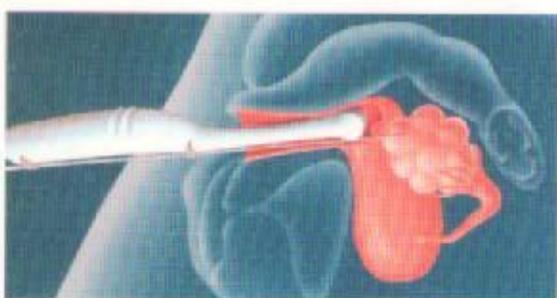


Fertilisasi In Vitro dalam Praktek Klinik



EDITOR:

- M. Sjarief Darmasetiawan
- Indra N. C Anwar
- Tono Djuwantono
- Ikhwanul Adenin
- Taufik Jamaan

Kelompok Seminat Kedokteran Reproduksi dan Embriologi
(Special Interest Group on Human Reproductive Medicine and Embryology)

FERTILISASI IN VITRO DALAM PRAKTEK KLINIK

Editor

Dr. M. Sjarief Darmasetiawan, SpOG, KFER (Ketua)
Dr. Indra N.C. Anwar, SpOG
Dr. Tono Djuwantono, SpOG, KFER, MKes
Dr. Ikhwanul Adenin, SpOG
Dr. Taufik Jamaan, SpOG

Perancang Sampul

Dr. Taufik Jamaan, SpOG dan Tim Artistik Puspa Swara

Sumber gambar sampul :

Sampul depan : Brosur / Atlas Reproduksi 100 thn Serono
Aspire Congress – China

Sampul belakang : 1. Buku Step by Step Ultrasound in Infertility
(Singh – Maholtra), India
2. Atlas Reproduksi, Serono Australia

Penerbit : Puspa Swara, Anggota IKAPI

Redaksi : Puspa Swara

Pemasaran : Klinik Fertilitas Morula RS. Bunda Jakarta
Jl. Teuku Cik Ditiro No. 28, Menteng
Jakarta Pusat – 10350
Telp: (021) 31922005
Fax: (021) 3101077
E-mail: taufikjamaan@bunda.co.id

Cetakan : I - Juni 2006 – Jakarta
ISBN / KDT

DAFTAR EDITOR



M. Sjarief Darmasetiawan, Dr, SpOG, KFER
Sub bagian Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
RSPAD Gatot Subroto
Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta



Indra NC Anwar, Dr, SpOG
Klinik Fertilitas Morula
Rumah Sakit Bunda, Jakarta



Tono Djuwantono, Dr, SpOG, KFER, MKes
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran
Klinik Aster, RS. Hasan Sadikin, Bandung



Ikhwanul Adenin, Dr, SpOG
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RS. Adam Malik, Medan



Taufik Jamaan, Dr, SpOG
Klinik Fertilitas Morula
Rumah Sakit Bunda, Jakarta

DAFTAR ISI

KATA SAMBUTAN PB-IDI	iii
KATA SAMBUTAN PB-POGI	iv
KATA PENGANTAR EDITOR	v
DAFTAR EDITOR	vi
DAFTAR KONTRIBUTOR	vii
DAFTAR ISTILAH	x
DAFTAR SINGKATAN	xviii
DAFTAR ISI	xx
Bab I	
TAHAP SELEKSI PASIEN	1
Seleksi Pasien Menuju Fertilisasi In Vitro	2
Evaluasi Infertilitas Pria Menuju Program FIV	38
Penilaian Fungsi Ovarium	59
Tata Laksana Sindroma Ovarium Polikistik pada Fertilisasi In Vitro	90
Endometriosis dan Teknologi Bantuan Reproduksi	107
Peranan Laparoscopi Dalam Program Fertilisasi In Vitro	120
Peranan USG Transvaginal Dan USG Transvaginal Doppler Dalam Bidang Assisted Reproductive Technologies	132
Saline-Infusion Sonohysterography dan Sonohisterosalpingografi	155

Polimorfisme Gen Reseptor FSH (FSHR) Sebagai Faktor Prediksi untuk Menentukan Jumlah FSH yang Diperlukan untuk Induksi Superovulasi	170
Pemeriksaan Kromosom-Y pada Pria Infertil yang Mengikuti Program Fertilisasi In Vitro	179
Indikasi dan Persyaratan Pasien untuk Mengikuti Program Fertilisasi In Vitro (FIV)	190
Evaluasi Infertilitas Pria Menuju Penanganan FIV	195
Penggunaan USG Transvaginal dalam Penanganan Pasangan Infertilitas	200
Bab II	
TAHAP STIMULASI	209
Prosedur Hiperstimulasi Ovarium Terkontrol dalam Program Fertilisasi In Vitro	210
Protokol Stimulasi Ovarium dalam Fertilisasi In Vitro	221
Bab III	
TAHAP PELAKSANAAN	225
Pemantauan Stimulasi Ovarium pada Program Fertilisasi In Vitro	226
Prosedur Ovum Pick Up (OPU) (Petik Ovum)	242
Prosedur Transfer Embrio	250
Sindroma Hiperstimulasi Ovarium	259
Penunjang Fase Luteal	271

Bab IV	
PROSEDUR PENUNJANG PROGRAM FERTILISASI IN VITRO	273
Prosedur dan Teknik PESA, MESA, TESA, dan TESE	274
Teknologi Reproduksi Buatan (TRB) Aspek Etik dan Legal	279
Perkembangan Teknologi Rekombinan Gonadotropin	291
Bab V	
TAHAP SELEKSI PASIEN	309
Teknik Fertilisasi In Vitro (FIV Konvensional)	310
Peran Teknologi Freezing & Thawing Sperma	316
Dalam Program Reproduksi Dibantu	316
Prosedur Simpan Beku dan Pencairan Embrio	322
Prosedur Mikromanipulasi (Intra Cytoplasmic Sperm Injection/ICSI)	337

DAFTAR KONTRIBUTOR

- **Akmal Taher, Prof. DR. Dr. SpU (K)**
Divisi Urologi ,Departemen Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- **Andi Hudono, Dr, SpOG, MRCOG (UK)**
The Jakarta Women and Children Clinic
Jakarta
- **Binarwan Halim, Dr, SpOG**
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RS. Adam Malik, Medan
- **Colin M Howles, PhD**
Medical Vice President
Serono, Singapore
- **Delfi Luthan, Prof, Dr, SpOG, KFER**
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RS Adam Malik, Medan
- **Dwi Anita Suryandari, DR, MS**
Departemen Biologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Jakarta
- **Dwi Keni Melvynia, SSi**
Embriologist
Klinik Fertilitas Morula
Rumah Sakit Bunda, Jakarta

- **Farid Anfasa Moeloek, Prof, DR, Dr, SpOG, KFER**
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- **Harris Harlianto, Drs**
Embriologist
Klinik Fertilitas Aster
RS. Hasan Sadikin, Bandung
- **Herman Wibisono, MS, Dr, Sp And**
Sub Bagian Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
Klinik Aster, Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung
- **Hotma P. Silitonga, Dr**
Senior Business Unit Manager
PT. DKSH Tunggal, Serono, Jakarta
- **Ikhwanul Adenin, Dr, SpOG**
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RS. Adam Malik, Medan
- **Indra NC Anwar, Dr, SpOG**
Klinik Fertilitas Morula
Rumah Sakit Bunda, Jakarta
- **Irfan Wahyudi, Dr, SpU**
Divisi Urologi, Departemen Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- **Ita Fauzia Hanoum, Dr, MCE**
Embriologist, Klinik Permata Hati
RS. Sardjito, Yogyakarta

- **Laksmi Wingit Ciptaning, Dra, MSi**
Freelance Embriologist
Business Manager PT. Dipa pharmlab, Jakarta
- **M. Syarief Darmasetyawan, Dr, SpOG, KFER**
Sub bagian Endokrinologi Reproduksi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
RSPAD Gatot Subroto
Universitas Pembangunan Nasional Veteran, Jakarta
- **Nur Rasyid, Dr, SpU**
Divisi Urologi , Departemen Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- **Ponco Birowo, Dr, SpU**
Divisi Urologi, Departemen Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RS. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
- **Taufik Jamaan, Dr, SpOG**
Klinik Fertilitas Morula
Rumah Sakit Bunda, Jakarta
- **Tono Djuwantono, Dr, SpOG, KFER, MKes**
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran
Klinik Aster, RS. Hasan Sadikin, Bandung
- **Wiryawan Permadi, Dr, SpOG, KFER**
Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Pajajaran
Klinik Aster,RS. Hasan Sadikin, Bandung

PERANAN USG TRANSVAGINAL DAN USG TRANSVAGINAL DOPPLER DALAM BIDANG ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Tono Djuwantono/ Taufik Jamaan

PENDAHULUAN

Infertilitas didefinisikan sebagai kegagalan untuk mencapai kehamilan yang diinginkan setelah 12 bulan hubungan seksual tanpa alat kontrasepsi. Infertilitas terjadi pada kurang lebih 10-15 persen pasangan suami istri yang menikah. Dengan perkembangan teknologi saat ini dan penggunaan teknik reproduksi buatan, kurang lebih setengah dari pasangan ini dapat mencapai kehamilan yang didambakannya.^{1,2}

Perkembangan ultrasonografi dibandingkan dengan metode-metode lainnya telah menyebabkan perbaikan yang signifikan dalam manajemen modern kasus-kasus infertilitas pada wanita. Ultrasonografi transvaginal dapat digunakan membantu evaluasi siklus follikuler normal maupun siklus follikuler yang distimulasi, dapat digunakan untuk evaluasi sistem genitalia meliputi evaluasi endometrium, uterus, tuba dan juga sangat bermanfaat membantu aspirasi follikel, transfer embrio dan diagnosis patensi tuba. Adanya teknologi Doppler yang ditambahkan pada ultrasonografi transvaginal memungkinkan visualisasi pembuluh darah kecil intraovarium dan endometrium yang memungkinkan peneliti mempelajari perubahan fisiologi maupun patologis yang terjadi di ovarium dan uterus.³

TRANSVAGINAL SONOGRAFI DAN TRANSVAGINAL SONOGRAFI BERTEKNOLOGI DOPPLER DALAM BIDANG INFERTILITAS

Dewasa ini peranan transvaginal sonografi (TVS) dalam bidang infertilitas sangat besar. TVS dapat dipergunakan untuk berbagai kepentingan dalam evaluasi masalah infertilitas wanita. Manfaatnya kian besar dengan penambahan teknologi Doppler.

Kegunaan TVS dan TVS berteknologi Doppler antara lain :

- Evaluasi awal untuk mendeteksi kelainan-kelainan organ pelvis sebelum stimulasi ovulasi, contohnya : malformasi uterus, leiomyoma, hidrosalping dan endometrioma.
- Memantau pertumbuhan folikel dan memprediksi terjadinya ovulasi selama siklus yang dihasilkan oleh suatu stimulasi ovulasi termasuk di dalamnya memprediksi kemungkinan terjadinya Sindroma Hiperstimulasi Ovarium.
- Evaluasi berbagai faktor pada saat akan dilakukan Teknik Reproduksi Buatan misalnya memprediksi kemungkinan keberhasilan tandur embrio melalui *Biophysical Uterine Profile*
- Evaluasi pascastimulasi adanya awal kehamilan dan komplikasinya termasuk kehamilan ektopik dan kehamilan ganda.^{4,5}

Dalam penggunaan TVS ada beberapa hal penting yang harus diperhatikan,

sehingga penggunaan TVS dapat mencapai hasil yang optimal, yaitu :

- Informasi apa yang dapat dan ingin diperoleh dari pemeriksaan transvaginal sonografi ?
- Pemahaman dasar fisika Doppler
- Kapan waktu terbaik dalam siklus menstruasi untuk melakukan pemeriksaan ini ?
- Apa keuntungannya untuk pasien ?
- Apa keuntungannya untuk klinisi ?

Teknik Pemeriksaan Transvaginal Sonografi

Pada pemeriksaan TVS tidak diperlukan persyaratan kandung kencing penuh, sehingga pemeriksaan dapat dilakukan kapan saja. Sebelum memulai pemeriksaan sebaiknya diberikan penjelasan singkat kepada pasien tentang prosedur pemeriksaan. Pemeriksaan dilakukan di meja ginekologi dengan posisi litotomi. Transduser vagina dibubuhi jelly dan dipasang kondom, kemudian di bagian luarnya dibubuhi jelly. Transduser vagina dimasukkan perlahan-lahan ke arah anterior untuk memvisualisasi-kan serviks dan uterus. Jika uterus tidak terlihat pada posisi anterior gerakan probe dengan lambat ke sisi kanan atau kiri kemudian arahkan ke posterior. Setelah uterus terlihat penting dicatat posisinya ante atau retrofleksi dan ukurannya.

Uterus dievaluasi dalam bidang longitudinal, sehingga garis ekhogenik endometrium dapat divisualisasikan, kemudian diikuti dari ostium uteri internum sampai ke fundus. Tebal uterus diukur pada bidang longitudinal dan transversal. Batas normal uterus tidak hamil maksimal lebar 5 cm, tebal 4 cm, panjang serviks sampai fundus diukur, dan ukuran maksimal 8 cm. Apabila ukuran lebih

Endometrium terlihat gambaran sentral ekhogenik pada pandangan longitudinal dan ukurannya berubah sesuai siklus haid. Pada fase folikuler lanjut terlihat sebagai tiga garis hiperekoik, satu garis di tengah yaitu rongga endometrium, dikelilingi oleh dua garis hiperekoik sebagai batas endometrium dan miometrium dan terlihat halo di sekitarnya (Gambar 2). Perubahan ekhogenitas tersebut kemungkinan disebabkan oleh karena meningkatnya mukus dan glikogen dalam kelenjar endometrium. Pada fase luteal, endometrium lebih homogen hiperekoik, gambaran halo sekitar endometrium tidak terlihat lagi dan gambaran tiga garis menjadi samar atau menghilang.^{9,10,11}



Gambar 2. Gambaran ultrasonografi transvaginal longitudinal dari uterus pada hari Ke-13 siklus yang distimulasi dengan kломiphen sitrat. Gambaran halo di sekitar endometrium.

Tebal endometrium meningkat dari $5,1 \pm 0,5$ mm pada hari ke-4 siklus haid menjadi $11,5 \pm 0,5$ mm pada hari ke-24. Gambaran umum bila tebal endometrium fase folikuler lebih dari 6 mm, biasanya kadar estradiol serum mencapai di atas 200 pg/ml, dan perkembangan folikel mencapai ukuran lebih dari 14 mm. Terjadinya perubahan gema endometrium dari fase proliferasi ke fase luteal terjadi bila kadar serum progesteron lebih dari 1,5 ng/ml atau lebih, baik pada siklus alami maupun siklus yang mendapat stimulasi ovarium.¹⁰

Penelitian yang dilakukan dengan menggunakan TVS pada fase proliferasi lanjut siklus alami dan siklus yang dilakukan stimulasi gonadotropin didapatkan:

Endometrium diklasifikasikan dalam dua tingkatan menurut gambaran ekhogenitasnya.

Tingkat I ditandai dengan gambaran endometrium dengan ekhogenitas yang homogen.

- Tingkat II ditandai oleh lapisan dengan peningkatan densitas ekho di pinggir yang mengelilingi suatu daerah sentral yang sonolusent.

Tingkat I dan II dibagi lagi menjadi grup A (ketebalan > 9 mm) dan grup B (< 9 mm).

Tingkat IIA, adalah gambaran endometrium yang paling optimal untuk implantasi embrio. *Clinical Pregnancy Rate* per embrio transfer sebesar 33% pada tingkat IIA, sementara 3 kelompok lainnya kurang baik dengan *Clinical Pregnancy Rate* sebesar 7%.^{10,11,12} Ketebalan endometrium di atas 6 mm diperlukan untuk implantasi embrio. Banyak penulis setuju bahwa ketebalan endometrium merupakan faktor positif dan gambaran tiga garis lebih besar kemungkinan terjadinya implantasi embrio.^{10,11,12}

Pada paparan stimulasi ovarium dengan klomifen sitrat, khususnya jika telah lebih tiga kali pemberian obat, penting sekali diperhatikan ketebalan endometrium pada pertengahan siklus. Ditemukanya endometrium yang tipis kurang dari 6 mm, dapat didiagnosis defek negatif pada endometrium akibat stimulasi klomifen sitrat dan bila keadaan ini terjadi, obat harus dihentikan dan diganti pada siklus selanjutnya. Beberapa teori mengatakan bahwa pertumbuhan endometrium yang tidak baik, mungkin disebabkan oleh penurunan reseptor estrogen pada endometrium yang distimulasi dengan klomifen sitrat. Penelitian yang membandingkan ketebalan endometrium pada wanita yang diberikan klomifen sitrat dengan stimulasi FSH, didapatkan ketebalan endometrium yang lebih tipis pada wanita yang diberikan stimulasi ovulasi dengan klomifen sitrat (Gambar 3).^{10,13,14}



Gambar 3. Pencitraan ultrasonografi transvaginal defek negatif pada endometrium akibat stimulasi klomifen sitrat pada hari ke-10 siklus memperlihatkan ketebalan endometrium yang tidak sesuai dengan perkembangan folikel.

Beberapa kelainan dalam rongga uterus dapat dinilai dengan transvaginal sonografi. Kelainan paling umum yang perlu diamati adalah mioma, polip, adhesi intrauterin, septa uterus, hidrosalping.^{4,9,15} Mioma dapat didiagnosis sebagai area-area hipoeokhoik dalam stuktur miometrium. Dampak mioma pada fertilitas tergantung pada ukuran dan lokasinya. Miomauteri intramural dan subserosa yang besar dapat mendistorsi uterus dan mengakibatkan berbagai kesulitan dalam pengambilan ovum karena terdapat perubahan stuktur anatomis, miomauteri intramural di daerah kornu dapat mempengaruhi fungsi tuba (Gambar 4a, 4b), akan tetapi mioma submukosa merupakan kelainan yang sering luput pada wanita yang didiagnosis infertilitas yang tidak dapat diterangkan. Mioma submukosa dapat mendistorsi endometrium, sehingga dapat mengganggu implantasi (Gambar 5).

Gambar 4a



Gambar 4b



Gambar 4a & 4b. Gambaran ultrasonografi transvaginal miomauteri intramural. Mioma uteri di daerah kornu dapat mempengaruhi fungsi tuba. Pada dua kasus ini tuba yang bersangkutan non-paten.



Gambar 5. *Gambaran ultrasonografi transvaginal mioma submukosa. Mioma mendistorsi endometrium sehingga dapat mengganggu implantasi*

Adhesi intrauterin paling baik dilihat pada fase preovulasi, bila didapat endometrium yang tipis tidak sesuai dengan perkembangan folikel serta adanya riwayat amenore sekunder, harus dicurigai adanya adhesi intrauterin.

Tuba umumnya tidak terlihat kecuali terdapat hidrosalping, akan terlihat gambaran tubular anekhoik (Gambar 6).



Gambar 6. *Gambaran ultrasonografi transvaginal hidrosalping, menunjukkan gambaran tubular anekhoik. Pada laparoskopi diagnostik tampak dinding tuba berkelok-kelok, tipis, berisi cairan dan mengadakan perlekatan dengan dinding uterus.*

Sebagai jawaban pada pertanyaan di atas, dan jika hanya satu kali pemeriksaan yang dilakukan untuk mengevaluasi keadaan uterus sebelum dilakukan stimulasi ovarium, maka sebaiknya dilakukan pada fase preovulasi untuk data dasar menilai dan mendiagnosis kelainan-kelainan dalam uterus.⁹

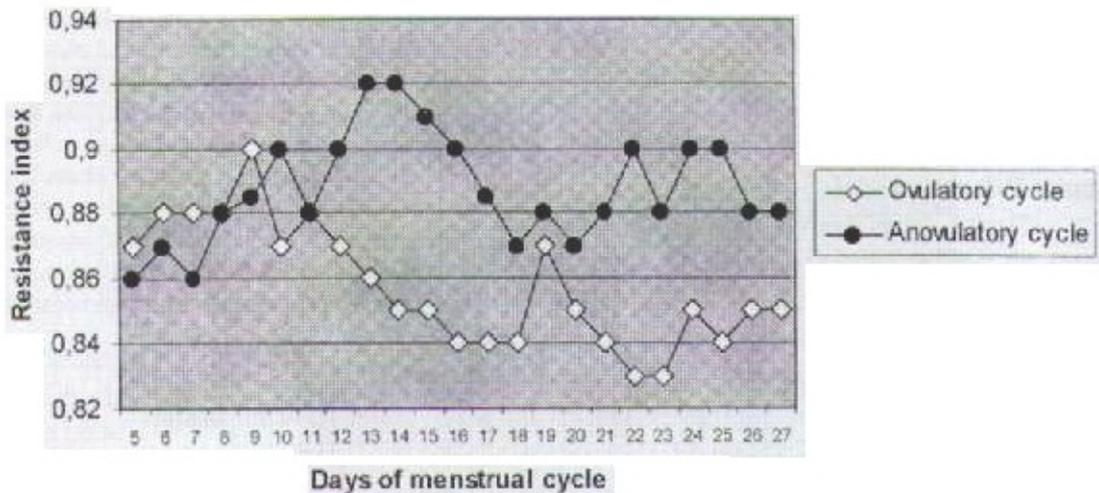
Doppler TVS pada Evaluasi Uterus dan Endometrium

Suplai darah utama uterus berasal dari arteri uterina dengan sedikit kontribusi tambahan berasal dari arteri ovarika.^{11,15} Arteri uterina membentuk arteri arkuata yang membentuk anyaman sirkumferensial di sepertiga luar miometrium. Pembuluh darah ini selanjutnya mempercabangkan arteri radialis yang setelah melewati perbatasan miometrium-endometrium memberikan cabang lebih lanjut dan menjadi arteri basalis dan arteri spiralis. Arteri basalis yang relatif lebih pendek, berakhir di *capillary bed* yang menjadi stratum basalis untuk endometrium. Arteri spiralis yang meluas lebih jauh ke dalam endometrium berakhir sebagai kapiler kompleks yang memberikan suplai darah untuk stratum fungsionalis endometrium.^{11,15}

Hanya arteri spiralis yang mengalami perubahan anatomis substansial selama siklus menstruasi. Pada saat menstruasi, kemungkinan disebabkan oleh karena penurunan level estrogen dan progesteron, arteri spiralis berkonstriksi, menyebabkan hipoksia lokal, iskemia dan pada akhirnya kematian sel di stratum fungsional. Bagian distal dari sistim arteriol ini selanjutnya luruh menjadi darah menstruasi.^{11,15}

Perubahan ritmis dari aliran darah uterus selama siklus berkaitan dengan rasio harian estrogen dan progesteron di peredaran darah sistemik. Rasio yang lebih tinggi antara estrogen terhadap progesteron dan jumlah aliran darah yang lebih besar yang mengalir melalui *vascular bed* uterus. Progesteron bersifat antagonis terhadap efek vasodilator estrogen. Dan keseimbangan ini dipengaruhi oleh rasio dari kedua steroid itu tadi.^{11,15}

Untuk mempelajari peranan fisiologis hormon ovarium terhadap resistensi vaskuler arteri uterina De Ziegler et al (1991) mempelajari wanita yang telah kehilangan ovariumnya dan mendapat terapi estrogen dan progesteron pengganti ternyata didapatkan dengan tidak adanya produksi estrogen dari ovarium arteri uterina memiliki *vascular resistance* yang tinggi ditandai dengan adanya sistolik yang sangat sempit pada aliran Doppler dan PI yang tinggi.^{11,15}



Gambar 7. Perubahan aliran arteri uterina pada siklus ovulatoar dan anovulatoar. (Dikutip dari : Fleischer AC, 2001)

Menurut hipotesis dari Goswamy dan Steptoe, wanita multipara memiliki aliran diastolik yang persisten selama fase folikuler awal dibandingkan dengan wanita yang nullipara. Dengan pemberian estradiol transdermal (0,1 hingga 0,4 mg per hari) dapat dibuktikan penurunan resistensi vaskuler. Oleh karena reseptor estrogen dapat diidentifikasi pada dinding pembuluh darah arteri uterina, maka efek estradiol terhadap aliran darah pembuluh uterus juga bersifat langsung.¹⁵

Oleh karena itu, dipostulasikan bahwa efek estrogen terhadap arteri uterina berkaitan langsung dengan kadar plasma estrogen aktif, sehingga terdapat hubungan langsung antara dosis dan efek estrogen.¹¹

Untuk analisis aliran darah arteri uterina yang menjadi patokan adalah daerah lateral serviks setingkat *cervicocorporal junction* dari uterus. Analisis aliran darah menunjukkan aliran yang menengah. RI sangat dipengaruhi oleh usia, fase dari siklus menstruasi dan kondisi khusus, misalnya adanya kehamilan atau tumor. Pada kebanyakan wanita RI mencapai $0,9 \pm 0,04$ hingga hari ke-13 dari siklus 28 hari.^{11,15}

Steer et al (1991) melaporkan bahwa aliran diastolik arteri uterina menghilang pada saat ovulasi.¹⁵ Hampir sama dengan hal tersebut Goswamy dan Steptoe menemukan peningkatan RI dan rasio sistolik-diastolik pada masa setelah ovulasi menurun sesuai dengan penurunan level estradiol plasma.¹⁵ Arteri uterina mencapai puncak impedansinya pada hari ke-3 setelah puncak LH. Dalam siklus menstruasi yang normal, terdapat peningkatan yang tajam pada

kecepatan end-diastolik antara masa peralihan fase proliferaatif dan fase sekresi. Yang menarik adalah impedance terendah terjadi pada puncak fase luteal pada mana implantasi paling sering terjadi. Penjelasan dari hal ini adalah karena suplai darah harus tinggi pada fase luteal akhir. Pada siklus yang anovulatoar perubahan ini tidak terjadi dan peningkatan terus-menerus dari RI terjadi. RI yang menurun secara persisten menunjukkan efek relaksasi dari arteri uterina, dan hal ini berlangsung terus hingga onset menstruasi.^{11,15}

Peningkatan vaskularitas endometrium sangat tergantung dari aliran darah arteri uterina, arteri arkuatus dan arteri radialis. Aliran darah di arteri spiralis pada siklus yang normal dikarakteristikan oleh kecepatan yang rendah, impedance yang rendah yang dapat dipergunakan sebagai prediksi kemungkinan kesuksesan proses implantasi. Tidak adanya aliran darah diastolik kemungkinan berkaitan dengan infertilitas dan buruknya profil reproduksi. Oleh karena itu, penilaian arteri uterina sangat penting untuk memprediksi lingkungan yang kurang menguntungkan untuk embrio transfer. Untuk kepentingan itulah, kemudian dikembangkan suatu sistim penilaian reseptivitas endometrium yang dikenal dengan nama *The Biophysical Uterine Profile*.^{11,15}

The Biophysical Uterine Profile

Applebaum menyatakan, bahwa Doppler USG dari uterus pada fase midluteal dapat digunakan untuk menilai reseptivitas endometrium.^{11,15} Parameter yang dipergunakan adalah:

1. Ketebalan endometrium.
2. Gambaran tiga garis dari endometrium.
3. Kontraksi miometrium.
4. Ekhogenitas miometrial.
5. Aliran arteri uterina.
6. Aliran darah endometrium.
7. Aliran darah miometrium.

Dari sini dikembangkan suatu tabel untuk menilai reseptivitas endometrium. Menurut Applebaum, nilai yang baik yaitu 20 berkaitan dengan konsepsi pada semua kasus yang dipelajarinya.¹⁵ Skor 17 hingga 19 berkaitan dengan kehamilan pada 77% kasus dan skor 14 hingga 16 berkaitan dengan 60% kehamilan. Skor di bawah 13 menunjukkan prediksi performa reproduksi yang buruk, disebabkan oleh karena reseptivitas endometrium yang rendah.

Serafini et al (1995) mengemukakan persamaan regresi antara berbagai parameter ini. Persamaan ini dikenal dengan nama *Preovulatory Sonographic Uterine Receptivity Index (SURI)*¹⁵

$$\text{SURI} = (4 \times \text{endometrial pattern}) + (5 \times \text{RI}) + (2 \times \text{diastolic flow})$$

Skor maksimum adalah 15 dengan ketentuan sebagai berikut : apabila ditemukan pola *triple line* endometrium (tipe III) skornya 3, intermediate (tipe II) yaitu apabila ditemukan *triple line* yang berakhir dengan halo hipoechogenik antara endometrium dan miometrium skornya 2, isoechogenik endometrium dan sinyal impedance yang rendah dari arteri uterina (tipe I) skornya 1.^{11,15}

Untuk RI apabila nilainya sama atau lebih rendah dari 0,79 pada arteri uterina skornya 1, dan apabila nilainya lebih tinggi dari 0,79 skornya 0. Adanya aliran darah diastolik pada arteri uterina yang kontinyu dinilai 1, dan apabila ditemukan diskontinuitas dinilai 0. Nilai skor yang lebih tinggi dari 13 berkaitan dengan 79% *pregnancy rate*, sedangkan skor antara 8 hingga 12 berkaitan dengan 46% *pregnancy rate*, pada saat nilainya kurang dari 8 keberhasilan transfer embrio hanya 9%.¹⁵

Kesimpulannya, peranan Doppler dalam menilai uterus dan endometrium sangat besar sebagai salah satu parameter untuk menilai reseptivitas endometrium.

Tabel 1. Indeks Reseptivitas Endometrium

TABLE 43-4. UTERINE RECEPTIVITY SCORES

Parameter	Applebaum ¹⁷³	Score	Salle et al. ¹⁷⁷	Score
Endometrial thickness	<7 mm	0	<7 mm	0
	7-9 mm	2	≥7 mm	3
	10-14 mm	3		
	>14 mm	1		
Endometrial morphology	None	0	Multilayered	3
	5 line	1	Others	0
Myometrial echogenicity	Distinct 5 line	3	Homogenous	1
	Homogeneous	2	Nonhomogeneous	0
Myometrial contractions	Nonhomogeneous	1		
	≤3 contractions	0		
Uterine artery PI	>3 contractions	3		
	≥3.0	0	≤3	4
	2.25-2.99	0	>3	0
	2.2-2.49	1		
Protodiastolic notch	≤2.19	2	Present	0
			Absent	2
End-diastolic blood flow			Present	4
			Absent	0
Myometrial blood flow (B mode)	Absent	0		
	Present	2		
Endometrial blood flow	Absent	0	Present	3
	Present but sparse	2	Absent	0
	Present multifocally	5		
Total		20		20

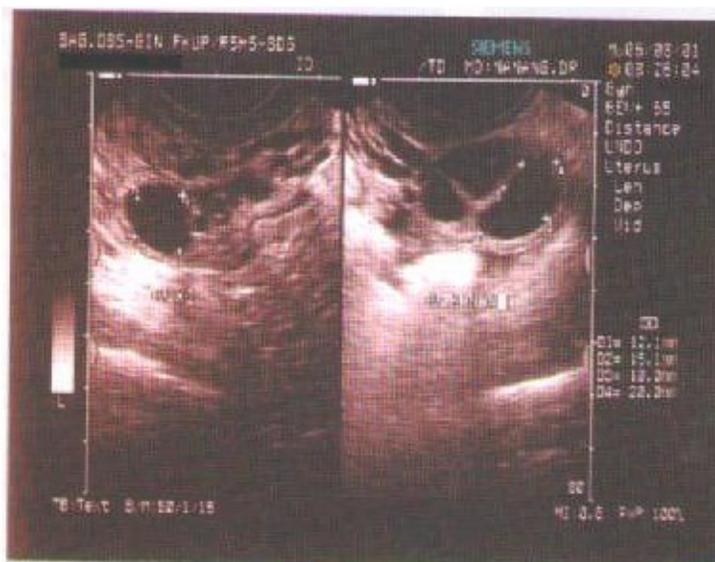
PI, pulsatility index.

(Dikutip dari : Heischer AC, 2001)

Pemantauan Ovarium

Selama proses stimulasi, TVS telah memberikan kontribusi besar dalam memantau pertumbuhan folikel dan prosedur pengambilan oosit. Hackeloer dkk, melaporkan korelasi yang bermakna antara diameter folikel dengan kadar estradiol plasma.¹⁶

Diameter folikel diukur dalam potongan transversal dan longitudinal untuk mendapatkan ukuran rata-rata. Folikel dapat terlihat dalam ovarium mulai hari ke-2 atau ke-3 dari siklus menstruasi dengan ukuran 3-4 mm. Laju pertumbuhan folikel antara 1-2 mm per hari hingga hari ke-12, dan didapatkan folikel dominan berukuran 12-16 mm (Gambar 9). Rupturnya folikel pada siklus natural terjadi pada saat ukuran rata-rata diameter folikel antara 18-28 mm (Gambar 10a, 10b).^{4,16}



Gambar 9. Gambaran ultrasonografi transvaginal beberapa folikel dominan hari ke-10 siklus yang distimulasi klomiphren sitrat.

Pasien yang dilakukan stimulasi ovulasi dengan klomifen sitrat pada umumnya diperiksa selang sehari yang dimulai pada hari ke-9, namun bila menggunakan dengan regimen hiperstimulasi terkontrol pada program TRB, diperiksa lebih awal, pada umumnya mulai antara hari ke- 5-8 siklus dan dipantau setiap hari atau selang sehari sesuai dengan respon pengobatan. Siklus yang diterapi dengan FSH tampaknya ada dua perkembangan folikel yang berbeda, pada wanita amenore dengan ovarium yang dorman akan berkembang sejumlah kecil folikel dengan kecepatan pertumbuhan dan produksi E2 berjalan secara linier berkorelasi dengan baik dan pada kelompok ini didapatkan angka kehamilan yang tinggi. Sebaliknya bila didapatkan banyak folikel dengan kecepatan pertumbuhan yang berbeda dan kapasitas produksi E2 yang berbeda-beda akan menyebabkan tidak sinkronnya pertumbuhan folikel dan produksi E2, keadaan ini akan menyebabkan risiko terjadinya sindroma hiperstimulasi ovarium.⁴

Pengukuran diameter folikel sangat penting karena hCG paling baik diberikan pada saat folikel berukuran 15-18 mm dan kadar E2 rata-rata 300-400 pg/ml per folikel dominan. Tanda lain adanya folikel matur secara sonografi adanya penurunan ekho intra folikel. Dari hasil penelitian tidak ada perbedaan yang bermakna dalam produksi E2 antara folikel berukuran 14 mm dengan diameter folikel yang lebih kecil, juga antara folikel berukuran 17 mm dengan diameter folikel yang lebih besar.¹⁶

Terdapat persamaan untuk menentukan kadar E2 serum yang diperkirakan tergantung jumlah dan ukuran folikel pada kedua ovarium pada saat akan diberikan hCG, prediksi kadar E2 tersebut adalah :³

$$\text{Kadar E2} = 291 \text{ pg/ml} + 180(x) + 64(y) + 18(z)$$

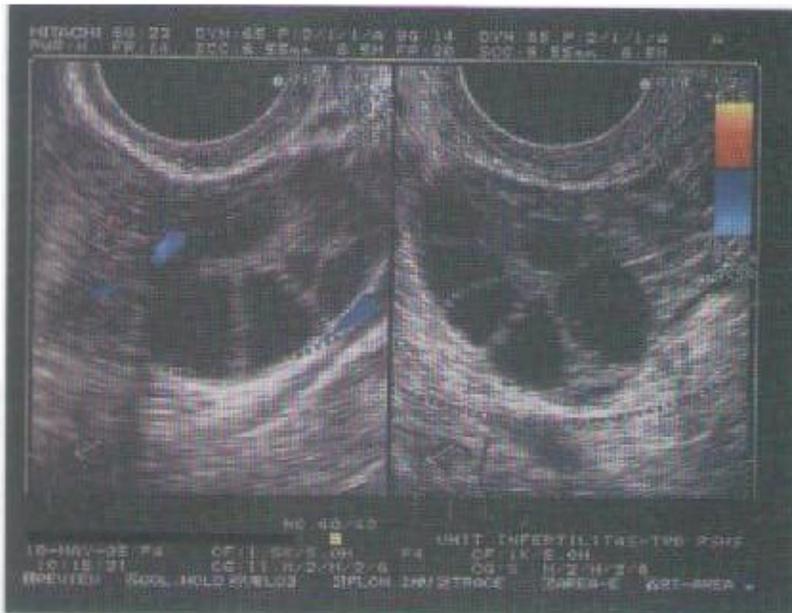
X = ukuran folikel ≥ 17 mm

Y = ukuran folikel 15-16 mm

Z = ukuran folikel ≤ 14 mm

Sindroma ovarium polikistik (SOP) adalah salah satu penyebab anovulasi dan amenore. Gambaran USG yang paling sering ditemukan adalah ovarium membesar, bentuk lonjong dengan gambaran folikel-folikel imatur yang multipel di daerah permukaan (Gambar 11). Deteksi USG pada SOP sangat penting karena keadaan tersebut umumnya sensitif terhadap stimulasi gonadotropin dan mudah mengalami hiperstimulasi. Bila pasien ovarium polikistik dilakukan stimulasi ovarium, maka gambaran akan lebih jelas secara USG.

hiperstimulasi ringan, sedang atau berat. Perkembangan hiperstimulasi ovarium yang berat dapat diduga adanya sejumlah folikel kecil yang berukuran sama pada hari ke-8 dan 9. Ditemukannya pembesaran ovarium disebabkan oleh peningkatan diameter folikel kecil dengan kadar estradiol yang tinggi lebih dari 2000 pg/ml dianjurkan untuk membatalkan penggunaan hCG untuk mencegah sindroma tersebut.¹¹



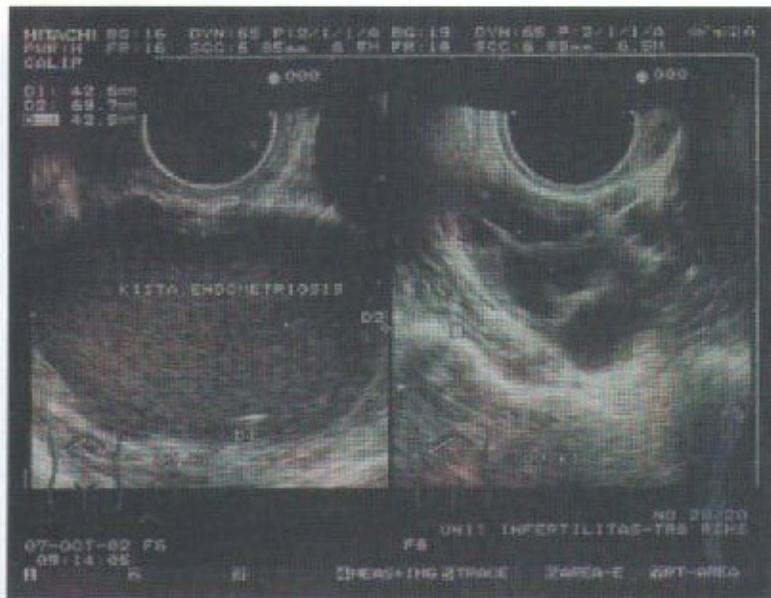
Gambar 12. Gambaran ultrasonografi transabvaginal sindroma hiperstimulasi ovarium akibat stimulasi FSH rekombinan pada pasien PCO.

Peranan transvaginal sonografi dalam memantau pertumbuhan dan perkembangan folikel dapat diringkas sebagai berikut :¹¹

1. Mendeteksi jumlah folikel yang tumbuh.
2. Menilai apakah respon folikel adekuat.
3. Mendeteksi adanya ovulasi.
4. Penentuan pemberian hCG.
5. Mendeteksi kemungkinan komplikasi (sindroma hiperstimulasi ovarium dan pertumbuhan yang tidak sinkron dari folikel).

Dalam beberapa keadaan kita harus menentukan apakah ada kista antrum sebelum dilakukan stimulasi ovarium, pemeriksaan yang paling baik dilakukan adalah pada fase folikular awal, untuk menghindarkan/

membedakan dengan kista korpus luteum yang secara karakteristik bentuk kista tidak beraturan, mengandung area-area padat dan semi padat. Kista endometriosis dapat terlihat dengan gema hipoekhoik, unilokuler atau multilokuler (Gambar 13). Adanya kista endometriosis di ovarium akan mempengaruhi secara nyata respon ovarium terhadap obat-obat stimulasi.²¹



Gambar 13. Gambaran ultrasonografi transvaginal kista endometriosis. A. Sebelum diterapi dengan GnRH α .

Doppler TVS pada Evaluasi Ovarium

Sistem vaskuler ovarium dapat dikelompokkan menjadi dua bagian kelompok besar yaitu sistem intrinsik dan sistem ekstrinsik.^{11,15} Sistem ekstrinsik terdiri dari percabangan arteri yang berawal dari trunkus abdominalis hingga cabang arteri pada saat akan memasuki ovarium, sistem ini bersifat homolog dengan sistem venanya. Sistem intrinsik terbentuk dari pembuluh-pembuluh darah yang masuk melalui hillus ovarium dan berlanjut menjadi suatu sistem mikrosirkulasi di dalam ovarium dan selanjutnya masuk kedalam drainase sistem vena. Perubahan siklus dari sistem vaskuler ovarium bermanifestasi paling banyak dalam sistem intrinsik ini.^{11,15}

Ovarium menerima vaskularisasi arterialnya dari dua sumber yaitu arteri ovarica dan cabang utero-ovarian dari arteri uterina. Arteri ini beranastomosis, membentuk arkus yang arahnya parallel dengan hillus ovarium. Pembuluh-pembuluh darah kecil keluar dari arkus ini melalui

central medulla menuju stroma hingga ke korteks ovarium. Pembuluh darah-pembuluh darah kecil inilah yang mengelilingi folikel. Pada perkembangan folikel selama siklus menstruasi, pembuluh darah kapiler yang kompleks secara progresif terbentuk di jaringan ikat di lapisan theca mengelilingi lapisan granulosa dari folikel. Kapiler-kapiler ini dapat diamati dengan menggunakan Doppler TVS selama fase proliferasi. Beberapa jam sebelum ovulasi terjadi, pembuluh darah-pembuluh darah ini melakukan penetrasi ke dalam lapisan granulosa. Setelah ovulasi terjadi proliferasi dari pembuluh darah tadi dari lapisan theca ke lapisan granulosa bersamaan dengan menyatunya lapisan theca untuk membentuk corpus luteum. Dalam 3-4 hari setelah folikel pecah, corpus luteum di suplai oleh kapiler sinusoidal kompleks yang membentuk sistem drainage dengan venullanya. Dengan *color Doppler*, darah yang mensuplai corpus luteum dapat dilihat sebagai cincin terang berwarna yang mengelilingi corpus luteum. Color Doppler dapat mendeteksi aliran darah baik di dalam stroma maupun di antara folikel. *Blood flow velocity waveforms* dari folikel dapat dilihat pada saat folikel mencapai ukuran 10 mm dan dapat digunakan sebagai parameter hemodinamik untuk menilai pertumbuhan dan maturasi ovarium.¹¹

Tabel 2. Parameter TSV Doppler berdasarkan Fase Folikuler

TABLE 43-1. ULTRASOUND AND DOPPLER PARAMETERS OF OVARIAN MORPHOLOGY AND CIRCULATION IN PREOVULATORY, OVULATORY AND EARLY POSTOVULATORY PHASE

Phase of the Cycle	Follicular Blood Flow
1. Follicular phase	Linear growth of the follicle (2-3 mm daily) RI = 0.54 ± 0.04
2. Preovulatory phase	Preovulatory follicle 18-24 mm in diameter Just before ovulation RI drops Increased vascularization of the follicular wall and increase in flow velocity are signs of impending ovulation
3. Ovulation	Follicular rupture RI = 0.44 ± 0.04 (lowest value)
4. Luteal/postovulatory phase	Changing appearance of the corpus luteum (echogenic, solid, complex, etc.) Increase in flow velocity during early luteal phase (RI = 0.43 ± 0.06) RI remains the same 4-5 days and then rises again (0.50 ± 0.04)
RI, resistance index.	

RI folikel kurang lebih $0,54 \pm 0,04$ hingga pada saat akan mengalami ovulasi. Penurunan RI terjadi dua hari sebelum ovulasi dan mencapai nadirnya pada saat

ovulasi ($0,44 \pm 0,04$). Perubahan vaskuler pada saat terjadi impending ovulasi termasuk meningkatnya vaskularitas pada dinding dalam folikel, dan hal ini terjadi bersamaan dengan LH surge sebelum erupsi ovulasi. Hal ini disebabkan oleh karena dilatasi dari pembuluh darah-pembuluh darah baru yang terbentuk antara lapisan vaskuler theca yang normal dengan lapisan vaskuler granulosa yang lebih hipoksia. Perubahan ini menyebabkan penguatan efek perpindahan oksigen melalui epitel folikel. Kecepatan aliran darah intrafolikuler meningkat 29 jam sebelum folikel mengalami ruptur dan terus berlangsung lebih kurang hingga 73 jam sampai saat pembentukan corpus luteum haemorrhagicum, dan hal ini dapat diamati dengan menggunakan Doppler. RI menetap hingga 4-5 hari setelah ovulasi, dan kemudian secara gradual meningkat lagi hingga $0,50 \pm 0,04$, tetapi tetap lebih rendah dibandingkan dengan RI pada fase proliferaif.^{11,15}

Beberapa penelitian eksperimental menunjukkan bahwa aliran darah folikel dominan menurun secara dramatis pada saat fase luteal akhir. Sedangkan folikel non-dominan menunjukkan *blood flow velocity waveform* yang lebih tinggi pada fase yang sama. Adanya aliran darah yang tinggi dan impedance yang lebih rendah pada fase luteal awal dan folikuler akhir di folikel dominan menunjukkan bahwa aliran darah pada saat itu diutamakan untuk folikel dominan. Hal ini sangat penting untuk mempertahankan aliran darah yang menghantarkan prekursor steroid dan mengangkut produksi progesteron dari folikel. Perubahan aliran darah pada arteri uterina dan arteri ovarica sebelum terjadinya ovulasi bukan hanya dipengaruhi oleh produksi progesteron juga dipengaruhi oleh komponen vasoaktif lainnya seperti prostaglandin yang juga memegang peranan dalam regulasi sirkulasi ovarium.^{11,15}

Meskipun diameter ovarium merupakan prediktor yang baik untuk menilai maturasi ovarium, namun diameter ovarium bukan merupakan prediktor yang baik untuk menilai kualitas oosit. Dari dua studi dalam TRB, Nargund et al (1996) mempelajari hubungan antara aliran darah folikel dengan produksi dari embrio yang secara morfologi normal. Mereka mempelajari folikel secara individual, oosit dan embrio sebelum diimplantasi, ternyata didapatkan bahwa ada kaitan yang erat antara kecepatan puncak sistolik, *collection rates*, pertumbuhan embrio dan *implantation rate*. Dari studi ini nampaknya memanen ovum dari folikel dengan kecepatan puncak sistolik lebih atau sama dengan 10 cm/detik secara signifikan mampu meningkatkan produksi embrio grade I, yang pada gilirannya tentu saja diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan implantasi. Penemuan ini juga didukung oleh studi lainnya yang membagi folikel berdasarkan prosentase pembuluh darah yang mensuplai permukaannya. Ternyata oosit yang dipanen dari folikel yang kaya pembuluh darah memiliki kualitas yang

lebih baik dan memiliki kemungkinan untuk difertilisasi lebih tinggi. Dari data-data tersebut di atas, maka dapat diambil kesimpulan bahwa penilaian perfusi vaskuler pada masa perifolikuler dapat menjadi suatu metode yang lebih baik untuk seleksi oosit dan diharapkan mampu meningkatkan *pregnancy rate* pada program TRB.¹⁵

Pada kasus PCOS, studi dengan menggunakan *color Doppler* menunjukkan bahwa perubahan penting pada vaskularisasi ovarium terjadi pada level arteri intraovarium. Pada umumnya arteri intraovarium tidak terlihat sebelum hari ke-8 hingga ke-10 pada siklus 28 hari namun Battaglia et al menemukan adanya perubahan arteri dengan karakteristik *low impedance vaskular* pada hari ke-3 hingga ke-5 pada pasien dengan PCOS. Hipersekresi tonik LH selama fase folikuler yang terjadi pada PCOS menyebabkan hiperplasia sel theca dan sel stroma dengan konsekuensi overproduksi androgen. Meningkatnya LH kemungkinan menyebabkan meningkatnya vaskularisasi stroma melalui berbagai mekanisme yang bekerja sendiri-sendiri, tetapi memiliki efek akumulasi yaitu neoangiogenesis, stimulasi catecholaminergic dan aktivasi leukosit dan sitokin. Diketahui pula bahwa pasien dengan PCOS yang hirsutisme menunjukkan PI arteri uterina yang lebih tinggi dibandingkan orang yang menstruasinya normal dan tidak mengalami hirsutisme. Hal ini ternyata berkaitan dengan level androstenedione, melalui mekanisme langsung vasokonstriksi androgen yang disebabkan oleh karena aktivasi reseptor spesifik yang ada di dinding pembuluh darah dan deposisi kolagen serta elastin di otot polos. Dalam kondisi ini dengan menurunnya perfusi arteri uterina dapat menyebabkan gangguan implantasi blastokist dan menyebabkan meningkatnya kejadian abortus pada pasien PCOS. Hasil yang serupa juga diungkapkan oleh Zaidi et al dan Allem Predanic yang mengkonfirmasi bahwa pemeriksaan dengan Doppler pada arteri stroma pasien PCOS bermanfaat untuk meningkatkan diagnosis dan memberikan informasi lebih jauh mengenai patofisiologi dan evolusi dari sindroma tersebut.¹⁵

Doppler juga dapat dipergunakan untuk memprediksi kemungkinan terjadinya OHSS pada stimulasi ovarium. Sladkevicius et al (1994), melakukan follow-up longitudinal dari PI dan kecepatan maksimum sistolik dari arteri uterina dan arteri ovarica pada siklus spontan. Mereka menemukan bahwa nilai PI terendah (antara 2 hingga 2,5) pada arteri uterina terjadi 7 hari setelah folikel ruptur. Kecepatan maksimum sistolik pada saat ini adalah antara 15 hingga 20 cm per detik. PI dan kecepatan maksimum sistolik dari stroma arteri pada saat ini antara 0,7 dan 0,8 atau antara 10 hingga 15 cm per menit. Dibandingkan dengan nilai normal ini, nilai aliran arteri uterina pada pasien OHSS yang diteliti Tekal et all memiliki nilai PI yang lebih rendah, tetapi memiliki nilai puncak sistolik maksimum yang lebih tinggi satu minggu setelah *ovum pick up*. Aliran

darah intraovarium menunjukkan hasil yang hampir sama, tetapi nilai puncak maksimum sistoliknya juga lebih tinggi. Trend ini dikenal dengan fenomena PI yang rendah, namun nilai puncak maksimum sistolik yang tinggi mengasumsikan bahwa peningkatan perfusi arteri uterina dan ovarica terjadi akibat induksi GnRH-a dan hMG/hCG jika dibandingkan siklus spontan. Kesimpulannya adalah bahwa OHSS kemungkinan disebabkan oleh karena vasodilatasi arteri perifer, bukan diakibatkan oleh faktor intrinsik intraovarium. Penjelasan yang dapat dipahami adalah sebagai konsekuensi peningkatan jaringan ovarium yang bersifat steroidogenik, maka output estrogen, progesteron dan berbagai vasoaktif pun meningkat, sebagaimana kita ketahui bahwa estrogen memiliki kemampuan meningkatkan permeabilitas kapiler dari pembuluh darah ovarium dan kapiler. Proses inilah yang menjadi berlebihan pada kasus OHSS, asites yang terjadi pada OHSS pun diduga disebabkan oleh karena sebab ekstraovarial.^{11,15}

Kecepatan aliran darah ovarium merupakan faktor yang dapat digunakan untuk mendeteksi kemungkinan terjadinya OHSS. Perfusi stroma ovarium harus dievaluasi sebelum pemberian stimulasi hormonal, khususnya pada pasien yang berisiko mengalami OHSS.^{11,16}

KESIMPULAN

1. USG transvaginal dan USG transvaginal dengan teknologi Doppler memberikan kontribusi yang besar bagi optimalisasi pengelolaan kasus infertilitas. Pemeriksaan ini bermanfaat untuk pemantauan ovulasi dan deteksi kelainan ovulasi. Penilaian perfusi uterus memiliki nilai prediktif bagi keberhasilan program TRB.
2. USG transvaginal juga dapat mendeteksi berbagai anomali uterus, seperti polip endometrium, mioma submukosa, adhesi intrauterin dan berbagai kelainan lainnya yang menyebabkan buruknya profil reproduksi seorang pasien.
3. Color Doppler sonografi merupakan suatu teknik yang simpel, non-invasif yang dapat digunakan untuk mempelajari aliran darah uterus dan ovarium dalam pengaruh stimulasi endogen maupun eksogen hormon seks steroid.
4. Resistensi vaskuler pada pembuluh darah uterus yang rendah dan kecepatan aliran darah yang tinggi dapat ditemukan pada uterus yang distimulasi dengan gonadotropin.
5. Parameter Doppler dapat digunakan untuk memprediksi reseptivitas endometrium. Resistensi pembuluh darah uterus yang tinggi memiliki

dampak pada penurunan keberhasilan implantasi. Kelainan ini tidak dapat dievaluasi dengan teknik pemeriksaan lainnya. Dengan Color Doppler bila ditemukan kondisi ini, maka program TRB seharusnya dihentikan sebelum kegagalan terjadi.

KEPUSTAKAAN

1. Goh HH. Hormone and Hormones Monitoring in Assisted Reproduction Programmes. In: Bongso A (editor). Assisted Reproductive Techniques 2001: 53-91.
2. Urbancsek J, Rabe T, Strowitzki. Ovarian Stimulation For In Vitro Fertilization : Past and Present. In : Rabe T, Strowitzski T, Diedrich K (eds). Manual on Assisted Reproduction: Springer 2000: 165-96.
3. Tawfik E, Mastroilli A, Campana A. Monitoring in vitro fertilization (IVF) cycles. <http://www.asrm.org>. 1998: 1-6.
4. Biswas A, Wong JC. Role of Ultrasound in Assisted Reproduction. In: Bongso A (editor). Assisted Reproductive Techniques 2001: 3-8.
5. Templeton A, Cooke I, O'Brien S. Evidence-Based Fertility Treatment. London RCOG Press. 1998 : 397-403.
6. Murad NM. Ultrasound or ultrasound and hormonal determinations for in vitro fertilization monitoring. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 63: 271-6.
7. Lindheim SR, Cohen MA, Chang PL, Sauer MV. Serum progesteron before and after human chorionic gonadotropin injection depends on the estradiol response to ovarian hyperstimulation during in vitro fertilization – embryo transfer cycles. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16: 242-6.
8. Hackeloer BJ, Ultrasound scanning of the ovarian cycle. *Journal of In-vitro fertilization and Embryo Transfer* 1984; 4: 217-20.
9. Goswamy R. Ultrasound in Assisted Conception. In: In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. PR Brinsden (editor). New York: The Parthenon Publishing Group. 1999: 157-69.
10. Glorlandino C, Gleicher N, Nanni C, et al. The sonographic picture of endometrium in spontaneous and induced cycles. *Fertil Steril* 1987; 47: 508-13.
11. Kurjak A, Kupesk S. Textbook on Color Doppler in Gynecology, Infertility and Obstetrics. 1st ed. Zagreb croatia 2001: 18-49.
12. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA. Sonography of the endometrium during conception and non conception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1986; 46: 442-6.

13. Cohen BM, Berry L, Roethemeyer V, Smith D. Sonographic assessment of late proliferative phase endometrium during ovulation induction. *J Reprod Med* 1992; 37: 685-90.
14. Salat-Baroux J, Uzan S, Giacomini P, Scemama H, Vuillard E, Boccara V. A comparative study of monitoring induction of ovulation using clomiphene and HMG-HCG. Hormonal and ultrasound profiles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1981; 10: 369-74.
15. Fleischer AC, Kepple DM, Vasques J. Infertility. In : Fleischer AC, Kepple DM (eds). *Transvaginal sonography*. Philadelphia JB Lippincott Company. 1995: 185-28.
16. Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP et al. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assement of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 122-28.
17. Ylosalo CV, Ronnberg L, Pauppilu P. Measurement of the ovarian follicle by ultrasound in ovulation induction. *Fertil Steril* 1979; 651-55.
18. Dodson MG. *Transvaginal Ultrasound*. Churchill Livingstone. 1 st eds 1991.
19. Blankstein J, Quigley MM. Induction of ovulation in the patient with polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 733-49.
20. Ellenbogen A, Rosenberg R, Shulman A, Libal Y, Anderman S, Jaschevatzky O, Ballas S. A follicular scoring system for monitoring ovulation induction in polycystic ovary syndrome patients based solely on ultrasonographic estimation of follicular development. *Fertil Steril* 1996; 65: 1175-77.
21. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian respons to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patiens with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15: 72-5.