertahankan kehamilan tersebut. Pada kasus ini diperlukan pemeriksaan yang meliputi pertubasi, histerosalpingografi dan laparoscopi<sup>21,30</sup>.

Faktor indung telur sebagai penyebab infertilitas disebabkan oleh anovulasi, defek fase luteal dan amenore dengan pengaruh estrogen rendah. Untuk itu diperlukan pemeriksaan yang antara lain meliputi anamnesis riwayat haid, perubahan lendir serviks, suhu basal badan, sitologi vagina, biopsi endometrium dan pemeriksaan hormonal<sup>31,32</sup>.

- Peritoneum

Faktor peritonium sebagai penyebab infertilitas umumnya disebabkan antara lain pelekatan peritoneum karena bekas peradangan dan endometriosis. Pemeriksaan dengan laparoskopi atau laparoskopi diagnostik merupakan pemeriksaan tahap akhir dalam pengelolaan infertilitas untuk memeriksa faktor peritoneum<sup>13,18</sup>.

## 2.5 Indikasi

Semula fertilisasi in vitro diindikasikan untuk istri yang mengalami kerusakan pada kedua tuba yang tidak dapat dilakukan reparasi atau perbaikan. Setelah ternyata tingkat keberhasilannya meningkat, indikasi fertilisasi in vitro diperluas tidak hanya faktor tuba saja, tetapi juga mencakup<sup>16,25</sup>:

### 2.5.1 Faktor suami (cairan semen)

#### 2.5.1.1 Konsentrasi spermatozoa.

Selama masih didapatkan spermatozoa normal yang bergerak dianggap tidak dapat ditentukan nilai minimum konsentrasi spermatozoa untuk menghasilkan kehamilan. Pada inseminasi buatan dilakukan kontak langsung antara spermatozoa dan oosit. Angka kejadian fertilisasi meskipun rendah namun dapat diterima dengan konsentrasi sperma  $1,5 \times 10^6/\text{ml}$  setelah dilakukan prosedur *swim up*<sup>13</sup>.

#### 2.5.1.2 Motilitas Spermatozoa

Hal yang lebih penting dari konsentrasi spermatozoa adalah motilitasnya. Jenis motilitas spermatozoa tergantung dari gerakan ekor, kemajuan, arah dan kecepatan spermatozoa<sup>13</sup>.

### 2.5.1.3 Morfologi Spermatozoa

Spermatozoa normal memiliki tiga bagian yaitu kepala, leher dan ekor. Bila salah satu bagian tersebut tidak ada atau bentuknya abnormal menyebabkan kemampuan sel sperma untuk membuahi sel telur akan menurun. Sel sperma dianggap normal jika bentuk sperma normal sekitar 30% dari tiap ejakulat<sup>13</sup>.

## 2.5.2 Faktor istri

### 2.5.2.1 Kerusakan kedua tuba

Indikasi klasik fertilisasi in vitro adalah riwayat salpingektomi oleh karena kehamilan ektopik, kegagalan operasi rekonstruksi tuba atau adanya obstruksi menetap pada tuba bagian distal atau kornu<sup>14,17</sup>.

### 2.5.2.2 Serviks abnormal

Infertilitas yang berhubungan dengan faktor serviks dapat disebabkan oleh sumbatan kanalis servikalis, lendir serviks abnormal, malposisi dari serviks atau kombinasinya. Bila beberapa kali didapatkan hasil pemeriksaan uji pascasangama yang buruk, faktor ini patut dipertimbangkan. Pada pasien ini biasanya keadaan mukosa serviks tidak dapat diperbaiki dengan obat-obatan dan inseminasi intra uterin tidak berhasil sehingga harus dilakukan fertilisasi in vitro<sup>18,21</sup>.

### 2.5.2.3 Gangguan ovulasi

Gangguan perkembangan pematangan sel telur dan pecahnya sel telur antara lain merupakan faktor penyebab ketidaksuburan. Saat akan dilakukan inseminasi buatan diperlukan deteksi tepat waktu ovulasi. Waktu ovulasi digunakan untuk menentukan saat sangama atau bila siklus haid sangat panjang<sup>24</sup>.

### 2.5.3 Faktor imunologi

Imunologi infertilitas dipengaruhi oleh aspek imunobiomolekuler. Adanya aktifitas sitokin dan *antibody mediated* menunjukkan mekanisme yang saling berhubungan pada proses fertilisasi awal sampai implantasi. Kerja sama jaringan reproduksi dan aktifitas sistem imun ini dapat menimbulkan respon lingkungan yang harmonis antara sel-sel sistem imun, sekresi produksi yang berefek normal pada jaringan reproduksi. Pada sebagian kasus infertilitas antibodi dalam tubuh wanita, yang disebut antibodi antisperma dapat menggumpalkan sperma yang akan mengurangi motilitas sperma. Antibodi antisperma menghasilkan sistem imun yang dalam keadaan tertentu berperan sebagai benda asing. Antibodi antisperma dapat mengakibatkan aglutinasi sperma atau berpengaruh pada interaksi antara sperma dan sel telur. Kemampuan sperma untuk membuahi sel telur berkurang terutama jika antibodi anti sperma menempel di kepala sperma<sup>15,32-34</sup>.

### 2.5.4 Penyebab yang tidak terjelaskan

Bila dari hasil pemeriksaan lengkap tidak dapat ditemukan kelainan yang dapat menghambat kehamilan, keadaan ini dikategorikan sebagai *unexplained factor*. Sebanyak 10% kasus infertilitas penyebabnya belum dapat dijelaskan. Hal ini dapat diketahui apabila dari pemeriksaan lengkap pasangan suami istri dinyatakan normal namun setelah ditangani selama minimal 6 bulan istri belum berhasil hamil. Keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasien dengan *unexplained factor* hampir sama dengan kasus infertilitas yang disebabkan karena faktor tuba dan endometriosis<sup>33,34</sup>.

## 2.6 Seleksi pasien

Pemeriksaan penyaring pada pasangan infertil yang akan menjalani fertilisasi in vitro dilakukan dengan meninjau kembali catatan pengelolaan infertilitas untuk meyakinkan bahwa telah dilakukan pengobatan selengkapnya. Setiap pasien ditangani secara individual dengan penekanan pada pemeriksaan fungsi uterus, ovulasi dan parameter semen yang normal. Penanganan pasien yang akan menjalani program fertilisasi in vitro meliputi pemeriksaan faktor infertilitasnya, kesehatan umum pasien, ada atau tidaknya kontra indikasi untuk hamil, ovulasi, kemampuan fase luteal serta tidak adanya infeksi traktus genitalis baik pada suami maupun istri<sup>10,16</sup>.

Kegiatan ini meliputi beberapa tahap antara lain :

### 2.6.1 Anamnesis

Dilakukan anamnesis secara lengkap meliputi keadaan kesehatan secara umum, usia pasangan, riwayat perkawinan, riwayat hubungan seksual suami istri, siklus haid, pernah atau tidaknya menjalani pengobatan, riwayat operasi sebelumnya, riwayat kehamilan, riwayat pemakaian alat kontrasepsi, riwayat pemeriksaan atau penanganan kesehatan reproduksi dan infertilitas serta gaya hidup misalnya merokok, alergi, pemakaian obat-obatan atau alkohol.

### 2.6.2 Pemeriksaan ginekologi

Pemeriksaan ini dilakukan saat pasien datang pertama kali. Tujuan dari pemeriksaan ini adalah untuk mendeteksi keadaan organ genitalia ( vagina, vulva, serviks dan uterus) apakah ada kelainan bentuk, posisi, radang ataupun adanya tumor.

### 2.6.3 Pemeriksaan penunjang

- Pemeriksaan darah dan urin

Pemeriksaan ini bertujuan untuk mengetahui keadaan kesehatan pasien secara umum. Selain pemeriksaan darah dan urin rutin pasangan yang akan menjalani program inseminasi buatan perlu untuk melakukan serangkaian pemeriksaan penyaring terhadap hepatitis B dan C, klamidia, sifilis, gonorea dan TORCH.

- Pemeriksaan hormonal

Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui kondisi hormonal yang mempunyai pengaruh pada proses fertilisasi, seperti FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), LH (*Luteinizing Hormone*), Prolaktin dan Estradiol ( $E_2$ ) serta hormon tiroid. Pemeriksaan ini biasanya dilakukan pada hari ke 3-5 dari hari pertama siklus haid. Sedangkan hormon progesteron diperiksa kadarnya dalam darah pada hari ke 19-22 siklus haid.

- Analisis semen

Kegiatan ini biasanya dilakukan di awal pemeriksaan. Sekurangnya diperlukan 2 juta sperma motil untuk proses fertilisasi yang adekuat. Selain pemeriksaan semen juga dilakukan pemeriksaan yang lebih khusus seperti pemeriksaan andrologi lengkap dan pemeriksaan adanya antibodi anti sperma yang menyebabkan sperma kehilangan kemampuan untuk membuahi sel telur.

- Pemeriksaan ultrasonografi

Saat ini pemeriksaan kasus infertilitas umumnya digunakan ultrasonografi transvaginal. Pemeriksaan ultrasonografi dilakukan untuk mendeteksi ukuran dan

keadaan uterus, kavum uteri dan endometrium, serta ovarium dan folikel - folikel sehingga dapat diketahui apakah ada kelainan pada organ-organ tersebut, misalnya mioma, adenomiosis atau ovarium polikistik. Pemeriksaan ini juga dilakukan untuk melihat perkembangan folikel yang biasanya dilakukan mulai pada hari ke 12,14,16 siklus haid.

- Pemeriksaan histerosalpingografi

Pemeriksaan histerosalpingografi dilakukan untuk mengetahui adanya sumbatan dan bentuk tuba serta uterus. Pemeriksaan ini dilakukan pada hari ke 9-11 siklus haid.

- Pemeriksaan laparoscopi

Pemeriksaan laparoscopi dilakukan selektif pada pasien-pasien dengan dugaan endometriosis berat, kista endometriosis, kista ovarium, hidrosalping atau pada keadaan di mana diduga posisi ovarium tidak menguntungkan untuk dilakukan pengambilan ovum transvaginal.

#### 2.6.4 Konseling<sup>17,25</sup>

Beberapa hal yang dijelaskan tahap ini adalah :

- Prosedur dan teknik fertilisasi in vitro
- Cara pemakaian obat-obatan pemicu ovulasi
- Kemungkinan keberhasilan dan kegagalan
- Komplikasi kehamilan, kemungkinan kelainan pada janin
- Konsultasi psikologis pasangan infertil ( masalah dalam perkawinan, gangguan emosional, gangguan seksual )



- Biaya keseluruhan siklus pengobatan

## 2.7 Tahapan fertilisasi in vitro

Tahap-tahap pelaksanaan prosedur fertilisasi in vitro adalah induksi ovulasi, pengambilan oosit, pengumpulan dan persiapan sperma, fertilisasi in vitro dan kultur embrio, serta penanaman kembali embrio ke dalam uterus.

### 2.7.1 Induksi ovulasi<sup>15,19,24</sup>

Beberapa istilah lain induksi ovulasi yang digunakan pada fertilisasi in vitro adalah perangsangan atau stimulasi ovarium, hiperstimulasi ovarium terkontrol atau super ovulasi. Tujuan induksi ovulasi dalam program fertilisasi in vitro adalah untuk menstimulasi produksi folikel hingga berkisar 10 sampai 12 folikel dalam satu siklus pengobatan, sehingga dapat diperoleh oosit matang dalam jumlah memadai dan ovulasi dapat terjadi pada waktu yang ditentukan. Beberapa metode induksi ovulasi menggunakan *Clomiphene citrate*, *Human Menopausal Gonadotropin*, *recombinant Follicle Stimulating Hormone* dan *Gonadotropin Releasing Hormone* secara tunggal maupun kombinasi.

*Down regulation* menggunakan preparat GnRH. GnRH akan mencegah terjadinya ovulasi spontan, menurunkan komplikasi pengobatan dan memudahkan kontrol ovulasi. Pemberian preparat GnRH yang non pulsatil akan memberikan efek awal berupa peningkatan efek gonadotropin (*flare response*) yang disebabkan karena peningkatan aktivitas reseptor GnRH di hipotalamus. Pemberian selanjutnya akan menurunkan aktifitas reseptor GnRH sehingga produksi FSH dan LH pun akan menurun dan tidak terjadi stimulasi pembentukan folikel di ovarium<sup>35,36</sup>.

Protokol stimulasi ovarium yang umum digunakan dalam siklus fertilisasi in vitro adalah protokol panjang dan protokol pendek. Keduanya berbeda dalam onset pemberian gonadotropin. Pada protokol panjang pemberian GnRH dimulai pada fase luteal (hari ke 21) dari siklus haid sebelumnya. Pemberian pada fase ini akan menimbulkan efek *flare up*.

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa pemberian GnRH pada protokol panjang memberikan manfaat yang lebih dalam mencegah ovulasi spontan. Pemberian protokol GnRH agonis pada fase luteal (protokol panjang), dinyatakan telah mencapai supresi ovarium bila :

- Pada pemeriksaan ultrasonografi transvaginal tidak didapatkan kista folikel berukuran > 5 cm dan tampak endometrium tipis
- Kadar estradiol dalam serum < 50 pg/ml
- Kadar progesteron dalam serum < 1.0 ng/ml

Keadaan ini biasanya tercapai dalam waktu 10 hari setelah terapi GnRH agonis. Bila telah tercapai keadaan supresi ovarium maka prosedur hiperstimulasi ovarium terkontrol dapat segera dimulai.

Selain GnRH agonis dikenal pula GnRH antagonis yang dalam penelitian terakhir lebih efektif dalam mencegah lonjakan peningkatan LH yang terlalu awal selama stimulasi ovulasi pada fertilisasi in vitro. Pemakaian GnRH antagonis memberi keuntungan berupa waktu pemberian yang lebih pendek, penggunaan gonadotropin yang lebih rendah dan kejadian sindroma hiperstimulasi ovarium yang lebih rendah. GnRH antagonis yang paling sering dipakai dalam penelitian klinis

adalah Cetrorelix dan Ganirelix. Protokol penggunaan GnRH antagonis berupa dosis tunggal 3 mg Cetrorelix atau dosis multipel 0,25 mg Cetrorelix / Ganirelix<sup>37,38</sup>.

Beberapa protokol induksi yang digunakan dalam fertilisasi in vitro adalah<sup>21,32,36</sup> :

a. Klomifen sitrat + FSH + hCG

Klomifen sitrat diberikan mulai hari ke 3 siklus haid selama 5 hari dengan dosis 100 mg/hari per oral. Perlu dilakukan pemantauan folikel dengan ultrasonografi transvaginal secara serial dan pemeriksaan kadar estradiol serum untuk memantau respon folikel. Bila hasil pemantauan ultrasonografi serial menunjukkan respon terhadap klomifen sitrat kurang baik, maka diberikan tambahan FSH. Setelah didapatkan lebih dari 2 folikel dengan diameter  $\geq 18$  mm, ketebalan endometrium  $> 8$  mm serta kadar estradiol 500-1200 pg/ml maka setelah itu diberikan hCG 10.000 IU intramuskuler.

b. Klomifen sitrat + HMG + hCG

Klomifen sitrat diberikan mulai hari ke-3 siklus haid selama 5 hari dengan dosis 100 mg/hari per oral. HMG diberikan mulai hari ke 6 dengan dosis 150 IU/ hari intramuskuler. Pemantauan secara serial dengan ultrasonografi dan kadar estradiol mulai dilakukan pada hari ke 7. Bila telah didapatkan lebih dari 2 folikel dengan diameter  $\geq 18$  mm dan ketebalan endometrium  $> 8$  mm serta kadar estradiol  $> 250$  pg/folikel maka pemberian HMG dihentikan dan selanjutnya diberikan hCG 10.000 IU intramuskuler (malam hari)<sup>30,32</sup>.

### c. HMG + hCG

HMG diberikan mulai hari ke 3 siklus haid dengan dosis 150-225 IU/hari secara intramuskuler. Mulai hari ke 7 dilakukan pemantauan secara serial dengan ultrasonografi dan kadar estradiol. Pemberian HMG dihentikan bila telah didapatkan lebih dari 2 folikel dengan diameter  $\geq 18$  mm, ketebalan endometrium  $> 8$  mm dan kadar estradiol serum  $> 250$  pg/folikel. Setelah itu diberikan hCG 10.000 IU intramuskuler pada malam hari<sup>32</sup>.

### d. GnRH + r-FSH + hCG<sup>35-38</sup>

- Protokol pendek

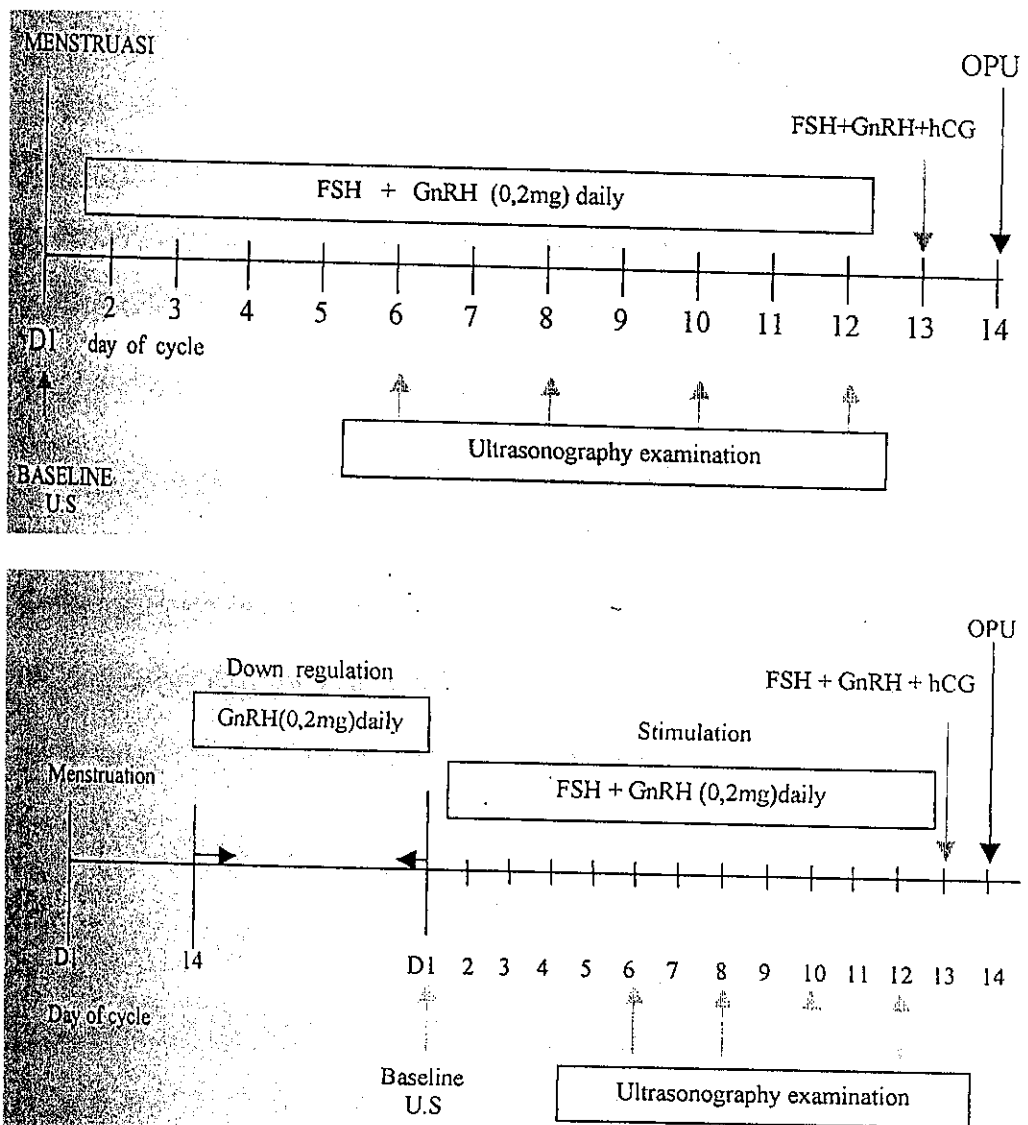
GnRH diberikan mulai hari ke 2 siklus haid dengan dosis 200 $\mu$ g/hari subkutan disertai pemberian FSH rekombinan 150 IU/hari subkutan.

Pemantauan dengan ultrasonografi dan estradiol serum dilakukan tiap 2 hari. Pemberian GnRH dan FSH rekombinan dihentikan bila didapatkan lebih dari 2 folikel dengan diameter  $\geq 18$  mm, ketebalan endometrium  $> 8$  mm dan kadar estradiol  $> 250$  pg/ folikel. Setelah itu dilanjutkan dengan pemberian hCG 10.000 IU intramuskuler pada malam hari.

- Protokol panjang

GnRH diberikan mulai hari ke-21 siklus haid sebelumnya dengan dosis 500  $\mu$ g/hari secara subkutan. Pada hari kedua siklus haid dosis GnRH diturunkan menjadi 200  $\mu$ g/hari disertai pemberian FSH rekombinan 150 IU/hari secara subkutan. Pemantauan dengan ultrasonografi dan kadar estradiol serum dilakukan secara serial mulai hari ke-7.

Pemberian GnRH dan FSH rekombinan dihentikan bila telah didapatkan lebih dari 2 folikel dengan diameter  $\geq 18$  mm, ketebalan endometrium  $> 8$  mm dan kadar estradiol serum  $> 250$  pg/folikel, kemudian baru dilanjutkan dengan pemberian hCG 10.000 IU intramuskuler pada malam hari. Kegiatan ini dapat dilihat pada tabel berikut.



Gambar 1. Induksi ovulasi jenis protokol pendek dan panjang<sup>30,32</sup>

### 2.7.2 Pengambilan Oosit

Aspirasi folikel dilakukan 34-36 jam setelah pemberian HCG. Aspirasi folikel dapat dilakukan secara laparoskopik atau secara langsung dengan panduan ultrasonografi transvaginal. Keterangannya sebagai berikut :

#### a. Secara laparoskopik

Pada tahun 1978 laparoskop pertama kali digunakan untuk aspirasi oosit. Jarum yang dipakai adalah jarum ukuran medium dengan diameter 1,2 mm. Jarum itu dimasukkan ke kuadran kiri bawah abdomen 7 cm dari linea mediana. Cara laparoskopik ini angka keberhasilannya sebesar 32%. Saat ini metode aspirasi folikel secara laparoskopik menggunakan dua titik tusukan. Titik pertama digunakan untuk memasukkan jarum aspirasi sedangkan titik kedua digunakan untuk memasukkan forsep yang digunakan untuk memegang ligamentum ovarii propium. Cara dua titik tusukan ini angka keberhasilan aspirasi oosit adalah 89-94%.

#### b. Secara langsung dengan panduan ultrasonografi transvaginal

Pada metode aspirasi folikel transvaginal jarum aspirasi panjang berukuran 16 atau 17 dimasukkan melalui fornix posterior vagina dengan menggunakan panduan transduser transvaginal langsung mengarah ke ovarium. Keuntungan menggunakan metode ini adalah bahwa metode ini dapat dikerjakan dengan anestesi lokal sehingga dapat digunakan pada pasien rawat jalan.

### 2.7.3 Pengambilan dan persiapan sperma<sup>10,13</sup>

Persiapan sperma pada fertilisasi in vitro sangat penting. Pengambilan sperma biasanya dilakukan setelah istri dilakukan *ovum pick-up*. Proses pengumpulan sperma dilakukan dengan masturbasi 2,5 jam sebelum inseminasi dengan syarat suami sebelumnya melakukan abstinensia selama 3-5 hari.

Spesimen semen dimasukkan ke dalam kontainer plastik steril dan disimpan dalam inkubator pada suhu 37<sup>0</sup> C selama 30 menit sehingga terjadi liquefaksi. Pemeriksaan mikroskopis semen dilakukan untuk motilitas dan jumlah sperma sehingga dapat menentukan konsentrasi sperma tersebut. Setelah itu semen dicampur dengan media inseminasi dengan perbandingan 1 : 3 dan diputar pada 146 G selama 10 menit. Selanjutnya supernatan dipisahkan dan endapan semen dicampur kembali dengan 3 ml media inseminasi dan diputar kembali pada 146 G selama 10 menit. Endapan hasil pemutaran tersebut dicampur dengan 5 ml media inseminasi dan diinkubasi pada 37<sup>0</sup> C selama 1 jam.

Setelah diinkubasikan selama 1 jam sebanyak 0,4 ml media inseminasi pada permukaan yang mengandung spermatozoa dengan motilitas tinggi diambil dan dilakukan pemeriksaan mikroskopis ulang untuk menentukan motilitas dan jumlah spermatozoa. Kemudian dilakukan pengenceran sehingga didapatkan konsentrasi  $1 \times 10^5$  spermatozoa/ml, selanjutnya diambil 5 ml cairan untuk inseminasi terhadap oosit yang telah disiapkan pada petri media kultur.

#### 2.7.4 Fertilisasi in vitro dan kultur embrio<sup>16,37</sup>

Fertilisasi dimulai dengan penetrasi satu atau lebih spermatozoa melalui zona pellusida dan ooplasma, membentuk pronuklei jantan dan betina dalam ooplasma. Selanjutnya akan terjadi mitosis dari zigot. Pada hari ke-3 zigot akan membelah menjadi 8 - 16 sel yang disebut morula. Pada hari ke-7 zigot akan menjadi blastokis yang terdiri dari satu lapis sel trofoblas ( yang akan membentuk plasenta) dan *inner cell mass* (yang akan menjadi fetus).

Pemeriksaan laboratorium pasca inseminasi dilakukan 15 - 18 jam setelah inseminasi untuk melihat indikasi morfologik fertilisasi yaitu terbentuknya kedua *polar body*, diduplikasinya dua pro nuklei dan ooplasma yang terpisah dari zona pellusida. Kurang lebih 60 - 90% oosit akan terfertilisasi setelah dilakukan inseminasi invitro. Sekitar 6% oosit tampak memiliki 3 atau lebih pronuklei yang menunjukkan adanya penetrasi oleh lebih dari satu sperma.

#### 2.7.5 Transfer / pemindahan embrio<sup>35-37</sup>

Oosit yang telah mengalami fertilisasi dan telah dikultur dalam laboratorium selama 48 - 72 jam dipindahkan kembali ke dalam rahim pasien. Pemindahan embrio kembali dilakukan saat stadium 8 - 10 sel (morula) atau pada hari ke-7 pasca inseminasi dalam bentuk blastokist. Pemindahan embrio dalam bentuk blastokist akan meningkatkan angka kehamilan dari 10 - 20% pada transfer morula menjadi 50 - 60%. Pemindahan lebih dari satu embrio akan meningkatkan kemungkinan kehamilan dan angka kejadian kehamilan ganda pada fertilisasi in vitro menjadi 35%.



Embrio yang akan dipindahkan dimasukkan ke dalam kateter teflon berujung terbuka dengan ditambahkan media dan udara dalam komposisi / urutan sebagai berikut : 4  $\mu$ l media, 4  $\mu$ l udara, embrio, 4  $\mu$ l udara, 4  $\mu$ l media.

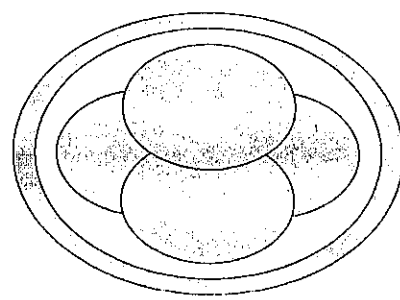
Pada pelaksanaan pemindahan embrio pasien disiapkan di atas meja ginekologi dengan terpasang spekulum steril pada vagina. Serviks dan vagina dicuci dengan larutan Dulbecco's hangat. Kateter dimasukkan ke kavum uteri melalui serviks sesuai dengan posisi dan ukuran uterus yang telah diketahui sebelumnya. Pemindahan embrio merupakan prosedur paling sederhana pada fertilisasi in vitro, namun prosedur ini berkaitan erat dengan keberhasilan siklus fertilisasi in vitro.

#### 2.7.5.1 Kualitas embrio<sup>38-40</sup>

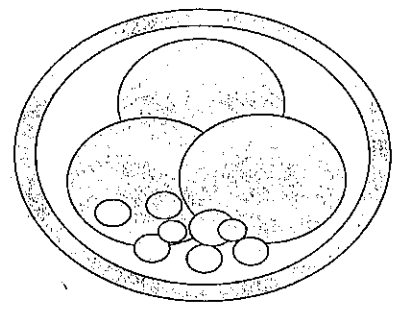
Kemungkinan implantasi embrio dapat diperkirakan dengan dilakukannya penilaian kualitas embrio. Kualitas embrio dinilai dari pertumbuhannya dan penampilan morfologi. Cara lain berupa pemeriksaan kromosom embrio melalui *Preimplantation Genetic Diagnosis* dengan metode *Polymerase Chain Reaction*. Pemeriksaan dengan metode *PCR* termasuk jenis pemeriksaan cangguh, invasif dan membutuhkan biaya yang mahal.

Sampai saat ini penilaian kualitas embrio masih banyak menggunakan skor morfologi embrio yang menitikberatkan pada penilaian ukuran blastomer dan serta adanya fragmentasi. Makin kecil derajat dari embrio maka skor akan makin tinggi yang mengakibatkan makin baik kualitas embrio tersebut. Penelitian dilakukan dengan mikroskop binokuler biasa dengan tujuan supaya dapat dilakukan dengan

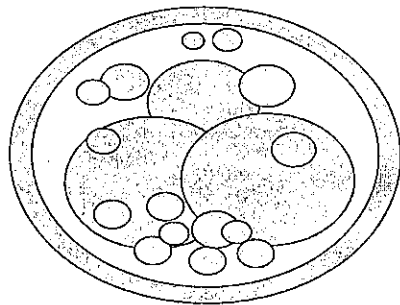
cepat dan non invasif. Inspeksi kemajuan proses fertilisasi dilihat kurang lebih 18 jam setelah inseminasi.



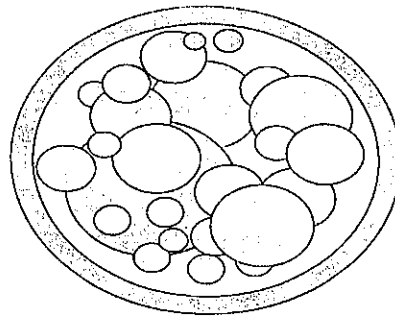
**Gambar 2. Grade 1, blastomer simetris, tanpa fragmentasi<sup>41</sup>**



**Gambar 3. Grade 2, blastomer simetris, fragmentasi kurang dari 10%<sup>41</sup>**



**Gambar 4. Grade 3, blastomer tidak simetris, fragmentasi 10-50%, ada sel detritus di zona pellucida<sup>41</sup>**



**Gambar 5. Grade 4, blastomer tidak simetris, fragmentasi lebih dari 50%, ada degenerasi<sup>41</sup>**

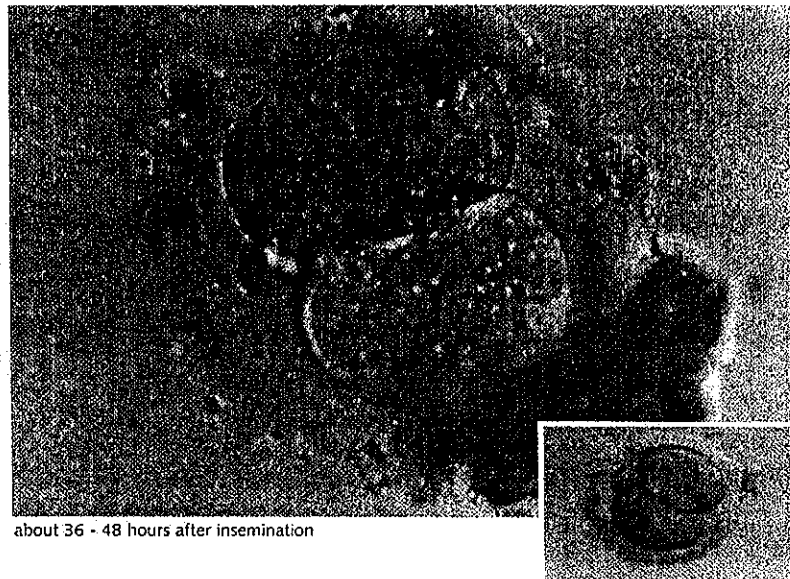
#### 2.7.5.2 Jumlah embrio<sup>39,41,42</sup>

Program fertilisasi in vitro terdapat 3 kemungkinan yaitu berakhir tanpa kehamilan, kehamilan tunggal atau kehamilan kembar. Jumlah embrio yang dipindahkan berperan penting. Ketika embrio sejumlah 2, 3, 4 dipindahkan persentase kenaikan kehamilan ganda meningkat mulai dari 15%, 25% dan 35% secara proporsional. Kehamilan triplet menyebabkan masalah medis secara keseluruhan. Secara keseluruhan dalam program fertilisasi in vitro untuk mendapatkan angka kehamilan yang tinggi dilakukan transfer embrio multipel.

**Tabel 2. Angka kehamilan dan jumlah embrio yang ditransfer<sup>40</sup>**

Jumlah embrio yang ditransfer	Angka kehamilan (%)
1	9 - 10
2	12 - 15
3	15 - 20
≥ 4	20 - 25

Photo 6  
2-cell embryo; grade 1,  
embryo score 8.



**Gambar 6. Embrio grade 1<sup>41</sup>**

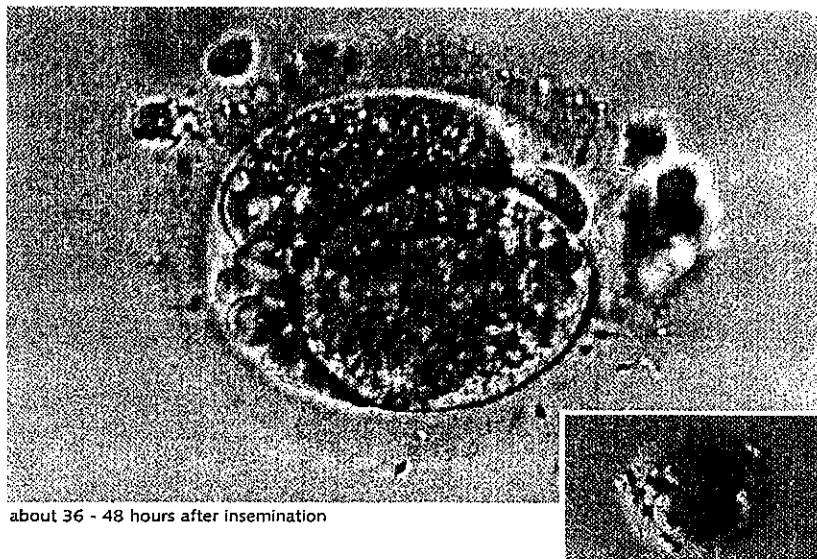


Photo 7  
2-cell embryo, grade 2,  
embryo score 6.

**Gambar 7. Embrio grade 2<sup>41</sup>**



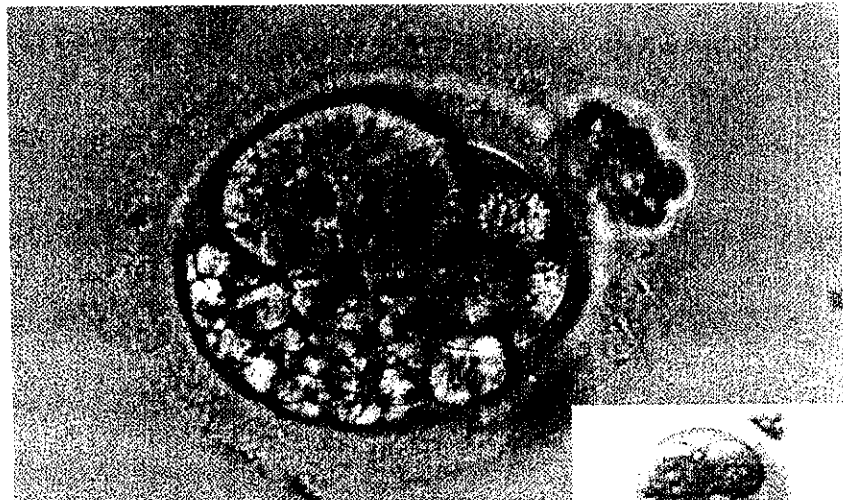
Photo 8  
2-cell embryo, grade 3,  
embryo score 4.

about 36 - 48 hours after insemination



**Gambar 8. Embrio grade 3<sup>41</sup>**

Photo 9  
2-cell embryo, grade 4,  
embryo score 2.

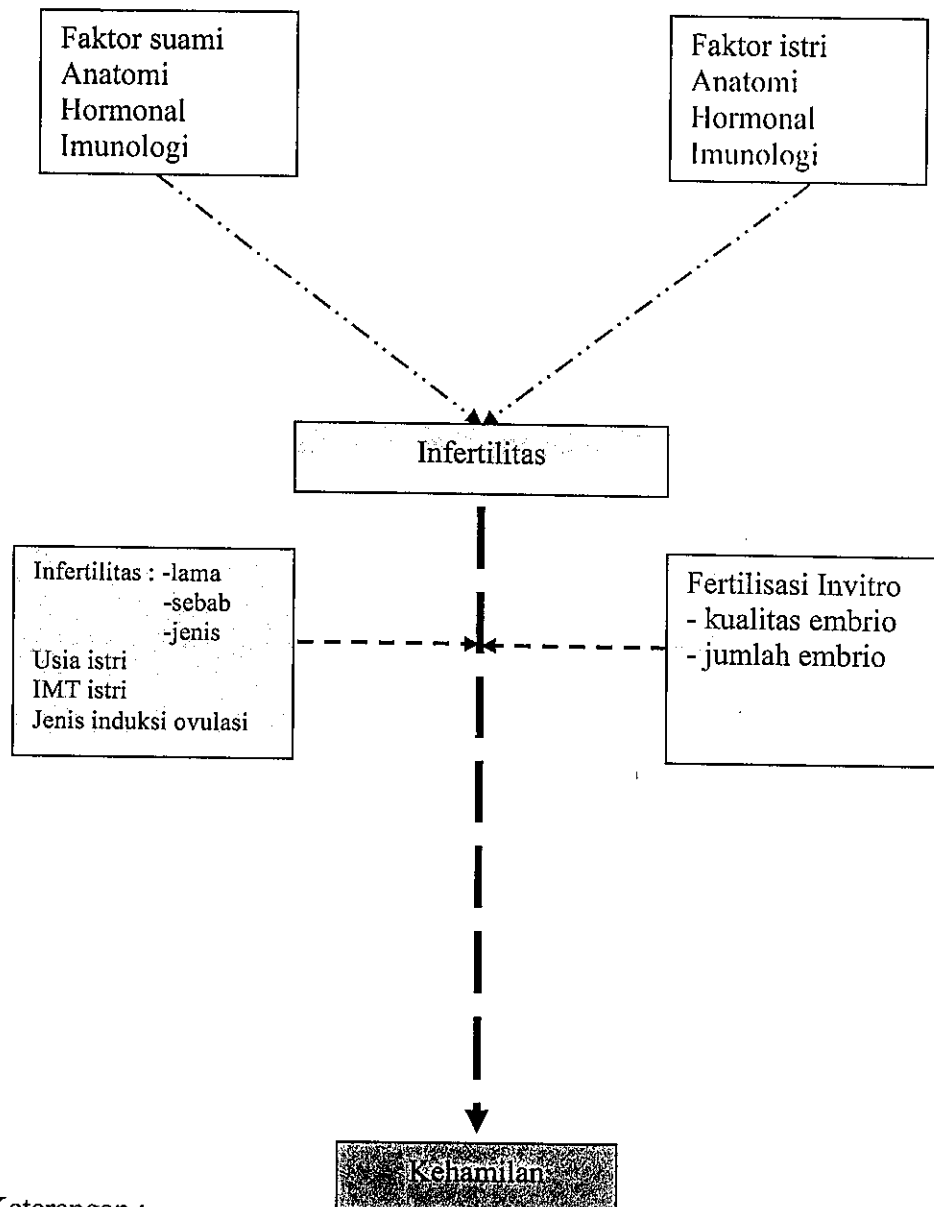


about 36 - 48 hours after insemination



**Gambar 9. Embrio grade 4<sup>41</sup>**

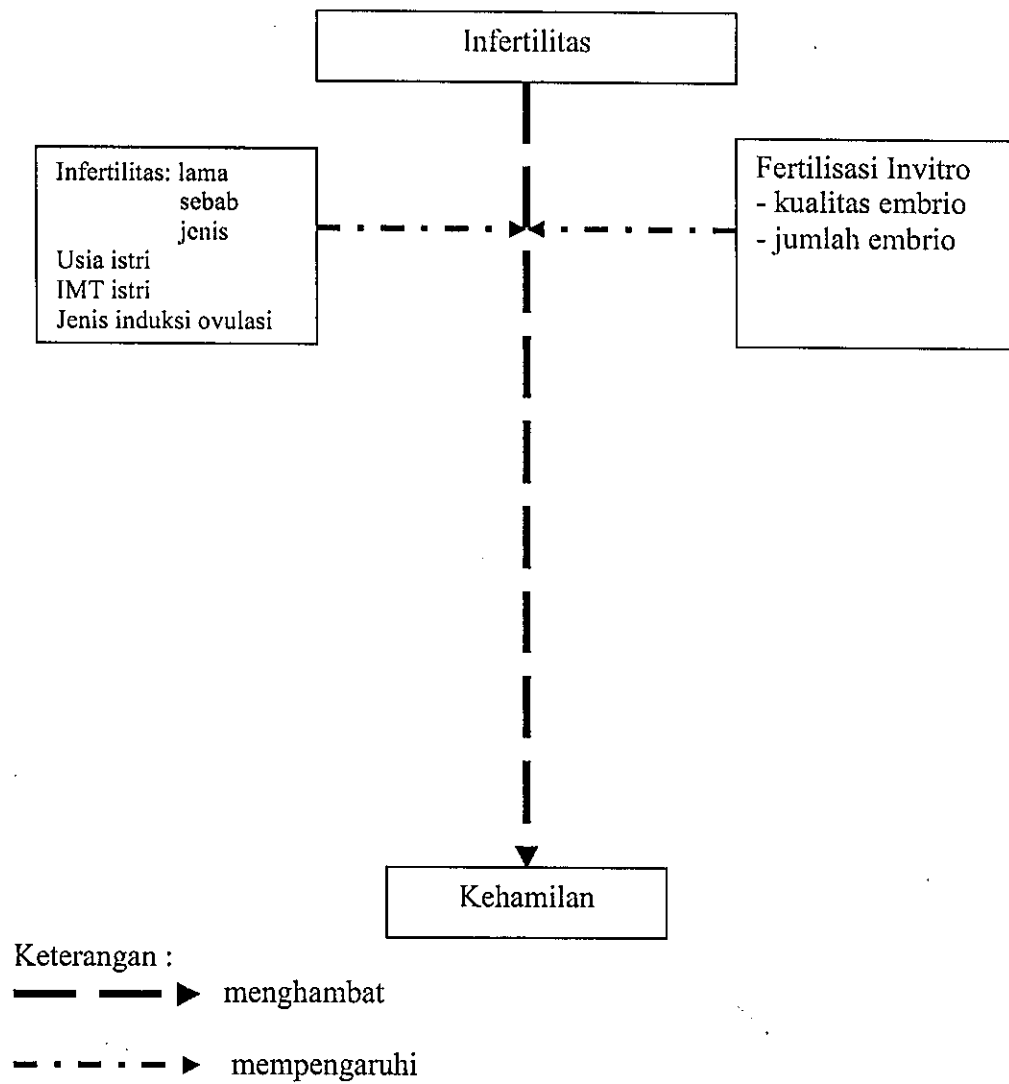
## 2.8 Kerangka teori



Keterangan :

- .....→ menyebabkan terjadinya
- ▶ menghambat terjadinya
- mempengaruhi

## 2.9 Kerangka konsep



## **BAB 3.**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Tempat penelitian**

Penelitian dilakukan di Klinik Bersama Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi FK Undip RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang.

#### **3.2 Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan survei potong lintang retrospektif.

#### **3.3 Waktu penelitian**

Penelitian dilaksanakan mulai Januari 2005 – Maret 2005 dengan meneliti catatan medis pasien yang berobat karena infertilitas pada Januari 2000 – Desember 2003.

#### **3.4 Subjek penelitian**

Subjek penelitian adalah pasien infertil yang datang berobat ke klinik FER FK Undip RS Dr. Kariadi dan RS Telogorejo Semarang. Data dikumpulkan dari catatan medik pada periode waktu Januari 2000 – Desember 2003 kemudian dikelompokkan dan dilakukan tabulasi dan analisis.

#### **3.5 Besar sampel**

Semua pasien yang berobat karena infertilitasnya dan menjalani prosedur pemeriksaan di klinik FER FK Undip RS Dr. Kariadi dan RS. Telogorejo Semarang selama Januari 2000 – Desember 2003.



### **3.6 Metode pengambilan sampel**

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* , semua catatan medis pasien yang berobat untuk infertilitasnya selama rentang waktu Januari 2000-Desember 2003 diteliti dan dimasukkan dalam penelitian.

### **3.7 Variabel penelitian**

Variabel tergantung adalah terjadinya kehamilan pada istri yang menjalani fertilisasi *in vitro*, secara pemeriksaan ditandai dengan hasil tes  $\beta$ -hCG urin positif dan dinyatakan sebagai fertilisasi *in vitro* berhasil,

Variabel bebas adalah kualitas dan jumlah embrio yang dipindahkan kembali ke dalam rahim.

Variabel pengganggu adalah lama infertilitas, penyebab infertilitas, jenis infertilitas, usia istri dan indeks massa tubuh istri, jenis induksi ovulasi.

### **3.8 Syarat penerimaan dan penolakan sampel**

Syarat pasangan suami istri yang mengikuti program fertilisasi *in vitro*:

- telah menjalani pemeriksaan infertilitas dasar lengkap
- indikasi jelas
- mampu membiayai program ini
- mampu merawat bayinya
- mengerti prosedur yang dijalani
- memberikan persetujuan

Penerimaan sampel :

Pasien pasangan suami istri dengan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro sampai tahap pemindahan embrio.

Penolakan sampel :

Pasien yang catatan medisnya tidak lengkap.

Pasien pasangan suami istri yang tidak dapat mengikuti program fertilisasi in vitro sampai tahap pemindahan embrio.

### **3.9 Analisis data**

Analisis data dilakukan dengan cara tabulasi dikelompokkan sesuai variabel yang diperlukan. Perbedaan antara dua variabel yang bersifat nominal dan ordinal digunakan uji *chi square test*. Data yang diperoleh diproses menggunakan program *SPSS for Windows 10.01*.

### **3.10 Etika penelitian**

Penelitian ini dilakukan tanpa melibatkan penderita secara langsung dan dijamin kerahasiaannya sehingga tidak memerlukan persetujuan khusus dari penderita. Data pasien diambil dari catatan medis RS. Dr. Kariadi Semarang dan RS Telogorejo Semarang. Pengambilan data secara administratif telah mendapat ijin persetujuan dari Ketua Bagian/ SMF Obstetri Ginekologi FK Undip RSDK, Direktur RSDK, Ketua Bagian/SMF Obstetri Ginekologi RS Telogorejo dan Direktur RS. Telogorejo.

### 3.11 Definisi operasional

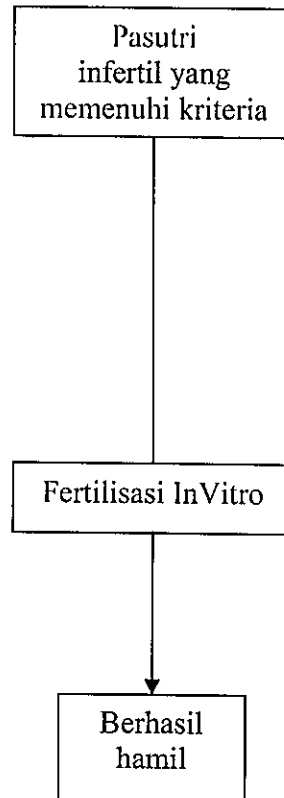
1. Lama infertilitas dihitung dalam tahun, yang dihitung mulai saat tanggal menikah sampai saat pemeriksaan, dibedakan kurang dari sama dengan 5 tahun dan lebih dari 5 tahun.
2. Penyebab infertilitas dibedakan menjadi infertilitas karena faktor suami, faktor tuba, faktor endometriosis, faktor tidak terjelaskan dan gabungan beberapa faktor.
3. Jenis infertilitas dibedakan menjadi infertilitas primer dan infertilitas sekunder
4. Usia saat ini adalah angka bilangan yang menyatakan berapa kali pasien berulang tahun.
5. Indeks massa tubuh berdasarkan perhitungan adalah berat badan ( kilogram ) dibagi tinggi badan ( meter ) pangkat dua. Kurus bila  $< 18 \text{ kg/m}^2$ , sedang bila  $18 - 25 \text{ kg/m}^2$ , gemuk bila  $> 25 \text{ kg/m}^2$ .
6. Jenis induksi ovulasi dibedakan menjadi klomifen sitrat + FSH, Gonadotropin Releasing Hormon protokol panjang, Gonadotropin Releasing Hormon protokol pendek.
7. Kualitas embrio diperiksa oleh ahli embriologi dan dinilai berdasar skor morfologi embrio:
  - grade 1 : ukuran blastomer sama, tidak ada fragmentasi, tidak tampak degenerasi.
  - grade 2 : ukuran blastomer sama, fragmentasi  $< 10\%$ ,

tidak tampak degenerasi.

- grade 3 : ukuran blastomer tidak sama, fragmentasi 10-50%, sel detritus dalam zona pellucida.
- grade 4 : ukuran blastomer tidak sama, fragmentasi > 50%, membran blastomer tampak rapuh, tampak degenerasi.

8. Jumlah embrio adalah banyaknya embrio yang dimasukkan kembali ke dalam rahim setelah dilakukan fertilisasi in vitro.
9. Berhasil hamil berarti setelah dilakukan pemindahan embrio kembali ke dalam rahim, pemeriksaan  $\beta$ -hCG urin hasilnya positif.
10. Gagal hamil berarti setelah dilakukan proses pemindahan embrio kembali ke dalam rahim, pemeriksaan  $\beta$ -hCG urin hasilnya negatif.
11. Keberhasilan program fertilisasi in vitro dalam penelitian ini adalah berhasil hamil, ditandai dengan pemeriksaan hasil tes  $\beta$ -hCG urin menunjukkan hasil yang positif.

### 3.12 Alur penelitian



## BAB 4.

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Setelah dilakukan program fertilisasi in vitro di klinik infertilitas FK UNDIP – RS Dr Kariadi - RS Telogorejo Semarang dari bulan Januari 2000 sampai bulan Desember 2003 didapatkan sebanyak 31 siklus dari 28 pasutri infertil. Hasil tes kehamilan didapatkan positif pada 12 siklus. Jenis induksi ovulasi yang dilakukan ada 3 macam : klomifen sitrat dan FSH sebanyak 10 siklus, Gonadotropin Releasing Hormon dengan protokol panjang sebanyak 12 siklus dan Gonadotropin Releasing Hormon dengan protokol pendek 9 siklus.

#### 4.1 Hasil Penelitian

##### 4.1.1 Umur

Rerata ( SB = Simpang Baku ) umur dari istri yang mengikuti program fertilisasi in vitro 33,83 (4,18) tahun. Kelompok yang berhasil hamil, dari data didapatkan umur istri 33,16 (3,88) tahun. Sedangkan kelompok yang tidak berhasil hamil didapatkan umur istri 34,26 (4,42) tahun.

**Tabel 3. Umur Istri dan Kehamilan**

Kelompok Umur	Hamil n (%)	Tidak Hamil n (%)	Jumlah n (%)
20 – 24	0 (0)	1 (3,2)	1 (3,2)
25 – 29	3 (9,7)	2 (6,5)	5 (16,1)
30 – 34	6 (19,4)	6 (19,4)	12 (38,7)
35 – 39	3 (9,7)	7 (22,6)	10 (32,3)
40 – 44	0 (0)	3 (9,7)	3 (9,7)
Jumlah	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi

#### 4.1.2 Berat badan

Berat badan istri yang mengikuti program fertilisasi in vitro 56,32 (6,76) kilogram. Kelompok yang berhasil hamil berat badannya 56,16 (5,54) kg dan kelompok yang tidak berhasil hamil berat badannya 56,42 (7,58) kg.

#### 4.1.3 Tinggi badan

Tinggi badan istri yang mengikuti program fertilisasi in vitro adalah 156,83 (5,02) cm. Tinggi badan istri yang berhasil hamil 157,08 (5,01) cm. Tinggi badan istri yang tidak berhasil hamil 156,68 (5,16) cm.

#### 4.1.4 Indeks massa tubuh

Indeks massa tubuh istri yang mengikuti program fertilisasi in vitro adalah 22,96 (3,17) kg/m<sup>2</sup>. Kelompok yang berhasil hamil indeks massa tubuhnya 22,80 (2,57) kg/m<sup>2</sup>. Sedangkan kelompok yang tidak berhasil hamil indeks massa tubuhnya 23,06 (3,57) kg/m<sup>2</sup>.

**Tabel 4. Karakteristik Istri dan Kehamilan**

Karakteristik	Hamil		Tidak Hamil	
	n	Rerata (SB)	n	Rerata (SB)
Umur (tahun)	12	33,16(3,88)	19	34,26(4,42)
Berat badan (kg)	12	56,16(5,54)	19	56,42(7,58)
Tinggi badan (cm)	12	157,08(5,01)	19	156,68(5,16)
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	12	22,80(2,57)	19	23,06(3,57)

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi

**Tabel 5. Indeks Massa Tubuh Istri dan Kehamilan**

Indeks Massa Tubuh	Hamil n (%)	Tidak hamil n (%)	Jumlah n (%)
Kurus	0 (0)	2 (5,3)	2 (5,3)
Sedang	9 (29,0)	10 (32,3)	19 (61,3)
Gemuk	3 (9,7)	7 (22,6)	10 (32,3)
Jumlah	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi

**Tabel 6. Indeks Massa Tubuh Istri dengan Kehamilan**

Indeks Massa Tubuh	Hamil n (%)	Tidak hamil n (%)	Jumlah n (%)
Kurus + Sedang	9 (29,0)	12 (38,7)	21 (67,7)
Gemuk	3 (9,7)	7 (22,6)	10 (32,3)
Jumlah	12 (38,7)	19 (61,3)	31 (100)

*Fisher's exact test*       $\chi^2 = 0,481$        $db=1$        $p=0,389(1-tail)$

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas

*1 cells(25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.87*

Persentase terbesar istri yang tidak berhasil hamil didapatkan pada indeks massa tubuh sedang sebanyak 10 orang (32,3%) diikuti indeks massa tubuh gemuk 7 orang (22,6%) dan indeks massa tubuh kurus 2 orang (5,3%). Persentase terbesar istri yang berhasil hamil didapatkan pada indeks massa tubuh sedang sebanyak 9 orang (29%), kemudian diikuti indeks massa tubuh gemuk 3 orang (9,7%). Tidak didapatkan istri dengan indeks massa tubuh kurus yang berhasil hamil. Keberhasilan kehamilan berdasarkan indeks massa tubuh menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ( $p=0,389$ ).



#### 4.1.5 Jenis induksi

Jenis induksi yang dilakukan pada program fertilisasi in vitro adalah : klomifen sitrat + FSH, Gonadotropin Releasing Hormon dengan protokol panjang dan Gonadotropin Releasing Hormon dengan protokol pendek, didapatkan penggunaan klomifen sitrat + FSH pada 10 siklus (32,3%), protokol panjang 12 siklus (38,7%), protokol pendek 9 siklus (29,0%).

**Tabel 7. Tahun dan Jenis Induksi**

Tahun	CC+FSH n(%)	Protokol Panjang n(%)	Protokol Pendek n(%)
2000	1(3,2)	0(0)	0(0)
2001	4(12,9)	4(12,9)	0(0)
2002	3(9,7)	5(16,1)	6(19,4)
2003	2(6,5)	3(9,7)	3(9,7)
Jumlah	10(32,3)	12(38,7)	9(29,0)

Keterangan : CC + FSH: klomifen sitrat + *follicle stimulating hormon*  
n : jumlah siklus induksi ovulasi

**Tabel 8. Umur Istri dan Jenis Induksi**

Kelompok Umur	Jenis induksi		
	CC+FSH n (%)	Protokol Panjang n (%)	Protokol Pendek n (%)
20 – 24	1 (3,2)	0 (0)	0(0)
25 – 29	1 (3,2)	1 (3,2)	3(9,7)
30 – 34	5 (16,1)	3 (9,7)	4(12,9)
35 – 39	2 (6,5)	6 (19,4)	2(6,5)
40 – 44	1 (3,2)	2 (6,5)	0(0)
Jumlah	10(32,3)	12 (38,7)	9(29,0)

Keterangan : CC + FSH: klomifen sitrat + *follicle stimulating hormon*  
n : jumlah siklus induksi ovulasi

**Tabel 9. Jenis Induksi**

Jenis induksi	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
CC+FSH	4(12,9)	6(19,4)	10(32,3)
Protokol panjang	3(9,7)	9(29,0)	12(38,7)
Protokol pendek	5(16,1)	4(12,9)	9(29,0)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)

Keterangan : CC + FSH: klomifen sitrat + *follicle stimulating hormon*  
n = jumlah siklus induksi ovulasi

**Tabel 10. Jenis Induksi dengan Kehamilan**

Jenis induksi	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
CC+FSH	4(12,9)	6(19,4)	10(32,3)
Protokol panjang+pendek	8(25,8)	13(41,9)	21(67,7)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)

*Fisher's exact test*       $\chi^2=0,010$       db=1       $p=0,611(1\text{-tail})$

Keterangan: CC + FSH: klomifen sitrat + *follicle stimulating hormon*  
n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas  
*1 cells(25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.87*

Induksi dengan klomifen sitrat + FSH didapatkan sebanyak 32,3% ( 10 siklus dari keseluruhan 31 siklus ), yang berhasil hamil 12,9% ( 4 siklus ), yang tidak berhasil hamil 19,4% ( 6 siklus ). Induksi dengan protokol panjang sebanyak 38,7% ( 12 siklus ), yang berhasil hamil 9,7% ( 3 siklus ), yang tidak berhasil hamil 29,0% ( 9 siklus ). Induksi dengan protokol pendek sebanyak 29,0% ( 9 siklus ), yang berhasil hamil 16,1% ( 5 siklus ), yang tidak berhasil hamil 12,9% ( 4 siklus ). Keberhasilan kehamilan berdasarkan jenis induksi pada penelitian ini didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p=0,611$ ).

#### 4.1.6 Infertilitas

Infertilitas primer didapatkan pada 17 siklus (54,8%), infertilitas sekunder pada 14 siklus (45,2%). Keberhasilan kehamilan pada infertilitas primer didapatkan pada 6 siklus (19,4%). Hasil yang sama didapatkan pada infertilitas sekunder, sebanyak 6 siklus berhasil hamil (19,4%).

**Tabel 11. Jenis Infertilitas dengan Kehamilan**

Jenis infertilitas	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
Primer	6(19,4)	11(35,5)	17(54,8)
Sekunder	6(19,4)	8(25,8)	14(45,2)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)

*Chi-Square test*  $\chi^2 = 0,185$  db=1  $p=0,667$

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas

Pasien yang tidak berhasil hamil, didapatkan menderita infertilitas selama 7,47 (3,82) tahun. Pasien yang berhasil hamil, didapatkan menderita infertilitas selama 6,16 (2,40) tahun. Keberhasilan kehamilan berdasarkan jenis infertilitas menunjukkan perbedaan tidak bermakna antara infertilitas primer dan infertilitas sekunder ( $p=0,667$ ).

**Tabel 12. Lama Infertilitas dengan Kehamilan**

Lama infertilitas	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
≤ 5 tahun	5(16,1)	7(22,6)	12(38,7)
> 5 tahun	7(22,6)	12(38,7)	19(61,3)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)

*Fisher's exact test*  $\chi^2 = 0,072$  db=1  $p=0,541(1\text{-tail})$

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas

*1 cells(25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.65*

Keberhasilan kehamilan berdasarkan lama infertilitas menunjukkan perbedaan tidak bermakna antara  $\leq 5$  tahun dengan  $> 5$  tahun ( $p=0,541$ ).

**Tabel 13. Penyebab Infertilitas Dalam Tahun**

Tahun	Tuba n(%)	Suami n(%)	Endometriosis n(%)	Tak terjelaskan n(%)	Gabungan n(%)
2000	1(3,5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
2001	3(10,7)	2(7,1)	1(3,5)	0(0)	2(7,1)
2002	2(7,5)	4(14,2)	3(10,7)	1(3,5)	1(3,5)
2003	3(10,7)	3(10,7)	0(0)	1(3,5)	1(3,5)
Jumlah	9(32,1)	9(32,1)	4(14,3)	2(7,1)	4(14,3)

Keterangan : n = jumlah pasangan suami istri yang ikut program FIV

Persentasi penyebab infertilitas tertinggi berdasarkan pembagian dalam tahun adalah faktor tuba dan faktor suami dengan masing – masing sebesar 32,1% (tabel 12).

**Tabel 14. Penyebab Infertilitas**

Penyebab infertilitas	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
Tak terjelaskan	0(0)	2(6,5)	2(6,5)
Suami	4(12,9)	8(25,8)	12(38,7)
Tuba	3(9,7)	6(19,4)	9(29,0)
Endometriosis	3(9,7)	1(3,2)	4(12,9)
Gabungan	2(6,5)	2(6,5)	4(12,9)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi

Tabel diatas menunjukkan bahwa ternyata faktor suami masih merupakan faktor terbesar penyebab infertilitas dari keseluruhan siklus (12 dari 31 siklus).

#### 4.1.7 Embrio

Rerata jumlah embrio dan kualitas embrio berdasarkan kelompok umur istri ditampilkan pada tabel 15. Dari 31 siklus didapatkan sejumlah 2,03 (1,02) embrio yang dilakukan tandur alih / pemindahan embrio kembali ke dalam rahim ibu. Derajat kualitas embrio yang dinilai dari keseluruhan 31 siklus didapatkan nilai 2,45 (0,89).

**Tabel 15. Umur Istri, Rerata Jumlah dan Derajat Kualitas Embrio**

Umur istri	Jumlah embrio	Derajat kualitas embrio
20 – 24	3	1
25 - 29	2	2,4
30 – 34	2,1	2,2
35 - 39	2	2,7
40 - 44	1,7	3,3

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi ~ 31

Kehamilan yang terjadi pada saat tandur alih sejumlah 1-2 embrio, sebesar 35,5 % (11 dari 24 siklus). Kehamilan yang terjadi pada saat tandur alih sejumlah 3 embrio atau lebih terdapat sebesar 3,2% ( 1 dari 7 siklus).

**Tabel 16. Jumlah Embrio dengan Kehamilan**

Jumlah embrio	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
1 - 2	11(35,5)	13(41,9)	24(77,5)
≥3	1(3,2)	6(19,4)	7(22,6)
Jumlah	12(38,7)	19(61,3)	31(100)
<i>Fisher's exact test</i>	$\chi^2=2,535$	db=1	$p=0,143(1\text{-tail})$

Keterangan: n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas

*2 cells(50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.71*

Tabel 17. Derajat Kualitas Embrio dengan Kehamilan

Derajat kualitas embrio	Hamil n(%)	Tidak hamil n(%)	Jumlah n(%)
Derajat I - II	10(32,3)	5(16,1)	15(48,4)
Derajat III - IV	2(6,5)	14(45,2)	16(51,6)
<b>Jumlah</b>	<b>12(38,7)</b>	<b>19(61,3)</b>	<b>31(100)</b>
<i>Chi-Square test</i>	$\chi^2=10,860$	db=2	$p=0,004^*$

Keterangan : n = jumlah siklus induksi ovulasi, db = derajat bebas

**\* $p < 0,05$  bermakna**

Kehamilan yang terjadi pada saat tandur alih berdasarkan derajat kualitas embrio I dan II sebesar 32,3% ( 10 dari 15 siklus ). Kehamilan yang terjadi pada saat tandur alih berdasarkan derajat kualitas embrio III dan IV sebesar 6,5% (2 dari 16 siklus). Keberhasilan kehamilan berdasarkan jumlah embrio didapatkan perbedaan tidak bermakna ( $p=0,143$ ). Keberhasilan kehamilan berdasarkan derajat kualitas embrio didapatkan perbedaan bermakna ( $p=0,004$ ). Kualitas embrio derajat I – II keberhasilan kehamilannya lebih tinggi daripada kualitas embrio derajat III – IV.

Kehamilan terjadi pada 12 siklus (38,7% dari 31 siklus). Lima kehamilan sampai aterm, enam kehamilan menjadi abortus dan satu berakhir dengan kehamilan ektopik terganggu. Lima kehamilan yang mencapai aterm persalinannya dilakukan secara bedah sesar, dengan hasil empat bayi hidup normal dan satu bayi meninggal karena kelainan kongenital.

#### 4.2 Pembahasan

Pada penelitian program fertilisasi in vitro di klinik infertilitas FK UNDIP – RS Dr Kariadi – RS Telogorejo Semarang pada bulan Januari 2000 sampai Desember 2003 didapatkan sebanyak 31 siklus dari 28 pasutri infertil. Hasil tes kehamilan positif pada 12 siklus.

#### **4.2.1 Umur**

Rentang usia istri yang mengikuti program fertilisasi in vitro ini berkisar dari 24 sampai 40 tahun. Keberhasilan kehamilan paling tinggi berdasarkan pembagian kelompok umur pada penelitian ini ditemukan pada umur 25 sampai 29 tahun sesuai dengan kriteria usia reproduksi sehat. Adapun rentang usia yang tinggi kegagalannya adalah 40 sampai 44 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di RSUP Dr. Kariadi demikian juga dari hasil penelitian di Eropa<sup>3,4,24</sup>. Keberhasilan kehamilan pada prosedur fertilisasi in vitro menurun sejalan dengan makin tua umur istri terutama lebih dari 40 tahun<sup>4,5,18</sup>. Hasil penelitian ini melanjutkan penelitian yang dilakukan sebelumnya di RSUP Dr. Kariadi dengan rentang waktu yang lebih panjang dan sebagian data dasar yang sama. Kesamaan dengan hasil penelitian di Eropa, alasan yang memungkinkan adalah bahwa fungsi fisiologis wanita sama. Fungsi fisiologis akan menurun seiring bertambahnya usia, ovarium yang bertambah tua menjadi tidak tanggap terhadap rangsangan induksi ovulasi.

#### **4.2.2 Indeks massa tubuh**

Indeks massa tubuh berupa kriteria kurus, sedang dan gemuk tidak mempengaruhi keberhasilan kehamilan. Indeks massa tubuh kurus sampai sedang dari penelitian ini keberhasilan kehamilannya sama dengan indeks massa tubuh gemuk. Hal ini berbeda dengan penelitian ACOG di Amerika Utara pada tahun 2002, yang menyatakan wanita dengan indeks massa tubuh gemuk risiko terjadinya infertilitas lebih tinggi daripada wanita dengan indeks massa tubuh sedang. Kemungkinan adanya perbedaan ini disebabkan banyaknya siklus anovulasi karena

faktor malnutrisi termasuk berat badan berlebih / indeks massa tubuh gemuk pada wanita di Amerika<sup>36</sup>.

#### **4.2.3 Jenis induksi**

Jenis induksi ovulasi yang dilakukan pada penelitian ini sebagian besar (67,7%) menggunakan Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) dengan protokol panjang dan protokol pendek. Keberhasilan kehamilan berdasarkan jenis induksi antara kломifen sitrat + FSH dengan GnRH protokol panjang dan protokol pendek didapatkan hasil yang tidak berbeda. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian di Eropa<sup>33-35</sup>. Kemungkinan hal ini disebabkan oleh terbatasnya jumlah peserta program fertilisasi in vitro. Pemakaian GnRH meningkat karena GnRH dapat mencegah ovulasi prematur, dan berkurangnya kejadian hiperstimulasi ovarium. Induksi ovulasi dengan GnRH banyak dilakukan karena keberhasilannya lebih tinggi. GnRH dipakai sebagai protokol standar program fertilisasi in vitro di klinik Infertilitas RS Dr. Kariadi disamping protokol kломifen sitrat yang sudah ada sebelumnya. Penggunaan GnRH juga melihat ketersediaan jumlah obat, karena obat ini masih diimpor.

#### **4.2.4 Infertilitas**

Faktor tuba dan faktor suami masih merupakan faktor penyebab terbanyak infertilitas. Hal ini merupakan indikasi dilakukannya fertilisasi in vitro. Lama infertilitas tidak menunjukkan perbedaan dalam keberhasilan kehamilan antara  $\leq 5$  tahun dan  $> 5$  tahun. Jenis infertilitas primer dan sekunder juga tidak menunjukkan perbedaan dalam keberhasilan kehamilan. Penelitian yang dilakukan sebelumnya di Jakarta juga menunjukkan hal serupa. Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian di RS Dr Kariadi sebelumnya dan laporan dari 'RSAB Harapan Kita dan RS Dr. Sardjito<sup>1,8,9</sup>. Kemungkinan kesamaan dengan penelitian di RS Dr. Kariadi sebelumnya adalah karakteristik pasien yang hampir sama. Penelitian di RS Dr.



Sardjito juga tidak berbeda. Hal ini bisa dipahami bahwa pasien di Semarang karakteristiknya tidak berbeda dengan pasien di Jogjakarta. RSAB Harapan Kita Jakarta memberikan hasil yang serupa. Hal ini terjadi karena jumlah sampel di Semarang masih sedikit.

#### 4.2.5 Embrio

Kualitas embrio berdasarkan kelompok umur yang didapatkan pada penelitian ini sebagian besar akan makin menurun seiring dengan peningkatan usia. Jumlah embrio yang dihasilkan juga akan menurun. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di Jakarta dan di Eropa<sup>7,16,29</sup>. Kemungkinan adanya kesamaan dalam hal embrio yang dihasilkan dari istri yang tua embrionya juga berasal dari sel telur yang sudah tua mengingat bahwa sel telur pada wanita sudah terbentuk seluruhnya dalam ovarium. Derajat kualitas embrio yang makin baik memperbesar keberhasilan kehamilan telah diperlihatkan pada penelitian ini. Keberhasilan kehamilan terbesar didapatkan pada jumlah embrio sebanyak 1 sampai 2. Kemungkinan hal ini dapat dimengerti bahwa jumlah embrio 1 sampai 2 adalah embrio dengan kualitas terbaik yang didapatkan sehingga keberhasilan kehamilan lebih tinggi.

Angka kehamilan pada Klinik Bourn Hall di Inggris tahun 1991 - 1994 adalah sebesar 26%<sup>7</sup>. Unit Infertilitas dan Fertilisasi In Vitro Klinik Melati RSAB Harapan Kita Jakarta pada tahun 1987 - 1995 sebesar 23%<sup>7</sup>. Angka kehamilan per pemindahan embrio di Klinik Permata Hati RS Dr Sarjito Jogjakarta pada tahun 2000 sebesar 45%<sup>8</sup>. Klinik Infertilitas FK UNDIP- RS Dr.Kariadi - RS Telogorejo angka kehamilan per pemindahan embrio sebesar 38,7%. Angka ini mungkin tidak signifikan karena kasusnya sangat sedikit dibandingkan dengan tempat penelitian

lain. Persalinan dilakukan dengan bedah sesar, mengingat proses terjadinya kehamilan yang sulit dan panjang.

Keterbatasan pada penelitian ini disebabkan oleh data penyebab infertilitas belum jelas, pilihan obat pemicu ovulasi terbatas dan jumlah sampel sedikit.

## BAB 5.

### SIMPULAN DAN SARAN

#### 5.1 Simpulan

1. Keberhasilan kehamilan ditentukan oleh kualitas embrio. Kualitas embrio yang baik (I –II) mempunyai keberhasilan sebesar 32,3% sedangkan kualitas embrio yang kurang baik (III – IV) mempunyai keberhasilan sebesar 6,5%.
2. Derajat kualitas embrio cenderung makin turun seiring dengan bertambahnya umur ( 4 dari 5 kelompok umur).
3. Jumlah embrio sebanyak 1 - 2 buah mempunyai keberhasilan kehamilan lebih besar (35,5%) dibandingkan dengan jumlah embrio sebanyak 3 atau lebih yang hanya 3,2%.
4. Kelompok umur terbanyak yang mengikuti program fertilisasi in vitro dari kelompok umur 30-34 tahun yaitu 12 siklus (38,7%).

#### 5.2 Saran

- Perlu dilakukan pemeriksaan kualitas embrio dengan pemeriksaan PGD (*preimplantation genetic diagnosis*).
- Perlu ketersediaan obat untuk program fertilisasi in vitro secara kontinyu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sumapraja S. Infertilitas. Dalam : Ilmu Kandungan. Yayasan Bina Pustaka. Edisi ketiga. Jakarta; 1999: h. 426 – 50.
2. Sini R, Anwar INC, Atmadja A. Seluk Beluk Masalah Kesuburan. Dalam : Bayi Tabung Sebuah Harapan Baru. Masyarakat Penulis Ilmu Pengetahuan dan Teknologi, Jakarta; 2000: h. 13-45.
3. Adnyana PAAP. Faktor-Faktor Penyebab Infertilitas dan Keberhasilan Pengelolaannya. Tesis Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang; 1997 : h. 5 – 20.
4. Poerwoko AO, Siswanto F. Program Fertilisasi In Vitro di Klinik Infertilitas FK UNDIP – RS Dr.Kariadi- RS Telogorejo Semarang. Kumpulan Makalah. Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia XII 2003. Jogyakarta.
5. Hartanto H. Infertilitas dan Bayi Tabung. Dalam : Keluarga Berencana dan Kontrasepsi. Pustaka Sinar Harapan, Jakarta, 2003: h. 355-87.
6. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. World Health Organization, Geneva, 2002 : p. 103-15, 177-91.
7. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005 : p. 1013-56, 1175-202, 1215-44.
8. Pernoll ML. Infertility. In : Handbook of Obstetrics and Gynecology. Boston : Mc Graw-Hill. 10<sup>th</sup> ed; 2001: p.769-97.
9. Anwar INC. Seleksi Pasien Inseminasi Intra Uterus. Kursus Inseminasi Intra Uterin dan USG Transvaginal. PIT POGI XIV 2004. Bandung. h. 1-20, 128-43.
10. Elder K, Dale B. Micromanipulation techniques. In: In vitro fertilization 2<sup>nd</sup> ed. Cambridge University Press; 2000: p. 228-34.
11. Subiyanto, Jaffar M , Yan I. Evaluasi kehamilan program fertilisasi in vitro. Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia. POGI. Jakarta 1997 ; 21 : h. 62 – 6.

12. Amino AR, Suryadi E, Fauzia I. Pengalaman Klinik Program Bayi Tabung di RSUP Dr. Sardjito. Kumpulan Makalah/Kuliah utama PIT POGI XII Palembang. 2001
13. Noerpramana NP, Purwoko H. Pengelolaan Rekayasa Reproduksi IVF masa kini dan akan datang. Seminar Lokakarya Pengelolaan Infertilitas dan Rekayasa Reproduksi. Semarang. 2002.
14. Wibowo S. Mempersiapkan Suami Secara Optimal. Seminar Lokakarya Pengelolaan Infertilitas dan Rekayasa Reproduksi. Semarang. 2002.
15. Wibowo S. Gangguan Faktor Suami dan Penanganannya. Kursus Penanganan infertilitas Dasar dan Teknologi Reproduksi Bantuan. Pra Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia XII 2003, Jogjakarta.
16. Baziad A. Penanganan Infertilitas Pada Wanita. Dalam : Endokrinologi Ginekologi. Edisi 2. Jakarta : Media Aesculapius; 2003 : h.158-66.
17. Amino AR. Induksi ovulasi dan permasalahannya. Seminar Lokakarya Pengelolaan Infertilitas dan Rekayasa Reproduksi. Semarang. 2002.
18. Soendoro T. Kegagalan FIV/ISIS : Tinjauan dari Seleksi Hingga Implantasi.: Kursus Penanganan Infertilitas Dasar dan Teknologi Reproduksi Bantuan. Pra Kongres Obstetri dan Ginekologi XII 2003. Jogjakarta.
19. Samsulhadi. Peran Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Didalam Mempersiapkan Pasangan Infertil. Seminar Lokakarya Pengelolaan Infertilitas dan Rekayasa Reproduksi. Semarang. 2002.
20. Siswanto F. Pengantar Infertilitas dengan Teknik Rekayasa Reproduksi (Assisted Reproductive Technology). Dalam : Pra Kongres Obstetri dan Ginekologi Indonesia XII 2003. Jogyakarta.
21. Russell JB, Polan ML. Protokol induksi ovulasi. Dalam De Cherney, Polan ML, Lee RD, Boyers SP editor. Fertilisasi in vitro Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: BinaRupa Aksara; 1999: h. 198 -99.
22. Settlage DS, Motoshima M, Tredyway D. Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women. *Fertil Steril* 1999; 24:655.
23. Hafez E. Transport of spermatozoa in female reproductive tract. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 115:703.

24. Russell JB, Polan ML. Induksi Ovulasi : Clomiphene Citrate . Dalam : DeCherney, Polan, Lee, Boyers. Fertilisasi Invitro, Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina Rupa Aksara; 1999. h. 30 - 1.
25. Wisanto A. Dasar-dasar Konsepsi Buatan. Dalam: Wiknyosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi. Perkembangan Terakhir dalam Ilmu Kebidanan edisi 3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 1999. h. 937-46.
26. Stilman RJ, Arbit DI. Monitoring of Ovulation. In: Wallach EE, Zacur HA. Therapy of Infertility: Reproductive Medicine and Surgery. St Louis: Mosby; 1999. p. 569–91.
27. Shimizu M, Tandang AJ. Beberapa hal penting dalam konseling infertilitas. Dalam: Anwar INC, Jamaan HT. Peranan konseling dalam program inseminasi, Manual Inseminasi Intra Uterus. Jakarta: Puspa swara; 2002. h. 19–23.
28. Lawler AM, Gearhart JD. Genetic Counseling for Patients who will be undergoing treatment with Assisted Reproductive Technology. Fertil Steril 1999; 70:412–3.
29. Russell JB, Polan ML. Pemantauan Induksi Ovulasi dengan estradiol serum dan ultrasonografi. Dalam DeCherney, Polan, Lee, Boyers. Fertilisasi invitro Seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina Rupa Aksara; 1999. h. 200–1.
30. Giulani A, Schoell W, Auner J, Urdl W. Controlled Ovarian Hyperstimulation in assisted reproduction, effect on the immune system. Fertil Steril 1999; 70: 831–5.
31. Thorton MH, Francis MM, Poulson RJ. Immature oocyte retrieval, lessons from unstimulated ivf cycles. Fertil Steril 1999; 70:647–50.
32. Lightman A, Boyers SP, Jones EE. Induksi ovulasi : Human Menopausal Gonadotropin. Dalam Faktor Ovarium seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas. Jakarta: Bina Rupa Aksara;1999. p 36–7.
33. Guzick DS, Sullivan MW, Adamson GD, Cedars MI, Falk RJ, Peterson EP. Efficacy of treatment for unexplained infertility. Fertil Steril 1999, 70:207–13.
34. Soesatyo. Aspek Immunogenetik Sistem Reproduksi. Konggres Obstetri Ginekologi XII 2003. Jogyakarta.

35. Olivennes F. GnRH antagonis use in traditional and mild ovarian stimulation. 4<sup>th</sup> World Congres on Ovulation Induction. Bologna, Italy. 27-29 May 2004.
36. Huirne JAF, Lambalk CB, Janssens R, Schoemaker J. Gn RH Agonists versus Antagonist, Where are we today? 1<sup>st</sup> World Congress controversies in obstetrics, gynecology & infertility. Prague, Czech Republic. 1999.
37. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists. Available from URL: <http://humrep.oupjournals.org/cgi/content>.
38. Mansour RT, Aboulghar MA, Serour GI, Al-Inany HG. The use of GnRH antagonist in a flexible protocol : a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2): 444–6.
39. Best CL, Hill JA. Immunology and unexplained infertility. In: Surrey ES. *Unexplained infertility: Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 545–72.
40. Boyers SP, Jones EE. Penilaian Fungsi Ovulatorik. Dalam De Cherney, Polan. Lee, Boyers. *Faktor ovarium seri skema diagnosis dan penatalaksanaan infertilitas*. Jakarta: Bina Rupa Aksara; 1999. p. 10–1.
41. Lens JW, Rijnders PM. The embryo practice. In: *IVF Lab. Laboratory aspects of in-vitro fertilization*. Amsterdam: NV Organon; 1996. p. 179-81, 218-20.
42. Bongso A. *Handbook on blastocyst culture*. Singapore : Sydney Press; 1999. p. 21-3,26,61.