

**PENGELOLAN INFERTILITAS
DENGAN PROTOKOL YANG BERBASIS BUKTI**

Disusun oleh :
Tono Djuwantono



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG
2012**

Dipresentasikan pada: Workshop and Symposium: "Step by Step" Penanganan Kelainan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas. Bandung, 12-15 September 2012

Pengelolaan Infertilitas dengan Protokol yang Berbasis Bukti

Oleh: Tono Djuwantono

Infertilitas

Infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan pasangan suami istri untuk mendapatkan kehamilan secara alamiah setelah selama 1 tahun menjalani hubungan seksual tanpa kontrasepsi.^{1,2}

Infertilitas merupakan suatu masalah klinis yang umum ditemukan. Infertilitas mempengaruhi sekitar 13-15% pasangan di seluruh dunia.^{2, 3} Prevalensi infertilitas sangat bervariasi. Negara-negara maju cenderung memiliki angka prevalensi yang lebih kecil (1 dari 6 pasangan mengalami infertilitas) dibandingkan negara-negara yang sedang berkembang karena negara berkembang cenderung memiliki keterbatasan sumber daya untuk investigasi dan terapi infertilitas.^{2,3}

Selain itu, infertilitas juga dianggap sebagai suatu permasalahan publik. Infertilitas tidak hanya mempengaruhi kehidupan pasangan yang bersangkutan saja, namun juga mempengaruhi pelayanan kesehatan dan lingkungan sosial. Infertilitas juga mengakibatkan dampak psiko-sosial dalam diri pasangan infertil yang meliputi perasaan depresi, rasa sedih, bersalah, dan merasa dikucilkan secara sosial.⁴

Saat ini, banyak pasien tidak menerima layanan medis yang berbasis bukti. Namun demikian, banyak klinisi yang belum memiliki informasi mengenai terapi kesehatan dengan berbasiskan bukti. Oleh sebab itu, telah dilakukan

usaha pembuatan panduan klinis yang ditujukan untuk mendukung praktik berbasis bukti untuk dapat meningkatkan hasil yang lebih baik.

ETIOLOGI INFERTILITAS

Tabel 1. Faktor penyebab infertilitas beserta persentasenya

Penyebab Infertilitas	Persentase (%)
Faktor Wanita (Tunggal)	36
Faktor tuba	14
Endometriosis	6
Disfungsi ovulasi	6
Berkurangnya cadangan ovarium	9
Faktor Uterus	1
Faktor Pria (Tunggal)	17
Penyebab lain ^a	7
Penyebab yang tidak bisa dijelaskan ^b	10
<i>Multiple factor</i> (wanita saja)	13
<i>Multiple factor</i> (wanita + pria)	17

Keterangan:

^a Meliputi masalah-masalah imunologis, abnormalitas kromosom, kemoterapi kanker, dan penyakit serius.

^b Tidak ditemukan penyebab infertilitas pada kedua pasangan

Sumber: Diadaptasi dari Centers of Disease Control and Prevention. 2001. Assisted Reproductive Technology Success Rate, December 2003.⁵

Usia Wanita

Penelitian mengenai fertilitas menunjukkan bahwa kesuburan menurun sesuai dengan pertambahan umur. Sebanyak 11% wanita tidak melahirkan anak setelah umur 34, 33% infertil pada umur 40, dan 87% infertil pada umur 45 walaupun tanpa kontrasepsi.⁶

Bukti lain yang menunjukkan pengaruh umur terhadap fertilitas didapat dari angka kehamilan kumulatif pada wanita yang mencoba hamil dengan inseminasi buatan menggunakan sperma donor. Pada suatu penelitian dari 2000 wanita yang menjalani hingga 12 siklus inseminasi, didapatkan angka kehamilan paling tinggi pada umur 25 tahun atau lebih muda (73%) dan umur 26 – 30 tahun (74%), 16% lebih rendah (62%) pada wanita umur 31 – 35 tahun, dan 27% lebih rendah pada umur lebih dari 35 tahun.⁷ Penelitian inseminasi donor di Amerika menunjukkan hasil yang sama, angka kehamilan lebih rendah dan jumlah inseminasi per kehamilan 2 kali lipat lebih tinggi pada usia 35.¹

Tabel 2. Persentase infertilitas pada perempuan

Usia (tahun)	Persentase Infertilitas (%)
≤ 30	25
30-35	33
35-40	50
> 40	>90

Sumber: Jose-Miller, AB.⁷

Epidemiologi infertilitas

Peluang untuk mendapatkan kehamilan per siklus reproduksi pada pasangan muda yang sehat adalah sekitar 20%-50%. Peluang kumulatif terjadinya kehamilan dalam waktu 6 bulan pertama adalah 60%, 84% dalam kurun

waktu tahun pertama, dan 92% dalam kurun waktu 2 tahun dengan aktivitas seksual yang teratur.²

Beberapa penelitian melaporkan penyebab infertilitas yang berbeda-beda.^{7, 8} Beberapa penyebab lebih umum ditemukan pada beberapa negara dibandingkan negara lainnya, seperti *pelvic inflammatory disease* (PID) dan penyakit seksual menular (PSM) di Afrika.⁹ Beberapa kebiasaan individu dianggap sebagai faktor risiko terjadinya infertilitas, seperti konsumsi alkohol dan kebiasaan merokok yang berlebihan.^{2, 10}

Berdasarkan tinjauan literatur diketahui bahwa penyebab infertilitas yang paling umum antara lain²:

1. faktor pria, seperti abnormalitas sperma;
2. faktor wanita, seperti disfungsi ovulasi, patologi tuba;
3. faktor kombinasi pria dan wanita
4. Infertilitas yang tidak dapat dijelaskan (*unexplained infertility*); yang tidak dapat ditemukan penyebab terjadinya infertilitas

Karena angka kehamilan untuk mengalami kehamilan spontan di antara pasangan infertil lebih rendah daripada populasi pasangan fertil yang normal maka direkomendasikan untuk melakukan beberapa tindakan diagnostik yang berbasis bukti (*evidence-based diagnostic*) untuk mendeteksi adanya penyebab tersembunyi yang mungkin dapat diobati.

Penelusuran Riwayat (*History taking*)

Pasangan yang mengalami masalah infertilitas sebaiknya selain diwawancara secara bersamaan juga diwawancara secara terpisah untuk mendapatkan bukti penting yang mungkin tidak ingin diketahui oleh pasangannya.

Pengambilan riwayat secara menyeluruh dari kedua pasangan biasanya dapat mengindikasikan sumber permasalahan.

Penelusuran Riwayat Pasangan Infertil

Penelusuran riwayat pasangan infertil (*history taking*) meliputi penelusuran riwayat pada pasangan wanita dan pria. Penelusuran riwayat pada kedua pasangan akan dapat mengindikasikan kemungkinan masalah-masalah yang menyebabkan infertilitas. Berikut ini adalah beberapa hal yang harus dikaji dan dipertimbangkan pada saat penelusuran riwayat pasangan infertil:

1. Pasangan Wanita

a. Riwayat Saat Ini

Masalah/keluhan saat ini, usia, pekerjaan, hasil *temuan cervical smear* terkini, perubahan payudara seperti keluarnya cairan menyerupai susu, pertumbuhan rambut yang berlebih dengan disertai ataupun tanpa timbulnya jerawat di wajah dan dada, *hot flush*, gangguan nafsu makan, penyakit medis yang sedang diderita seperti diabetes dan/atau hipertensi, pengobatan yang sedang dijalani seperti konsumsi *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs), steroid seks dan obat-obatan sitotoksik atau obat-obatan relaksasi seperti ganja dan kokain, kebiasaan merokok, alkohol, dan konsumsi kafein.^{4, 8, 10}

b. Riwayat Menstruasi

Usia *menarche*, karakteristik siklus (lama siklus; siklus normal = 24-35 hari), dan adanya gejala nyeri saat menstruasi atau *intersmenstrual spotting*. Riwayat amenore primer atau sekunder. Aliran menstruasi (*hypermenorrhea* mengarah pada dugaan fibroid atau anovulasi).¹¹

c. Riwayat Obstetri

Ada atau tidak adanya kehamilan sebelumnya, jika ada, bagaimanakah luarannya? apakah terdapat riwayat keguguran berulang, aborsi yang diinduksi, infeksi pasca aborsi atau *puerperal sepsis*.

d. Riwayat Penggunaan Kontrasepsi

Adakah riwayat penggunaan kontrasepsi sebelumnya? terutama metode kontrasepsi IUD, dan masalah yang menyertainya.^{4,12}

e. Riwayat Aktivitas Seksual

Bagaimanakah frekuensi dan jadwal berhubungan seksual terkait dengan siklus? apakah terdapat penggunaan lubrikasi vagina atau *vaginal douching* setelah berhubungan, hilangnya libido, dan juga masalah lain yang ditemukan saat berhubungan seksual seperti kesulitan atau timbulnya rasa nyeri ketika berhubungan.^{7,12}

f. Riwayat Medis Sebelumnya

Pembedahan pelvik atau infeksi pelvik, tuberkulosis, bilharziasis, kista ovarium, *appendicectomy*, laparotomi, *caesarean section*, dan *cervical conization*. Tanyakan juga bagaimana status Rubella pasien.^{4,7}

g. Riwayat Keluarga

Selidikilah apakah terdapat riwayat endometriosis, aborsi berulang ataupun permasalahan yang sama pada saudara perempuan, atau riwayat diabetes mellitus, hipertensi, kelahiran kembar, kanker payudara dalam keluarga.^{4,7}

2. Pasangan Pria

a. Riwayat Sekarang

Masalah/keluhan pada saat ini, usia, pekerjaan, hasil temuan analisis semen sebelumnya, perubahan payudara seperti pembesaran payudara, penyakit medis yang diderita seperti

diabetes dan/atau hipertensi, konsumsi obat baik yang bersifat medis ataupun relaksasi, kebiasaan merokok, konsumsi alkohol dan kafein. ^{4, 7, 10, 13}

b. Riwayat Aktivitas Seksual

Tanyakanlah frekuensi dan waktu berhubungan, apakah terdapat masalah yang menyertai saat berhubungan seperti disfungsi ereksi atau masalah ejakulasi, dan hilangnya libido. Tanyakan pula riwayat pernikahan sebelumnya atau adanya hubungan seksual diluar pernikahan. ^{7, 13}

c. Riwayat Penggunaan Kontrasepsi

Tanyakan apakah terdapat penggunaan metode kontrasepsi sebelumnya baik yang bersifat sementara/temporer seperti kondom ataupun permanen seperti vasektomi. ^{4, 7}

d. Riwayat Sebelumnya

Apakah terdapat penyakit medis atau operasi pembedahan seperti penyakit gondok, tuberculosis, bilharziasis, infeksi menular seksual, *hydrocele*, *varicocele*, testis yang tidak turun, *appendectomy*, perbaikan *inguinal hernia*, atau operasi leher kantung kemih. ^{7, 11}

e. Riwayat Keluarga

Tanyakan kepada pasien apakah terdapat permasalahan yang sama di antara anggota keluarga laki-laki, atau adanya riwayat diabetes mellitus, dan hipertensi dalam keluarga. ¹²

Pemeriksaan Klinis

Pemeriksaan klinis secara lengkap terhadap kedua pasangan biasanya dapat mengungkap permasalahan yang melatarbelakangi. ^{4, 7, 8, 11-13} Di akhir tahap ini, sebagian besar dokter profesional akan dapat menggambarkan diagnosis

sementara. Investigasi akan diminta untuk membuktikan diagnosis klinis dan untuk mengeksklusi kemungkinan diagnosis lain yang mendekati.

Pemeriksaan Klinis Pasangan Infertil

1. Pemeriksaan Klinis terhadap Pasangan Wanita

a. Pemeriksaan Umum

Ciri-ciri vital (terutama tekanan darah), tinggi dan berat badan (Indeks Massa Tubuh (IMT) = rasio antara berat badan (kg) terhadap tinggi badan (m²) untuk menentukan berat badan yang melebihi atau di bawah berat ideal, karakteristik seksual sekunder, adanya rambut yang berlebihan dengan/tanpa jerawat pada wajah dan dada, dan acanthosis nigricans. Depigmentasi kulit yang tidak normal seperti vitiligo yang diduga berkaitan dengan penyakit sistemik autoimun. Pemeriksaan sebaiknya juga meliputi pemeriksaan kelenjar tiroid.^{2,6}

b. Pemeriksaan Payudara

Lakukanlah pemeriksaan payudara untuk mengevaluasi perkembangan payudara dan mengeksklusi kemungkinan adanya patologi atau *galactorrhea* yang dianggap ganjil.^{6,14}

c. Pemeriksaan Abdominal

Pemeriksah kemungkinan adanya massa abdominal, organomegali, ascites, abdominal striae, dan luka bekas pembedahan.¹⁴

d. Pemeriksaan Dada

Untuk mengevaluasi jantung dan paru-paru.^{2,14}

e. Pemeriksaan Genital

Mengevaluasi jenis sunatan, ukuran, dan bentuk klitoris, *hymen*, *vaginal introitus*, letak, ukuran, bentuk, permukaan, konsistensi, mobilitas dan arah

uterus, apakah terdapat massa adnexa yang teraba, cairan dari vagina, ketegangan, penebalan ligamen uterosakral, dan nodul-nodul dalam *cul-de-sac* yang menunjukkan endometriosis atau tuberculosis melalui pemeriksaan per-vaginal (PV).⁶

2. Pemeriksaan Klinis Terhadap Pasangan Pria

a. Pemeriksaan Umum

Lakukanlah pemeriksaan umum yang meliputi: ciri-ciri vital (terutama tekanan darah), tinggi dan berat badan (Indeks Massa Tubuh), jangkauan lengan, karakteristik seksual sekunder, dan pemeriksaan kelenjar tiroid.^{2,8}

b. Pemeriksaan Payudara

Untuk mengetahui apakah terdapat *gynecomastia*.^{2,12}

c. Pemeriksaan Abdominal

Mengevaluasi adanya massa abdominal, testis yang tidak turun, *inguinal hernia*, organomegali, atau ascites.²

d. Pemeriksaan Genital

Evaluasilah bentuk dan ukuran penis, kulup penis (*prepuce*), letak *urethral meatus* eksternal, volume testikular (menggunakan Prader's Orchidometer. Normalnya 25 ml = 3 x 5 cm), palpasi epididimis dan vas deferens, eksklusi vericocele atau hydrocele. Evaluasilah sensasi perineum, tekanan *spinchter* rektum, dan pembesaran prostat melalui pemeriksaan rektum (PR).^{2,12}

Investigasi

Pasangan infertil biasanya disarankan untuk memulai menjalani investigasi infertilitas setelah selama 12 bulan atau setelah 6 bulan (jika pasangan

wanita berusia lebih dari 35 tahun) mencoba untuk hamil dan mengalami kegagalan atau sesegera mungkin diinvestigasi jika ada penyebab infertilitas atau subfertilitas yang nyata.¹

Karena sebagian besar penyebab infertilitas adalah berupa abnormalitas sperma, disfungsi ovulasi, dan obstruksi tuba falopi, maka investigasi awal yang disarankan adalah dengan melakukan analisis semen (hasilnya dibandingkan terhadap kriteria WHO), deteksi fungsi ovarium dengan *hormonal assay* (kadar FSH folikular awal dan LH, progesteron mid-luteal), dan evaluasi patensi tuba menggunakan hysterosalpingografi (HSG).^{4, 8, 11, 15}

Banyak pasangan infertil telah memiliki data terkait dengan penilaian infertilitas sebelumnya. Data-data tersebut sebaiknya ditinjau kembali secara teliti. Investigasi infertilitas secara lebih lanjut mungkin diperlukan dengan memperhatikan presentasi klinis dan hasil tes pendahuluan. Peniadaan investigasi yang dianggap tidak diperlukan, pada beberapa pasangan tertentu, dapat mengurangi biaya pengelolaan infertilitas tanpa mengganggu angka keberhasilan terapi. Sebagai contoh, perempuan yang tidak pernah memiliki riwayat penyakit inflamasi pelvik ataupun endometriosis sebaiknya tidak disarankan untuk menjalani laparoskopi, terutama bila hasil hysterosalpingografi normal. Sama halnya, tidak diperlukan tes patensi tuba untuk pasangan yang memerlukan prosedur IVF ataupun ICSI.

Seorang wanita yang dicurigai mengalami anovulasi kronis, sebagian besar dikarenakan sindrom ovarium polikistik (SOPK) dan ditandai dengan riwayat siklus yang tidak teratur dalam jangka waktu lama serta presentasi klinis berupa hirsutisme, akan memerlukan evaluasi kadar hormon testosteron, *sex hormone binding globulin* (SHBG), *dihydroepiandrosteredione* (DHEA), *dihydroepiandrosteredione-sulfat* (DHEAS) dan prolaktin untuk membuktikan diagnosis sementara yang telah dibuat sebelumnya dan untuk mendeteksi sumber kelebihan androgen. Akan tetapi, perujukan secara dini kepada

dokter spesialis infertilitas diindikasikan untuk meningkatkan peluang keberhasilan (Tabel 3).

Tabel 3. Kriteria yang digunakan untuk merujuk secara dini ke klinik infertilitas

Wanita	Pria
<p>Usia < 35 tahun dengan lama infertilitas > 18 bulan ≥ 35 tahun dengan lama infertilitas > 6 bulan</p> <p>Lama siklus menstruasi: < 21 hari > 35 hari</p> <p>Abnormalitas menstruasi : Amenorrhoea Oligomenorrhoea</p> <p>Riwayat Kehamilan Ektopik</p> <ul style="list-style-type: none"> Infeksi pelvik Endometriosis Pembedahan pelvik (<i>ruptured appendix</i>) Anomali perkembangan <p>Hasil temuan P/V yang abnormal saat pemeriksaan</p> <p>Titer antibodi Chlamydia ≥ 1:256</p> <p>Mid-luteal progesteron < 20 nmol/l</p> <p>FSH fase folikular awal > 10 IU/l</p> <p>LH fase folikular awal > 10 IU/l</p> <p>Atas permintaan pasien atau kecemasan pasien</p>	<p>Riwayat patologi genital</p> <ul style="list-style-type: none"> Pembedahan uro-genital Infeksi penyakit menular seksual Varicocele Cryptorchidism Penyakit sistemik Kemoterapi/ Radioterapi <p>2 Abnormalitas hasil analisis semen</p> <ul style="list-style-type: none"> Jumlah sperma < 20 juta/ml Motilitas sperma < 25% (grade-a) Motilitas sperma (50% (grade-b) Morfologi sperma < 15% normal <p>Hasil temuan abnormal pada pemeriksaan genital</p> <p>Atas permintaan pasien atau kecemasan pasien</p>

Sumber: Kamel, RM.²

Pada beberapa kasus, penyebab infertilitas atau subfertilitas tidak dapat dicurigai hanya dari penelusuran riwayat dan pemeriksaan klinis. Pada kondisi demikian, tidak direkomendasikan untuk memberikan terapi sampai semua investigasi dasar selesai dilakukan dan hasilnya diterima.

Investigasi Pasangan Infertil

I. Investigasi Pasangan Wanita

A. Investigasi Dasar

1. Umum

Penghitungan jumlah seluruh komponen darah, analisis urin, *Papanicolaou smear*, kultur dari cairan vagina, serologi Rubella, Hepatitis B dan C, serologi HIV, dan serologi *Chlamydia trachomatis*.^{2,12}

2. *Hormonal Assay*

Dilakukan untuk memperkirakan ovulasi dan cadangan ovarium. *Hormonal assay* meliputi pengukuran kadar progesteron serum *mid-luteal* (5-10 hari sebelum siklus menstruasi yang diharapkan), kadar FSH dan LH (dua kali jika usia wanita > 38 tahun, pada hari ke- 2-5 saat siklus menstruasi). Tidak direkomendasikan untuk menggunakan grafik suhu tubuh basal dan *ovulation predictor home kit*.^{11,12}

3. *Ultrasonografi Transvaginal*

Ultrasonografi transvaginal digunakan untuk memantau ovulasi alamiah, mendeteksi adanya patologi pelvik (fibroid/polip) pada uterus ataupun ovarium, mengetahui bentuk dan letak uterus, terdapat abnormalitas atau arah uterus yang tidak normal..^{2,6}

Ketika pertama kali mencitrakan pelvis, kebanyakan radiografer dan radiologis menganjurkan untuk melakukan pemindaian transabdominal untuk memperoleh gambaran umum organ-organ pelvis, dan juga untuk memeriksa jika ada indikasi pada ginjal dan saluran ginjal

Beberapa penulis berusaha mendefinisikan kembali penampakan morfologi SOPK menggunakan ultrasound transvaginal, ultrasonografi transvaginal tiga dimensi, dan *magnetic resonance imaging* (MRI). Volume stroma ovarium berhubungan dengan konsentrasi serum testosteron dan dapat memberikan informasi yang lebih bermanfaat

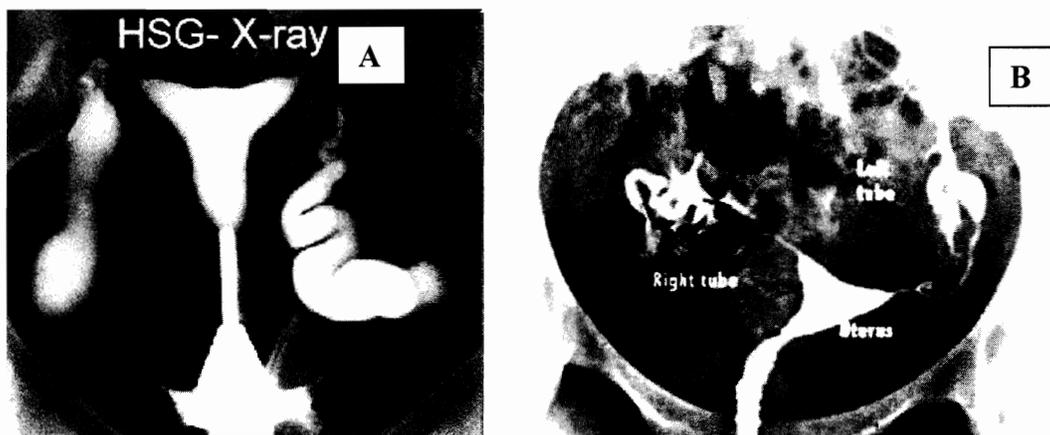
dibandingkan volume kista. Sayangnya, terdapat standarisasi yang rendah dalam diagnosis SOPK menggunakan ultrasound dan hampir setiap departemen radiologi menggunakan definisi mereka masing-masing yang bersifat subjektif. Sebagian besar penulis pada saat ini menerima suatu ketentuan bahwa seorang wanita didiagnosis mengalami SOPK ketika ditemukan ada sedikitnya 10 kista yang terlihat dengan ultrasound transabdominal, atau 15-20 kista dengan ultrasound transvaginal. Volume ovarium biasanya lebih dari 10 ml, dibandingkan dengan volume ovarium normal yang memiliki volume 5 ml. Saat ini yang umum dipergunakan dalam menapis pasien dengan SOPK adalah Kriteria Rotterdam (2003) dengan batasan ditemukannya oligo/anovulasi, hiperandrogen klinis ataupun biokimia, gambaran USG polikistik ovarium setelah eliminasi faktor etiologi lain.

4. ***Hysterosalpingografi atau Hysterosalpingografi-Contrast- Sonografi (HyCoSy)***

Infertilitas tuba didiagnosa sekitar 15%-50% pada pasangan subfertil. Histerosalpingografi sinar-X (HSG) memberikan gambar rongga uterus dan tuba Fallopi. HSG merupakan uji pendahuluan yang paling sederhana untuk menggambarkan rongga uterus dan tuba Fallopi dan sedikit komplikasi.

Perlu diingat bahwa prosedur sebaiknya dilakukan oleh ahli radiologi yang berpengalaman yang mampu menempatkan canula diatas atau ke dalam saluran servik dan dengan lembut menyuntikkan medium kontras ketika mencitrakan pelvis untuk memperoleh dinamika gambar aliran pewarna. Biasanya digunakan medium kontras yang larut dalam air dan akan diabsorpsi setelah satu jam. Meskipun telah dilaporkan bahwa terdapat kesamaan hasil penemuan antara HSG dan laparoskopi sampai 90%, namun telah dilaporkan terdapat false-positive diagnosis gangguan tuba unilateral sampai duapertiga kasus gangguan tuba pada

penggunaan kedua metode. Pada suatu metaanalisis dari 20 studi yang membandingkan HSG dan laparoscopi ditemukan bahwa sensitivitas dan spesivitas HSG untuk patensi tuba secara berturut-turut adalah 0.65 dan 0.83. Telah diketahui secara umum bahwa HSG merupakan metode yang tidak terpercaya untuk mendeteksi adhesi peritubular. Terkadang, penyebab sumbatan yang terlihat adalah berupa suatu sumbatan mukus, yang dapat disiram (*flushed*) melalui tuba dengan medium kontras. Terdapat laporan yang menyebutkan bahwa terjadi peningkatan kesempatan kehamilan dalam 2 atau 3 bulan baik setelah HSG ataupun laparoscopi tuba.



Gambar 1. Hasil pemeriksaan histerosonografi (A) Hydrosalping bilateral (B) Tuba Paten

HSG dapat dilakukan secara optimal di dalam 10 hari dari suatu periode menstruasi bila tidak ada risiko kehamilan. HSG sebaiknya tidak dilakukan bila pasien mengalami pendarahan. Kami menyarankan agar sebaiknya digunakan tindakan pencegahan kontraseptif selama siklus di mana HSG dilakukan. Jika wanita adalah seorang dengan oligo-/amenorrhea maka kami melakukan induksi pendarahan dengan progesteron setelah uji kehamilan menunjukkan hasil negatif. Bila terdapat pendarahan yang tidak teratur atau keraguan akan kemungkinan adanya kehamilan awal maka prosedur sebaiknya ditunda dan dilakukan tes kehamilan.

HSG dapat menimbulkan rasa tidak nyaman, terutama jika terdapat spasme tuba atau gangguan tuba. Disarankan pasien untuk meminum analgesik 30-45 menit sebelum prosedur. Lamanya preparasi HSG adalah 5 menit dan rata-rata lamanya waktu yang diperlukan untuk penapisan aliran medium kontras adalah 40 detik. Spasme tuba dapat terjadi dan bila hal itu terjadi maka sebaiknya dilakukan pemberian antispasmodik (glucagon, diazepam, hyoscine) dengan keberhasilan yang berbeda-beda. Mungkin cara yang paling baik untuk menghindari terjadinya kekejangan tuba adalah dengan cara menginjeksikan medium kontras secara perlahan.

5. Titer antibodi -*Chlamydia trachomatis*

Infeksi *Chlamydia* merupakan penyebab infertilitas tuba yang paling umum di negara-negara berkembang dan merupakan patogen yang ditularkan secara seksual. *C trachomatis* menyebabkan uretritis dan epididimitis pada pria sedangkan pada wanita menyebabkan servisit, salpingitis, dan endometritis, gejala bisa saja ringan dan tidak spesifik. *C trachomatis* memiliki bentuk intraselular dan ekstraselular. Antigen dapat dideteksi dengan dilakukannya *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) pada sampel *endocervical swab*. Serologi *Chlamydia* dapat memberikan bukti terjadinya infeksi sebelumnya dan merupakan uji penapisan rutin pada beberapa klinik. Adanya antibodi *chlamydia* dapat dengan tepat memperkirakan kerusakan tuba pada 90% kasus, dimana lebih dari setengahnya diketahui tidak memiliki riwayat penyakit inflamasi pelvis. Saat ini telah tersedia uji urin yang sensitif untuk mendeteksi infeksi *Chlamydia* yang sebelumnya pernah terjadi. Sebaiknya kondisi tuba terlebih dahulu diuji pada awal proses investigasi. Akan tetapi terdapat bukti bahwa hasil tes penapisan ternyata dapat menunjukkan hasil negatif ketika terdapat infeksi di saluran genital bagian atas. Dengan demikian perlu dilakukan perlindungan dengan pemberian antibiotik profilaksis pada semua prosedur yang menggunakan instrumen servik.^{16,17}

Beberapa tahun terakhir, muncul dugaan bahwa infeksi pelvis yang disebabkan oleh *Mycoplasma hominis* atau *Ureaplasma urealyticum* dapat menyebabkan infertilitas tuba. Akan tetapi penemuan mikroorganisme tersebut pada *swab* rutin tidak dapat memprediksi infertilitas karena prevalensi mikroorganisme tersebut yang cukup tinggi pada wanita fertil. Bakteri penyebab vaginosis menyebabkan infeksi vagina sampai 50%, dan seringkali tidak diketahui. Organisme yang berperan pada terjadinya infeksi meliputi: *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Mobiluncus spp.*, bakteri batang gram negatif dari genus *Prevotella*, *Prophyromonas*, *Bacteroides*, dan *Peptostreptococcus spp.* Koinfeksi dengan *Chlamydia gonorrhoea*, dan *Trichomonas* biasa terjadi. Vaginosis bakterial berhubungan dengan komplikasi infeksi setelah tindakan bedah ginekologis, keguguran pada trimester ketiga, dan persalinan prematur. Penapisan dan pengobatan yang dilakukan di klinik-klinik infertilitas dapat memberikan manfaat.¹⁶

- ❖ Titer antibodi immunoglobulin G serum $\geq 1:256 \rightarrow$ diobati dengan doxycycline (kedua pasangan)
- ❖ Berhubungan dengan oklusi tuba

B. Investigasi Lanjut

1. Hormonal assay

Pengukuran kadar prolaktin (jika siklus tidak teratur dengan/tanpa *galactorrhoea* atau adenoma hipofisis). Tes fungsi tiroid (untuk perempuan dengan gejala-gejala penyakit tiroid). Pengukuran kadar testosteron, SHBG, DHEA, dan DHEAS (untuk kasus-kasus dengan kecurigaan sindrom ovarium polikistik yang merupakan manifestasi dari hiperandrogen).^{2,6}

2. Laparoskopi

Laparoskopi merupakan baku emas dari pemeriksaan infertilitas termasuk evaluasi patensi tuba. Pada kebanyakan kasus infertilitas, tujuan dari laparoskopi adalah sebagai berikut; Pertama, untuk

membuktikan seluruh organ reproduksi dalam keadaan normal; Kedua, untuk mengidentifikasi jenis kelainan dan stadium kelainan yang sangat diperlukan untuk menentukan tindak lanjut pengobatan yang rasional, misalnya pada kasus endometriosis; Ketiga, untuk mengidentifikasi akibat sisa yang diakibatkan oleh suatu kelainan, misalnya pada suatu PID kronis. Dari tujuan tersebut, maka dapat disimpulkan laparoskopi memegang peranan penting sebagai alat diagnostik maupun modalitas terapi.¹⁸

3. Histeroskopi

Untuk mengevaluasi lesi-lesi intrauterin yang menempati ruang, yang terdeteksi¹³ pada pemeriksaan HSG sebagai perlekatan/adhesi atau polip.¹¹

Histeroskopi juga dapat menunjukkan abnormalitas rongga uterus yang dianggap normal berdasarkan pemeriksaan dengan histerosalpingogram. Visualisasi rongga uterus dengan histeroskop dapat menghasilkan diagnosis patologi endometrium secara lebih tepat terutama bila prosedur histeroskopi dipadukan dengan biopsi endometrium dengan teknik *targeted hysteroscopy biopsy*. Kombinasi histeroskopi-laparoskopi rutin dilakukan untuk memastikan diagnosis kelainan uterus kongenital yang diperoleh dari pemeriksaan HSG. Investigasi infertilitas faktor uterus lebih baik dilakukan menggunakan prosedur histeroskopi dan paling baik bila dipadukan dengan laparoskopi.

4. Karyotype kromosom

Untuk mengevaluasi pasien yang dicurigai mengalami kerusakan atau kelainan genetik seperti penderita sindrom Turner.¹⁵

2. Investigasi Pasangan Pria

A. Investigasi Dasar

1. Umum

Evaluasilah jumlah seluruh komponen darah, serologi hepatitis B dan C, HIV, dan serologi *Chlamydia trachomatis*.

2. Analisis semen

Dilakukan setelah masa abstinensia seksual selama 72 jam. Hasil analisis semen menginterpretasikan volume semen, jumlah sperma, motilitas sperma, dan morfologi sperma berdasarkan kriteria dari WHO (analisis pada satu laboratorium dapat dilakukan 2 kali dalam selang waktu 3 bulan).

B. Investigasi Lanjut

1. Post-coital test

Dianggap tidak memiliki nilai prediktif terhadap angka kehamilan.²

2. Antibodi anti-sperm dan tes fungsi sperma

Tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa terapi untuk antibodi *anti-sperm* mampu meningkatkan fertilitas.²

3. Hormonal assay

Pengukuran kadar hormon FSH, LH, Testosteron, TSH, dan prolaktin (untuk pria dengan hasil analisis semen yang abnormal dan dicurigai mengalami gangguan endokrin).^{12, 15}

4. Biopsi testis

Sebuah jarum biopsi aspirasi diperlukan untuk membedakan antara azoospermia obstruktif dan azoospermia non-obstruktif.²

5. Karyotype kromosom

Evaluasi diperlukan untuk pasien yang dicurigai mengalami kelainan genetik seperti aneuploidi kromosom seks, *cystic fibrosis*, dan delesi kromosom-Y.¹⁵

Terapi

Biaya untuk menjalani terapi infertilitas cukup mahal, oleh karena itu maka diperlukan protokol teknologi reproduksi berbantu (TRB) dengan biaya murah untuk mengurangi biaya fertilisasi *in vitro* (FIV) keseluruhan dengan cara membatasi pemeriksaan laboratorium yang diperlukan, memodifikasi rejimen stimulasi dan memberikan mesin-mesin serta peralatan dengan harga lebih murah.

Telah tersedia berbagai pilihan terapi untuk pasangan infertil seiring dengan perkembangan terapi reproduktif yang pesat dan pengalaman yang diperoleh melalui manajemen infertilitas. Terdapat 3 jenis utama terapi fertilitas², yaitu:

1. Terapi obat-obatan (seperti induksi ovulasi)
2. Terapi pembedahan (seperti laparoskopi dan histeroskopi)
3. Teknik reproduksi berbantu (TRB)

Pemilihan terapi infertilitas seringkali berhubungan dengan permasalahan efikasi, biaya, kemudahan pemberian/pelaksanaan, dan efek samping yang ditimbulkan. Ketentuan hukum, budaya, dan agama telah membatasi pilihan terapi yang tersedia pada beberapa negara, seperti penggunaan donor sperma dan oosit.

Pemilihan terapi fertilitas untuk pasangan infertil akan bergantung pada lamanya infertilitas, pasangan mana yang bermasalah, usia pasangan wanita, adanya anak atau tidak sebelumnya, dan penyebab patologis yang melatarbelakangi.²

Terapi Untuk Pasangan Infertil

I. Terapi Untuk Pasangan Wanita

A. Terapi Non-Invasif

1. Konseling

Pasien disarankan untuk tidak/berhenti merokok, tidak mengonsumsi alkohol, tidak menggunakan obat-obatan narkotik, dan mengikuti program penurunan berat badan jika pasien mengalami obesitas. Sebaiknya diberikan suplementasi asam folat dengan dosis harian 0.4 mg untuk mencegah kerusakan bumbung neural (disarankan pemberian dosis harian 5.0 mg bagi wanita yang sebelumnya memiliki anak menderita epilepsi atau pernah menerima terapi epilepsi), vaksinasi Rubella jika seronegatif (hindari terjadinya kehamilan selama 1 bulan). Berikanlah terapi jika terdapat masalah psiko-seksual.²

2. Induksi Ovulasi

Direkomendasikan untuk wanita dengan disfungsi ovulasi. Sebaiknya pasien disarankan untuk menjalani stimulasi ovarium terkontrol untuk program TRB.

3. Inseminasi Intra Uterin

Prosedur ini dapat diterapkan pada pasangan dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan atau kasus-kasus wanita dengan endometriosis ringan.

B. Terapi Invasif

1. Pembedahan Tuba

Dilakukan melalui adhesiolisis laparoskopik, kanulasi atau kateterisasi tuba.

- Laparoskopi operatif
- Hidrosalping: hilangkan atau jepit hidrosalping; jika hidrosalping dideteksi pada hysterosalpingogram maka cek ulang dengan ultrasonografi pada pertengahan siklus.

- Oklusi karen penyakit inflamasi pelvik, apendiksitis, endometriosis
- Meta-analisis: hidrosalping menurunkan PR sampai 50% dan meningkatkan aborsi spontan sebanyak 2 kali.
- Mekanisme efek yang merugikan
 - Penurunan nutrisi dalam cairan hidrosalping
 - Efek toksik dari cairan terhadap embrio dan/atau sperma
 - Penurunan ekspresi : α_v , β_3 , LIF, HOXA10
 - Efek pencucian (*wash out*) dari cairan
 - Peningkatan peristaltis endometrium karena cairan hidrosalping
- Ligasi hidrosalping atau salpingektomi memperbaiki PR normal
- Jumlah yang diperlukan untuk memperbaiki jumlah angka kelahiran: Tujuh sampai delapan perempuan akan memerlukan salpingektomi sebelum menjalani IVF untuk mendapatkan satu tambahan kelahiran hidup.
- Lakukanlah salpingektomi jika hidrosalping terlihat pada pemeriksaan ultrasound. Angka kehamilan meningkat pada wanita yang telah menjalani salpingektomi (Tabel 4) ^{8,19}
 - Tidak disetujui dilakukan stimulasi ovarium

Tabel 4. Angka kehamilan (%) pada wanita pasca salpingektomi dan wanita yang tidak menerima intervensi

	Angka kehamilan (%)
Salpingektomi	28.6
Tidak ada intervensi	16.3

^a*P* < .05

Sumber diadaptasi dari Strandell A. ¹⁹

- Laparotomi dengan teknik bedah mikro (tubal reversal → panjang tuba setelah reanastomosis adalah penting, membutuhkan panjang ≥4 cm;

durasi sterilisasi tidak penting); anastomosis tuba laparoskopik memiliki angka kehamilan 50% pada waktu 6 bulan

- IVF

2. Bedah Histeroskopik

Reseksi adhesi intrauterin atau polip

3. Abnormalitas Uterus

- Reseksi histeroskopi septum, submucosal leiomyoma, polip (jika > 0.5 cm)
- Laparotomi untuk mengangkat *multiple leiomyoma*

4. Endometriosis

- Terapi obat : bersifat supresif namun tidak menyembuhkan
- Terapi bedah; berulang, 5-20% per tahun; 40% setelah 5 tahun

5. Masalah Serviks

- Infeksi : antibiotik
- Sedikit mukus : IUI

6. Fertilisasi *In Vitro* dan Transfer Embrio

Prosedur yang diterapkan pada wanita dengan faktor tuba, faktor pria moderat, dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan.

II. Terapi Untuk Pasangan Pria

A. Terapi Non-Invasif

1. Konseling

Saran untuk berhubungan secara teratur sebanyak 2-3 kali/minggu, berhenti merokok dan konsumsi alkohol, tidak menggunakan obat-obatan narkotik, menggunakan celana dalam dan celana panjang yang tidak ketat, menghindari pekerjaan ataupun kondisi sosial yang mungkin dapat

menyebabkan peningkatan suhu/pemanasan testis. Berikanlah terapi jika terdapat masalah psiko-seksual.

2. Inseminasi Intra Uterin

Diterapkan untuk pasangan infertil dengan masalah infertilitas pria yang ringan.

B. Terapi Invasif

1. Perbaikan Patensi Duktus Melalui Pembedahan

Prosedur ini diterapkan untuk kasus pasien yang sebelumnya pernah menjalani vasektomi.

2. *Intra-cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)*

Prosedur ini biasanya diterapkan untuk pasien pria / faktor infertilitas pria yang serius atau pasangan infertil yang mengalami kegagalan siklus IVF secara berulang. Pembedahan untuk mendapatkan sperma biasanya dilakukan melalui teknik *percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA)*, *testicular sperm aspiration (TESA)*, *testicular sperm extraction (TESE)*, atau *microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA)*.

Konseling

Klinik-klinik fertilitas sebaiknya memperhatikan kebutuhan psiko-sosial dan emosional pasien infertil disamping kebutuhan medisnya. Isi konseling akan berbeda pada tiap pasangan karena bergantung pada permasalahan dan kebutuhan terapi setiap pasangan. Konseling biasanya meliputi konseling implikasi terapi, dukungan emosional, dan konseling terapeutik.

Kebanyakan pasien infertil mengetahui apa yang bisa mereka dapatkan dari terapi fertilitas melalui media informasi. Dengan sangat disayangkan, hal tersebut dapat menurunkan harapan pasien terhadap keberhasilan TRB.

Peluang lahir hidup setelah menjalani terapi hampir 50%. Keberhasilan terapi bervariasi seiring dengan usia pasangan wanita (usia optimum wanita adalah 23-39 tahun) dan berat badan (indeks massa tubuh yang ideal adalah 19-30).² Peluang keberhasilan semakin tinggi pada wanita yang sebelumnya pernah hamil. Belum ada cara yang diyakini terpercaya untuk memperkirakan keberhasilan pilihan terapi yang digunakan dan berapa kali usaha yang perlu dilakukan. Namun demikian, ketersediaan fasilitas dan keterampilan klinisi merupakan faktor-faktor utama yang menentukan angka keberhasilan.

Diperkirakan bahwa sekitar 28% pasangan infertil yang mencari bantuan reproduktif memiliki hasil temuan yang normal dari hasil evaluasi klinisnya sehingga lebih umum didiagnosis secara sementara sebagai *unexplained infertility*. Perkiraan angka kehamilan pada kelompok pasangan dengan *unexplained infertility* adalah sekitar 5% setelah melakukan hubungan seksual terjadwal, 10% setelah menjalani superovulasi dengan inseminasi intra uterin, dan 15%-25% setelah menjalani TRB. Tentu saja, angka-angka tersebut mengalami penyesuaian yang lebih rendah bagi wanita dengan usia lebih tua dan dengan durasi infertilitas yang lama.²

Ketika terapi dimulai, pasangan bisa saja mengalami optimisme ataupun putus asa. Masalah psikologi mungkin meningkat seiring dengan durasi terapi yang diperpanjang. Dokter yang memberikan terapi bisa mengalami rasa tidak mampu dan kepercayaan di antara pasien dan dokterpun terganggu ataupun hilang. Oleh karena itu, diperlukan konsultasi dan dukungan psikologi pada kondisi demikian.

Insidensi malformasi kongenital pada bayi-bayi hasil FIV berkisar 2%-3% di seluruh dunia dan angka insidensi tersebut sama dengan yang ditemukan pada bayi-bayi yang didapatkan melalui pembuahan alamiah. Namun

demikian, ternyata ditemukan bahwa terdapat sedikit peningkatan risiko abnormalitas kromosom pada bayi-bayi yang didapatkan dari prosedur ICSI sehingga perlu dikonsultasikan dengan pasangan infertil yang akan menjalani prosedur ICSI.^{2 9}

Kesimpulan

Infertilitas bukanlah penyakit yang dapat membahayakan jiwa namun dapat mengakibatkan gangguan psiko-sosial terhadap pasangan infertil. Hal tersebut masih menjadi masalah yang menantang di seluruh dunia. Pengelolaan infertilitas telah dan masih menjadi tugas medis yang sulit karena kesulitan tidak hanya ditemui pada diagnosis dan pemberian terapi gangguan reproduksi yang dialami masing-masing pasangan, tapi juga karena fakta bahwa keberhasilan terapi berupa entitas yang dapat diidentifikasi dengan jelas; yaitu pencapaian kehamilan. Dokter yang memberikan konseling pada pasangan infertil harus sangat mengenal penyebab infertilitas, investigasi dan pilihan terapi yang ada. Perlu diberikan informasi yang realistis kepada pasangan infertil mengenai peluang mendapatkan bayi lahir hidup, biaya dan risiko dari manajemen yang direncanakan serta pilihan alternatif bila terapi belum berhasil. Pasangan infertil akan memiliki peluang yang bagus bila memulai terapi dengan cara yang benar secara dini dengan kondisi keuangan yang cukup dan tidak menjalani investigasi yang tidak diperlukan untuk mengurangi biaya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Edisi. Philadelphia, PA, USA: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.
2. Kamel RM. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010;8:21.
3. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different? *Lancet*. 1985;2(8455):596-8.
4. Whitman-Elia GF, Baxley EG. A primary care approach to the infertile couple. *J Am Board Fam Pract*. 2001;14(1):33-45.
5. Centers of Disease Control and Prevention. 2001. Assisted Reproductive Technology Success Rate, December 2003.
6. Serafini P, Batzofin J. Diagnosis of female infertility. A comprehensive approach. *J Reprod Med*. 1989;34(1):29-40.
7. Jose-Miller AB, Boyden JW, Frey KA. Infertility. *Am Fam Physician*. 2007;75(6):849-56.
8. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4177-88.
9. Araoye MO. Epidemiology of infertility: social problems of the infertile couples. *West Afr J Med*. 2003;22(2):190-6.
10. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ, Jr. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*. 2002;78(3):491-9.
11. Case AM. Infertility evaluation and management. Strategies for family physicians. *Can Fam Physician*. 2003;49:1465-72.
12. Macaluso M, Wright-Schnapp TJ, Chandra A, Johnson R, Satterwhite CL, Pulver A, dkk. A public health focus on infertility prevention, detection, and management. *Fertil Steril*. 2010;93(1):16 e1-0.
13. Taylor A. ABC of subfertility. Making a diagnosis. *BMJ*. 2003;327(7413):494-7.
14. Hargreave TB, Mills JA. Investigating and managing infertility in general practice. *BMJ*. 1998;316(7142):1438-41.
15. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet*. 2002;10(5):303-12.
16. Battaglia C, De Iaco P, Iughetti L, Mancini F, Persico N, Genazzani AD, dkk. Female precocious puberty, obesity and polycystic-like ovaries. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26(6):651-7.
17. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):325-31.

18. Davajan V, Mishell D. Evaluation of the infertile couple. Infertility, contraception and reproductive endocrinology. 2 ed. New Jersey: Oradell; 1986. h. 381-5.
19. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J, Janson PO, Hamberger L. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. Hum Reprod. 1999;14(11):2762-9.