

Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp. OG-KFER



Protokol Stimulasi Ovarium Terkendali :

Panduan Referensi Klinis Siklus IVF



Protokol Stimulasi Ovarium Terkendali :

Panduan Referensi Klinis Siklus IVF



**eureka
media aksara**

Anggota IKAPI
No. 225/JTE/2021



0858 5343 1992



eurekamediaaksara@gmail.com



Jl. Banjaran RT.20 RW.10

Bojongsari - Purbalingga 53362



DIREKTORAT JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
KEMENTERIAN HUKUM DAN ADIL HIMPUNAN R.I.

001384895

9



ISBN 978-634-315-411-2

786343

154112

**PROTOKOL STIMULASI
OVARIUM TERKENDALI:
Panduan Referensi Klinis Siklus IVF**

Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp. OG-KFER



PENERBIT CV. EUREKA MEDIA AKSARA

**PROTOKOL STIMULASI OVARIUM TERKENDALI:
Panduan Referensi Klinis Siklus IVF**

Penulis : Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp. OG-KFER

Desain Sampul : Rizal Pamungkas

Tata Letak : Amini Nur Ihwati

ISBN : 978-634-315-411-2

No. HKI : 001384895

Diterbitkan oleh : **EUREKA MEDIA AKSARA, JULI 2026**
ANGGOTA IKAPI JAWA TENGAH
NO. 225/JTE/2021

Redaksi:

Jalan Banjaran, Desa Banjaran RT 20 RW 10 Kecamatan Bojongsari
Kabupaten Purbalingga Telp. 0858-5343-1992
Surel : eurekamediaaksara@gmail.com
Cetakan Pertama : 2026

All rights reserved

Hak Cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh
isi buku ini dalam bentuk apapun dan dengan cara apapun,
termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan teknik perekaman
lainnya tanpa seizin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, karunia, dan penyertaan-Nya sehingga buku yang berjudul “Protokol Stimulasi Ovarium Terkendali: Panduan Referensi Klinis Siklus IVF” ini dapat diselesaikan dan hadir di tengah para pembaca. Buku ini disusun sebagai salah satu upaya untuk memperkaya literatur di bidang kedokteran reproduksi, khususnya mengenai stimulasi ovarium terkendali yang merupakan tahapan penting dalam keberhasilan program In Vitro Fertilization (IVF). Buku ini disusun secara sistematis mulai dari konsep dasar IVF, fisiologi reproduksi wanita, evaluasi pra-stimulasi, farmakologi obat-obatan reproduksi, hingga berbagai protokol stimulasi ovarium yang digunakan dalam praktik klinis. Selain itu, buku ini juga membahas monitoring respons ovarium, teknik pemicu ovulasi (ovulation trigger), prosedur pengambilan oosit (oocyte retrieval), serta pencegahan dan penanganan komplikasi yang dapat terjadi selama siklus IVF. Seluruh materi disajikan berdasarkan perkembangan ilmu pengetahuan dan prinsip evidence-based medicine yang menjadi landasan utama dalam praktik kedokteran modern. Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat bagi dokter spesialis obstetri dan ginekologi, dokter umum, residen, embriolog, bidan, perawat fertilitas, mahasiswa kedokteran, serta seluruh tenaga kesehatan yang memiliki perhatian terhadap bidang reproduksi berbantu. Kehadiran buku ini juga diharapkan dapat mendukung peningkatan mutu pelayanan infertilitas dan membantu para praktisi dalam mengambil keputusan klinis yang tepat dan bertanggung jawab. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan, pendidikan, penelitian, dan praktik klinis di bidang kedokteran reproduksi serta menjadi kontribusi nyata dalam meningkatkan kualitas layanan kesehatan reproduksi di Indonesia.

Jakarta, Juli 2026

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
A. Definisi dan Konsep Dasar IVF	1
B. Sejarah Perkembangan Teknologi Reproduksi Berbantu	2
C. Tujuan Stimulasi Ovarium Terkendali	5
D. Indikasi dan Kontraindikasi IVF.....	8
E. Prinsip <i>Evidence-Based Medicine</i> dalam IVF	10
BAB 2 FISIOLOGI REPRODUKSI WANITA	14
A. Anatomi Sistem Reproduksi Wanita	14
B. Folikulogenesis dan Oogenesis	17
C. Regulasi Hormonal Siklus Menstruasi	24
BAB 3 EVALUASI PRA-STIMULASI	27
A. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik.....	27
B. Pemeriksaan Laboratorium Dasar	31
C. Ultrasonografi Transvaginal.....	36
D. Penilaian Cadangan Ovarium	39
BAB 4 FARMAKOLOGI DALAM STIMULASI OVARIMUM.....	43
A. Gonadotropin Rekombinan dan <i>Urinary</i>	43
B. <i>Human Chorionic Gonadotropin</i> (hCG)	46
C. Obat Pendukung Siklus IVF	49
D. Agonis GnRH <i>Trigger</i>	52
E. Antagonis GnRH	55
F. Agonis GnRH	59
BAB 5 PROTOKOL STIMULASI OVARIMUM KONVENSIONAL.....	63
A. Protokol <i>Long GnRH Agonist</i>	63
B. Protokol <i>Flare-Up</i>	66
C. Indikasi dan Pemilihan Protokol	67
D. Protokol <i>Short GnRH Agonist</i>	68
BAB 6 PROTOKOL ANTAGONIS GNRH.....	71
A. Dasar Teoritis Protokol Antagonis	71
B. <i>Monitoring Respons Ovarium</i>	72

	C. <i>Flexible Protocol</i>	74
	D. <i>Fixed Protocol</i>	74
BAB 7	TRIGGER OVULASI DAN OOCYTE RETRIEVAL.....	76
	A. Pemilihan Jenis <i>Trigger</i>	76
	B. Penanganan Pascapengambilan Oosit	77
	C. Pencegahan Komplikasi.....	78
	D. Teknik Pengambilan Oosit	79
	E. Prinsip Trigger Ovulasi	80
BAB 8	STRATEGI OPTIMASI PADA PASIEN DENGAN	
	RESPONS OVARIUM BURUK (POOR	
	RESPONDER).....	82
	A. Definisi dan Kriteria Klinis	82
	B. Modifikasi Protokol Stimulasi	89
	C. Optimasi Laboratorium dan Prosedur Klinis	91
	D. Evaluasi Pra-Stimulasi dan Konseling Pasien.....	95
	E. Modifikasi Protokol Stimulasi	96
	F. Manajemen Laboratorium dan Embriologi.....	98
	G. <i>Monitoring</i> dan Evaluasi Respons	99
	DAFTAR PUSTAKA.....	102
	TENTANG PENULIS.....	104



**PROTOKOL STIMULASI
OVARIVM TERKENDALI:
Panduan Referensi Klinis Siklus IVF**

Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp.OG-KFER



BAB

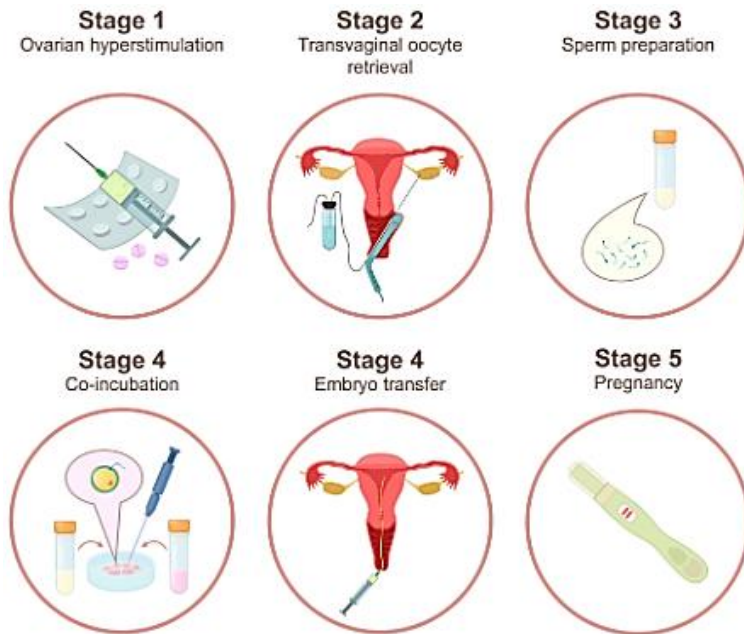
1

PENDAHULUAN

A. Definisi dan Konsep Dasar IVF

Infertilitas merupakan tantangan kesehatan reproduksi yang signifikan di Indonesia, mendorong perkembangan teknologi reproduksi berbantu seperti In Vitro Fertilization (IVF) yang kian dibutuhkan. Teknologi ini menjadi harapan bagi banyak pasangan yang ingin memiliki keturunan namun terkendala berbagai faktor medis yang menghambat proses pembuahan alami dalam tubuh.

Keberhasilan dari program IVF ini sangat bergantung pada penerapan protokol stimulasi ovarium terkendali yang tepat, aman, dan disesuaikan dengan karakteristik unik setiap pasien. Setiap pasien memerlukan pendekatan personal karena respons tubuh terhadap stimulasi obat-obatan dapat berbeda secara signifikan antara satu individu dengan individu lainnya secara medis.



Gambar 1.1 *In Vitro Fertilization Process*

Oleh karena itu, diperlukan sebuah panduan klinis yang komprehensif bagi para tenaga medis untuk meminimalisir risiko kegagalan dan mengoptimalkan hasil dari setiap siklus prosedur.

B. Sejarah Perkembangan Teknologi Reproduksi Berbantu

Perjalanan panjang teknologi reproduksi dimulai dari pemahaman mendasar mengenai fisiologi reproduksi manusia yang telah dipelajari sejak berabad-abad silam oleh para ilmuwan. Upaya untuk mengatasi infertilitas pertama kali tercatat melalui metode inseminasi buatan yang dilakukan secara sederhana pada abad ke-18 oleh para dokter pionir.

Namun, perkembangan yang sesungguhnya baru dimulai secara masif pada pertengahan abad ke-20 ketika teknik laboratorium mulai berkembang dengan dukungan teknologi mikroskop yang canggih. Penelitian intensif mengenai pematangan sel telur dan fertilisasi di luar tubuh menjadi fokus utama para ilmuwan untuk mencari solusi bagi pasangan yang

sulit hamil. Pada tahun 1950-an, keberhasilan fertilisasi sel telur hewan di laboratorium memberikan harapan baru bahwa prosedur serupa mungkin dapat diterapkan pada manusia di masa depan.

Tantangan etika dan teknis yang sangat besar membuat penelitian ini berlangsung sangat lambat karena minimnya teknologi pendukung yang mampu meniru lingkungan rahim manusia. Ilmuwan mulai mengeksplorasi penggunaan hormon untuk merangsang ovarium guna menghasilkan lebih dari satu sel telur, yang menjadi cikal bakal stimulasi ovarium terkendali saat ini.

Metode ini bertujuan meningkatkan peluang keberhasilan fertilisasi dengan ketersediaan lebih banyak sel telur berkualitas yang siap dibuahi di bawah pengawasan ketat ahli embriologi. Kesabaran dan dedikasi para peneliti dalam dekade tersebut menjadi fondasi utama yang memungkinkan lahirnya teknologi yang lebih kompleks dan aman bagi para pasien. Sejarah mencatat bahwa setiap kegagalan dalam eksperimen awal memberikan pelajaran berharga yang menjadi pijakan untuk terobosan medis yang lebih efisien dan terukur nantinya. Momen paling bersejarah terjadi pada tahun 1978 di Inggris dengan kelahiran bayi tabung pertama di dunia yang membuktikan bahwa fertilisasi in vitro berhasil dilakukan.

Keberhasilan ini memicu gelombang penelitian besar-besaran di seluruh dunia untuk menyempurnakan protokol klinis, termasuk pemilihan obat stimulan yang lebih efektif bagi pasien wanita. Perkembangan teknologi In Vitro Fertilization (IVF) kemudian merambah ke teknik Gamete Intrafallopian Transfer (GIFT) yang sempat populer sebagai alternatif bagi pasangan dengan kondisi tertentu. Namun, teknik IVF konvensional tetap menjadi standar emas karena kemampuannya dalam memantau secara langsung proses pembuahan dan perkembangan embrio di dalam inkubator laboratorium. Era tahun 1990-an menjadi saksi munculnya teknik Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) yang menjadi

revolusi bagi pria dengan masalah infertilitas berat seperti jumlah sperma yang sangat sedikit.

Teknik ini memungkinkan satu sperma tunggal disuntikkan langsung ke dalam sel telur, sehingga mengatasi hambatan pembuahan yang selama ini menjadi penyebab utama kegagalan prosedur IVF. Inovasi ini tidak hanya meningkatkan angka kehamilan secara drastis tetapi juga membuka jalan bagi teknik diagnosis genetik pra-implantasi untuk deteksi dini kelainan pada embrio. Integrasi antara teknologi genetika dan reproduksi berbantu menjadikan prosedur ini lebih dari sekadar alat untuk hamil, melainkan juga untuk memastikan kesehatan keturunan di masa depan. Perkembangan selanjutnya mencakup teknik pembekuan embrio dan sel telur (kriopreservasi) yang memungkinkan pasien menunda kehamilan atau melakukan siklus ulang tanpa harus kembali stimulasi. Kemajuan dalam teknologi media kultur embrio juga memberikan lingkungan yang semakin menyerupai kondisi alami di dalam saluran reproduksi wanita sehingga meningkatkan kualitas embrio hasil.

Memasuki abad ke-21, fokus teknologi reproduksi berbantu bergeser ke arah personalisasi protokol stimulasi ovarium untuk mengurangi risiko komplikasi serius seperti Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Penggunaan antagonis hormon pelepas gonadotropin (GnRH) menjadi standar baru yang lebih aman, nyaman, dan efisien dibandingkan dengan protokol agonis yang digunakan pada era sebelumnya. Sistem monitoring ultrasonografi yang semakin canggih memungkinkan dokter untuk memantau pertumbuhan folikel ovarium dengan akurasi tinggi secara real-time setiap hari selama masa stimulasi. Inovasi perangkat lunak berbasis kecerdasan buatan mulai diintegrasikan dalam pemilihan embrio terbaik, yang memberikan prediksi tingkat keberhasilan implantasi yang jauh lebih akurat bagi pasangan.

Di Indonesia, perkembangan teknologi ini juga mengalami kemajuan pesat seiring dengan meningkatnya kesadaran masyarakat serta tersedianya fasilitas klinik fertilitas

yang berstandar internasional. Para pakar di Indonesia kini telah mengadopsi standar global dalam protokol stimulasi ovarium, termasuk penggunaan trigger ovulasi yang tepat waktu untuk meminimalkan risiko medis. Pendidikan berkelanjutan bagi para dokter dan embriolog di tanah air memastikan bahwa setiap pasien mendapatkan pelayanan yang sesuai dengan prinsip kedokteran berbasis bukti terkini. Pentingnya dokumentasi klinis dan referensi ilmiah seperti panduan protokol stimulasi ovarium terkendali membantu menyamakan persepsi dan prosedur di berbagai sentra layanan bayi tabung nasional.

Tantangan di masa depan adalah membuat teknologi ini lebih terjangkau oleh berbagai lapisan masyarakat tanpa mengurangi kualitas layanan dan tingkat keamanan bagi ibu serta bayi. Perjalanan sejarah ini menegaskan bahwa kolaborasi antara ilmuwan, dokter, dan pasien akan terus mendorong batas kemampuan manusia dalam menciptakan kehidupan baru melalui teknologi yang semakin maju.

C. Tujuan Stimulasi Ovarium Terkendali

Tujuan utama dari stimulasi ovarium terkendali adalah meningkatkan jumlah folikel yang berkembang dalam satu siklus ovulasi dibandingkan dengan proses alami dalam tubuh wanita. Dengan memicu pertumbuhan banyak folikel secara bersamaan, tim medis dapat memperoleh lebih banyak sel telur yang matang untuk keperluan fertilisasi di laboratorium. Proses ini secara langsung meningkatkan peluang keberhasilan kehamilan karena tersedia lebih banyak embrio berkualitas untuk dipilih sebelum dilakukan prosedur transfer ke dalam rahim. Tanpa stimulasi yang terkendali, kemungkinan seorang wanita hanya menghasilkan satu sel telur saja, yang mana memiliki risiko kegagalan pembuahan yang jauh lebih tinggi.

Stimulasi ovarium memungkinkan dokter untuk mengontrol jadwal perkembangan folikel agar sel telur dapat dipanen pada waktu yang paling optimal bagi keberhasilan prosedur IVF. Pengaturan waktu yang tepat ini sangat krusial

karena sel telur harus mencapai tingkat kematangan yang sempurna sebelum dilakukan tindakan pengambilan oleh tim embriolog. Selain kuantitas, tujuan stimulasi ini adalah memastikan kualitas sel telur yang dihasilkan cukup baik untuk menjalani proses pembuahan hingga menjadi embrio yang sehat. Kualitas embrio yang baik menjadi faktor penentu utama apakah kehamilan dapat terjadi setelah embrio dimasukkan ke dalam rongga rahim pasien dalam program tersebut.

Dengan demikian, stimulasi ini menjadi fondasi awal yang menentukan seluruh rangkaian keberhasilan program bayi tabung bagi pasangan yang menjalani prosedur di klinik fertilitas. Pendekatan ini memberikan efisiensi waktu dan biaya bagi pasien karena peluang keberhasilan dalam satu siklus menjadi jauh lebih tinggi dibandingkan tanpa stimulasi. Tujuan berikutnya adalah untuk meminimalkan risiko pembatalan siklus yang sering terjadi akibat respon ovarium yang kurang maksimal terhadap pengobatan hormon yang diberikan dokter. Dengan memantau perkembangan folikel setiap hari melalui pemeriksaan ultrasonografi, dokter dapat menyesuaikan dosis obat agar respon ovarium tetap berada dalam target yang diinginkan. Monitoring intensif ini bertujuan agar pertumbuhan folikel berjalan secara serempak dan matang pada waktu yang bersamaan, sehingga hasil panen sel telur menjadi maksimal. Jika stimulasi tidak terkendali dengan baik, terdapat risiko folikel tumbuh terlalu lambat atau bahkan terjadi ovulasi prematur yang menyebabkan siklus harus dihentikan segera.

Oleh karena itu, protokol stimulasi dirancang sedemikian rupa untuk menjaga kestabilan hormonal pasien selama proses berlangsung guna menjamin keamanan prosedur bagi kesehatan pasien. Selain aspek keberhasilan, tujuan stimulasi ini adalah untuk memastikan prosedur dilakukan secara aman guna mencegah terjadinya komplikasi medis yang berbahaya bagi setiap pasien. Salah satu komplikasi yang paling diwaspadai dalam praktik klinis adalah Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) yang dapat mengancam keselamatan kesehatan reproduksi seorang wanita secara fatal. Dokter

menetapkan batas maksimal respons ovarium untuk menghindari kondisi hiperstimulasi, sehingga keseimbangan antara jumlah sel telur dan keamanan pasien selalu terjaga dengan ketat. Penerapan protokol yang tepat bertujuan memberikan perlindungan maksimal bagi pasien agar mereka dapat menyelesaikan seluruh rangkaian siklus IVF tanpa mengalami gangguan kesehatan yang berat. Keamanan pasien selalu menjadi prioritas utama di atas jumlah sel telur yang ingin didapatkan dalam setiap sesi stimulasi yang dilakukan oleh tim medis. Tujuan strategis lainnya adalah untuk memberikan fleksibilitas kepada tim medis dalam mengatur jadwal prosedur pengambilan oosit agar sesuai dengan kesiapan fasilitas laboratorium.

Dalam program IVF, waktu sangatlah berharga karena sel telur yang telah matang harus segera diproses agar tidak mengalami penurunan kualitas setelah diambil dari ovarium. Dengan stimulasi terkendali, dokter dapat mengatur hari di mana sel telur mencapai kematangan puncak sehingga laboratorium embriologi dapat dipersiapkan dengan sumber daya optimal. Sinkronisasi antara kesiapan ovarium pasien dan kesiapan tim embriolog di laboratorium merupakan kunci untuk mencapai angka keberhasilan kehamilan yang tinggi secara konsisten setiap harinya. Selain itu, stimulasi ovarium bertujuan untuk mengumpulkan embrio cadangan yang dapat dibekukan sebagai investasi bagi pasangan jika siklus pertama belum membuahkan hasil kehamilan.

Kriopreservasi embrio berlebih ini memberikan ketenangan psikologis bagi pasangan karena mereka tidak perlu mengulang proses stimulasi dari awal jika ingin mencoba kembali nantinya. Tujuan akhir dari keseluruhan proses ini adalah membantu pasangan mencapai impian mereka untuk memiliki keturunan melalui prosedur yang terstandarisasi, ilmiah, dan juga manusiawi. Setiap langkah dalam stimulasi ovarium dirancang untuk mendukung visi besar kedokteran reproduksi dalam memberikan solusi terbaik bagi setiap kasus infertilitas yang ditangani secara profesional. Dengan integrasi

antara protokol medis yang mapan dan teknologi pendukung, diharapkan tingkat keberhasilan program IVF di Indonesia akan terus meningkat di masa yang akan datang. Kesimpulan dari tujuan stimulasi ini adalah menciptakan harmoni antara sains medis, keamanan pasien, dan efisiensi prosedur guna melahirkan kehidupan baru yang sangat dinantikan pasangan.

D. Indikasi dan Kontraindikasi IVF

Indikasi utama prosedur In Vitro Fertilization (IVF) mencakup kondisi infertilitas pada wanita yang disebabkan oleh faktor sumbatan atau kerusakan pada kedua saluran tuba fallopi. Kerusakan permanen pada tuba mencegah pertemuan alami antara sel sperma dan sel telur, sehingga teknologi fertilisasi di laboratorium menjadi satu-satunya solusi medis yang efektif. Selain faktor tuba, indikasi medis lainnya meliputi endometriosis derajat sedang hingga berat yang telah terbukti menurunkan angka keberhasilan pembuahan alami dalam kurun waktu tertentu. Penyakit endometriosis sering menyebabkan perlengketan pada organ panggul yang mengganggu proses ovulasi serta kualitas sel telur yang dilepaskan oleh ovarium setiap bulannya.

Pasangan dengan kondisi infertilitas faktor pria yang berat, seperti jumlah sperma sangat sedikit atau pergerakan sperma yang rendah, juga menjadi indikasi kuat untuk IVF. Dengan teknik Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), masalah kualitas sperma yang buruk dapat diatasi dengan menyuntikkan satu sperma terbaik langsung ke dalam sel telur. Indikasi lain termasuk kondisi Unexplained Infertility atau ketidaksuburan yang tidak diketahui penyebabnya meskipun telah menjalani berbagai pemeriksaan kesehatan reproduksi yang lengkap dan mendalam. Program IVF juga disarankan bagi wanita yang mengalami gangguan ovulasi seperti sindrom ovarium polikistik yang tidak menunjukkan respons positif terhadap induksi ovulasi konvensional sebelumnya.

Faktor usia wanita juga menjadi indikasi klinis yang penting karena cadangan ovarium akan menurun drastis seiring bertambahnya usia, sehingga prosedur IVF harus segera dilakukan. Kombinasi dari berbagai faktor infertilitas pada pasangan sering kali membuat IVF menjadi pilihan utama untuk segera mencapai target kehamilan yang diinginkan dalam waktu singkat. Di sisi lain, terdapat kontraindikasi yang harus dipahami oleh klinisi sebelum memutuskan untuk memulai siklus stimulasi ovarium agar keselamatan pasien tetap menjadi prioritas utama. Kontraindikasi mutlak bagi pasien adalah kondisi medis yang membuat kehamilan menjadi sangat berisiko tinggi bagi nyawa ibu, seperti penyakit jantung atau ginjal berat. Pasien yang memiliki riwayat tumor ovarium atau keganasan pada organ reproduksi lainnya juga merupakan kontraindikasi yang harus dipertimbangkan secara serius oleh tim dokter. Selain kondisi medis fisik, kontraindikasi psikologis yang tidak stabil juga dapat menghalangi keberhasilan program karena proses IVF membutuhkan kesiapan mental dan emosional yang tinggi. Dokter wajib melakukan skrining kesehatan menyeluruh untuk memastikan tidak ada kondisi sistemik yang dapat memburuk akibat efek samping obat-obatan hormonal selama stimulasi ovarium. Kontraindikasi lainnya berkaitan dengan adanya kelainan anatomi rahim yang berat, yang secara teknis membuat proses transfer embrio tidak memungkinkan atau sangat berisiko gagal.

Penyakit menular seksual yang aktif pada salah satu atau kedua pasangan harus diobati terlebih dahulu sebelum prosedur IVF dapat dimulai untuk mencegah transmisi infeksi. Riwayat kegagalan berulang yang disebabkan oleh kualitas sel telur yang sangat buruk juga dapat menjadi bahan pertimbangan untuk mengevaluasi kembali kelayakan prosedur IVF. Ketidakmampuan pasien untuk mengikuti protokol kedokteran yang ketat dan jadwal kunjungan yang padat juga menjadi faktor kontraindikasi praktis dalam manajemen siklus bayi tabung. Penilaian menyeluruh terhadap indikasi dan kontraindikasi ini sangat esensial dilakukan oleh dokter untuk

menjamin bahwa setiap langkah medis yang diambil sudah benar dan aman.

Keputusan untuk melakukan atau menunda prosedur IVF harus didasarkan pada analisis klinis yang objektif, transparan, dan berlandaskan pada evidence-based medicine yang mapan. Tenaga medis bertanggung jawab memberikan edukasi yang jelas kepada pasangan mengenai peluang keberhasilan serta risiko medis yang mungkin timbul dari prosedur IVF tersebut. Informasi mengenai kontraindikasi tidak dimaksudkan untuk membatasi akses, melainkan sebagai langkah perlindungan agar pasien terhindar dari komplikasi yang tidak perlu nantinya.

Di Indonesia, standar pelayanan IVF terus berkembang dengan mengadopsi protokol internasional yang disesuaikan dengan kondisi lokal untuk meningkatkan tingkat keberhasilan secara berkelanjutan. Dokter spesialis harus selalu memperbarui pengetahuan klinisnya melalui literatur referensi terkini agar dapat memberikan saran yang paling relevan bagi setiap individu pasien. Kepatuhan terhadap pedoman indikasi yang benar akan membantu mengarahkan sumber daya kesehatan pada pasangan yang memang secara medis membutuhkan bantuan teknologi reproduksi tersebut. Sinergi antara pemeriksaan pra-konsepsi yang akurat dan protokol stimulasi yang terukur adalah kunci untuk mencapai keberhasilan program bagi pasangan yang memenuhi indikasi medis. Setiap pasien harus mendapatkan asesmen personal guna menentukan apakah manfaat dari prosedur IVF lebih besar daripada risiko yang mungkin ditanggung selama masa kehamilan. Dengan pemahaman yang kuat mengenai batasan indikasi dan kontraindikasi, klinik fertilitas dapat menjaga integritas profesi dan memberikan hasil yang memuaskan bagi pasien.

E. Prinsip *Evidence-Based Medicine* dalam IVF

Prinsip Evidence-Based Medicine dalam IVF mengintegrasikan bukti ilmiah terbaik dari penelitian klinis yang valid dengan keahlian klinis praktisi serta nilai-nilai unik setiap pasien. Pendekatan ini menjamin bahwa setiap tindakan,

mulai dari protokol stimulasi ovarium hingga transfer embrio, didasarkan pada data empiris yang terukur secara statistik dan medis. Praktisi medis tidak lagi mengandalkan pengalaman pribadi semata, melainkan merujuk pada tinjauan sistematis, meta-analisis, dan uji klinis acak yang dipublikasikan dalam jurnal kesehatan bereputasi. Penerapan EBM membantu mengurangi variasi praktik yang tidak perlu, sehingga setiap pasien menerima perawatan yang seragam, aman, dan memiliki probabilitas keberhasilan yang paling optimal.

Di era kedokteran reproduksi saat ini, akses terhadap data klinis terkini sangat terbuka, memungkinkan dokter untuk terus memperbarui teknik mereka sesuai dengan perkembangan teknologi. Penggunaan protokol yang tervalidasi secara ilmiah meminimalkan penggunaan obat-obatan yang tidak perlu, yang pada gilirannya mengurangi beban biaya bagi pasangan yang menjalani IVF. Prinsip ini juga menekankan pentingnya transparansi dalam menyampaikan informasi mengenai peluang keberhasilan yang realistis kepada pasien berdasarkan data statistik kelompok yang relevan. Dengan berpedoman pada EBM, pengambilan keputusan klinis menjadi lebih rasional, objektif, dan dapat dipertanggungjawabkan baik secara etis maupun hukum di hadapan otoritas medis.

Dokter yang menerapkan EBM akan selalu mengevaluasi hasil akhir dari setiap siklus untuk dijadikan bahan pembelajaran dalam meningkatkan kualitas pelayanan di masa depan. Secara keseluruhan, EBM menciptakan ekosistem pelayanan kesehatan reproduksi yang terus berkembang ke arah yang lebih presisi, efisien, dan berpusat pada kebutuhan nyata pasien. Langkah pertama dalam implementasi EBM adalah merumuskan pertanyaan klinis yang spesifik mengenai masalah kesuburan yang dihadapi oleh pasangan yang sedang menjalani konsultasi awal. Pertanyaan ini harus mencakup elemen penting seperti populasi pasien, intervensi yang direncanakan, perbandingan dengan metode lain, serta hasil klinis yang ingin dicapai bersama.

Selanjutnya, tim medis melakukan penelusuran literatur ilmiah yang sistematis untuk menemukan bukti terbaru yang mendukung atau menyanggah efektivitas protokol stimulasi yang akan digunakan. Penilaian kritis terhadap kualitas penelitian menjadi tahap krusial untuk memastikan bahwa bukti yang ditemukan tidak bias dan memiliki metodologi yang sangat kokoh secara ilmiah. Peneliti harus jeli melihat apakah subjek penelitian memiliki karakteristik yang serupa dengan pasien yang sedang ditangani agar hasil tersebut benar-benar relevan untuk diaplikasikan. Setelah mendapatkan bukti yang valid, dokter kemudian mengintegrasikan data tersebut dengan pengalaman klinis mereka serta mempertimbangkan preferensi serta kondisi psikososial dari pasangan tersebut. Komunikasi dua arah antara dokter dan pasien merupakan bagian integral dari EBM, di mana pasien dilibatkan dalam proses pengambilan keputusan berdasarkan bukti yang ada. EBM tidak berarti mengabaikan intuisi klinis, melainkan memperkuat intuisi tersebut dengan fakta-fakta ilmiah yang telah teruji dalam skala penelitian yang luas dan terukur.

Kepatuhan terhadap pedoman klinis nasional maupun internasional yang disusun berdasarkan EBM menjadi indikator kualitas dari fasilitas layanan bayi tabung di seluruh Indonesia. Dengan demikian, setiap prosedur yang dilakukan memiliki landasan ilmiah yang kuat sehingga meminimalisir risiko kegagalan yang disebabkan oleh ketidakpastian atau ketidaksiapan medis. Pentingnya EBM dalam IVF terlihat jelas pada pemilihan protokol stimulasi ovarium yang sangat dipersonalisasi sesuai dengan indeks massa tubuh dan cadangan ovarium pasien. Bukti klinis menunjukkan bahwa protokol tertentu lebih efektif pada kelompok pasien dengan risiko tinggi sindrom hiperstimulasi, sehingga dokter harus patuh pada pedoman ini. Monitoring yang dilakukan secara intensif dengan ultrasonografi merupakan aplikasi nyata dari EBM untuk memastikan dosis obat disesuaikan secara dinamis berdasarkan respons folikel. Prosedur pengambilan sel telur dan teknik pembuahan di laboratorium pun mengikuti SOP yang disusun

berdasarkan standar global yang telah teruji dalam ribuan siklus. Pemanfaatan teknologi embrioskop untuk pemantauan perkembangan embrio secara time-lapse adalah contoh bagaimana inovasi ilmiah diadopsi berdasarkan bukti peningkatan angka kehamilan.

EBM juga berperan dalam mengevaluasi keamanan jangka panjang bagi anak yang lahir melalui teknologi reproduksi berbantu dengan memantau kesehatan mereka secara berkala. Seluruh tahapan dalam siklus IVF, dari persiapan hingga pasca-transfer embrio, terus disempurnakan melalui riset berkelanjutan yang menjadi jantung dari praktik kedokteran modern. Tantangan bagi para praktisi adalah konsistensi dalam menerapkan EBM di tengah perkembangan teknologi yang sangat cepat dan terkadang menawarkan janji yang belum teruji. Oleh karena itu, keterlibatan aktif dalam seminar, lokakarya, dan organisasi profesi menjadi sarana utama bagi dokter untuk menjaga standar layanan tetap berbasis bukti.

Kesimpulannya, penerapan EBM dalam IVF bukan sekadar pilihan, melainkan kewajiban moral dan profesional bagi setiap dokter untuk memberikan hasil terbaik bagi keluarga.

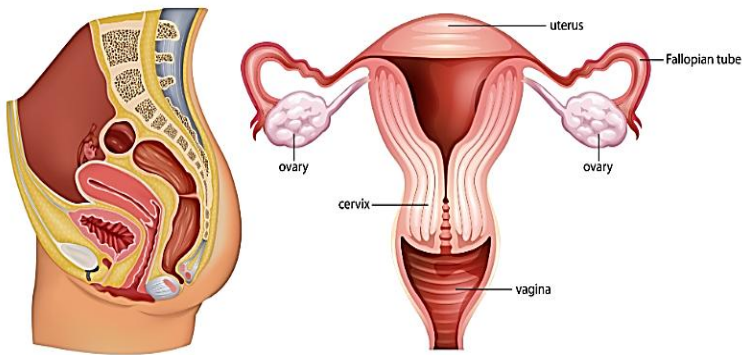
BAB 2

FISIOLOGI REPRODUKSI WANITA

A. Anatomi Sistem Reproduksi Wanita

Sistem reproduksi wanita merupakan rangkaian organ yang kompleks dengan fungsi utama menghasilkan sel telur, mendukung fertilisasi, serta memfasilitasi proses kehamilan hingga kelahiran janin yang sehat.

Anatomi sistem reproduksi ini secara garis besar terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu organ reproduksi eksternal yang terlihat dari luar dan organ internal.



Gambar 2.1 *Female Reproductive System*

Organ eksternal, yang secara kolektif disebut vulva, mencakup mons pubis, labia mayora, labia minora, klitoris, serta lubang uretra dan vagina yang memiliki fungsi protektif.

Struktur luar ini berfungsi sebagai pelindung bagi saluran reproduksi internal dari paparan mikroorganisme patogen serta menjaga kelembapan area sensitif di sekitar saluran reproduksi.

Sementara itu, organ reproduksi internal memainkan peran vital dalam siklus reproduksi wanita mulai dari ovulasi, fertilisasi, hingga implantasi embrio di dalam dinding rahim. Organ-organ internal utama meliputi sepasang ovarium, tuba fallopi, rahim (uterus), dan vagina yang saling berhubungan membentuk saluran yang berkelanjutan dan sangat fungsional. Ovarium atau indung telur adalah organ berbentuk almond yang bertanggung jawab memproduksi hormon seks wanita seperti estrogen dan progesteron serta menyimpan folikel primordial. Di dalam ovarium inilah setiap bulan satu atau lebih folikel akan matang dan melepaskan sel telur yang siap dibuahi jika bertemu dengan sperma pria. Ovarium juga berfungsi sebagai pusat kendali hormonal yang mengatur seluruh dinamika siklus menstruasi wanita setiap bulannya melalui mekanisme umpan balik hipotalamus-hipofisis yang kompleks.

Pemahaman mendalam mengenai anatomi ovarium sangat krusial bagi klinisi untuk memprediksi cadangan ovarium serta merencanakan protokol stimulasi yang tepat pada prosedur bayi tabung. Tuba fallopi atau saluran telur berfungsi sebagai jembatan yang menghubungkan ovarium dengan rahim, tempat di mana proses fertilisasi sel telur oleh sperma terjadi. Struktur tuba fallopi terdiri dari bagian infundibulum yang memiliki jumbai atau fimbria untuk menangkap sel telur saat dilepaskan dari permukaan ovarium setiap bulannya. Setelah menangkap sel telur, silia di dalam saluran tuba akan menggerakkan sel tersebut menuju ke arah rahim sembari menunggu kehadiran sel sperma untuk membuahi. Jika pembuahan terjadi, embrio yang terbentuk akan terus bergerak menuju rahim untuk melakukan implantasi, sementara jika gagal, sel telur akan diserap oleh tubuh. Kerusakan atau sumbatan pada tuba fallopi menjadi hambatan mekanis utama bagi pasangan yang mengalami infertilitas, sehingga IVF sering menjadi solusi klinis terbaik.

Rahim atau uterus adalah organ berotot tebal yang berbentuk seperti buah pir terbalik, berfungsi sebagai tempat menempelnya embrio dan tumbuh kembang janin selama

kehamilan. Dinding rahim terdiri dari lapisan miometrium yang kuat untuk kontraksi dan lapisan endometrium yang menebal setiap bulan sebagai respons terhadap hormon estrogen dan progesteron. Lapisan endometrium inilah yang menjadi tempat terjadinya implantasi embrio hasil fertilisasi in vitro, sehingga kondisi kualitas lapisan ini sangat menentukan keberhasilan kehamilan klinis. Bagian bawah rahim yang menyempit disebut serviks, yang berfungsi sebagai gerbang masuk bagi sperma menuju rahim serta melindungi rahim dari infeksi bakteri vagina. Serviks juga memproduksi lendir serviks yang karakteristiknya berubah selama siklus ovulasi untuk memfasilitasi pergerakan sperma ke arah atas menuju tuba fallopi wanita.

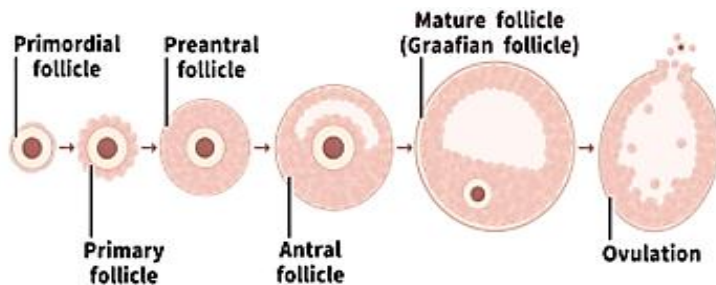
Vagina adalah saluran fibromuskular yang elastis, menghubungkan bagian luar tubuh dengan serviks rahim, berfungsi sebagai jalan lahir serta tempat penampungan sperma saat senggama. Struktur vagina memiliki pH asam yang dipelihara oleh bakteri baik *Lactobacillus* untuk mencegah pertumbuhan bakteri patogen yang dapat mengganggu kesehatan saluran reproduksi wanita. Pengetahuan mengenai anatomi vagina penting dalam prosedur medis seperti pengambilan sampel, pemeriksaan ultrasonografi transvaginal, hingga proses transfer embrio dalam program bayi tabung. Setiap organ dalam sistem reproduksi ini bekerja secara harmonis, dikendalikan oleh sistem hormonal yang sangat presisi dari kelenjar di otak dan ovarium itu sendiri. Gangguan pada struktur atau fungsi salah satu organ ini dapat menyebabkan masalah kesuburan yang memerlukan intervensi medis yang terukur dan berdasarkan bukti ilmiah. Penting bagi tenaga medis untuk melakukan pemeriksaan anatomi secara teliti menggunakan alat bantu seperti ultrasonografi untuk memastikan tidak ada kelainan struktural pada pasien.

Teknologi kedokteran modern memungkinkan dokter untuk memvisualisasikan kondisi organ reproduksi internal secara detail, sehingga diagnosa infertilitas dapat ditegakkan dengan akurasi yang lebih tinggi. Dalam praktik klinis IVF,

dokter akan mengobservasi ukuran ovarium, jumlah folikel antral, serta bentuk rahim untuk menyusun strategi pengobatan yang paling sesuai bagi pasien. Anatomi yang sehat dan dukungan hormonal yang adekuat adalah prasyarat utama untuk mencapai keberhasilan kehamilan baik melalui proses alami maupun melalui teknologi medis.

B. Folikulogenesis dan Oogenesis

Folikulogenesis merupakan proses pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium yang sangat teratur sejak tahap folikel primordial hingga menjadi folikel yang matang dan siap untuk ovulasi. Proses ini dimulai dengan rekrutmen folikel primordial dari cadangan ovarium yang ada di dalam korteks ovarium wanita sejak masa lahir hingga usia reproduksi berakhir.



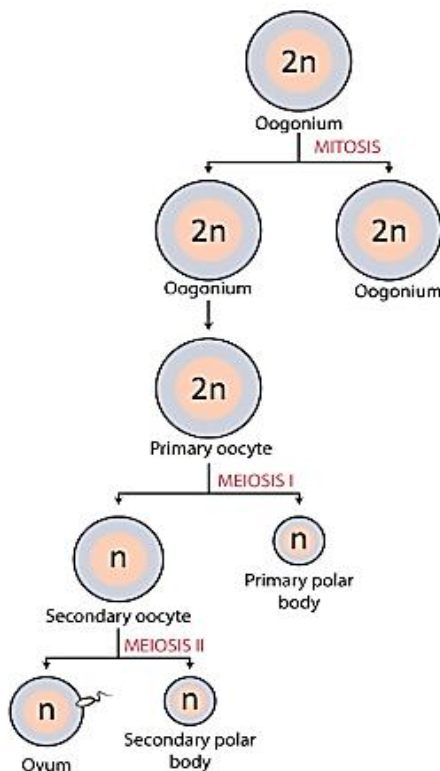
Gambar 2.2 *Follicle Development*

Folikel primordial terdiri dari oosit primer yang dikelilingi oleh satu lapisan sel granulosa gepeng, yang kemudian akan berkembang menjadi folikel primer yang lebih aktif. Pada tahap folikel sekunder, sel granulosa mulai berproliferasi membentuk beberapa lapisan di sekitar oosit dan muncul sel-sel teka di bagian luar folikel tersebut.

Perkembangan folikel ini sangat dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan lokal serta hormon gonadotropin yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis di dalam otak secara periodik. Pembentukan rongga berisi cairan yang disebut antrum menjadi tanda transisi folikel menuju tahap tersier atau folikel antral yang mulai sensitif terhadap hormon FSH.

Di dalam folikel antral, sel granulosa terus membelah dan memproduksi estrogen yang akan memicu penebalan endometrium di rahim sebagai persiapan untuk menyambut embrio nantinya.

Selama masa stimulasi ovarium pada program bayi tabung, dokter berusaha untuk memicu pertumbuhan banyak folikel antral secara bersamaan guna mendapatkan jumlah sel telur. Pemahaman mengenai dinamika folikulogenesis ini menjadi kunci utama bagi klinisi dalam menentukan waktu pemberian obat pemicu maturasi akhir sebelum tindakan pengambilan sel telur. Setiap tahap folikulogenesis harus berjalan dengan sinkron agar kualitas sel telur yang dihasilkan memenuhi syarat untuk menjalani proses fertilisasi di laboratorium medis.



Gambar 2.3 Oogenesis

Oogenesis adalah proses pembentukan sel telur matang atau ovum yang terjadi di dalam ovarium melalui serangkaian pembelahan sel meiosis yang unik dan sangat spesifik. Proses ini dimulai sejak wanita masih berada dalam kandungan, di mana sel benih primordial berkembang menjadi oogonia yang kemudian masuk ke tahap meiosis pertama. Namun, oosit primer yang terbentuk akan mengalami fase istirahat atau arrest pada tahap profase meiosis pertama hingga wanita tersebut mencapai usia pubertas nantinya.

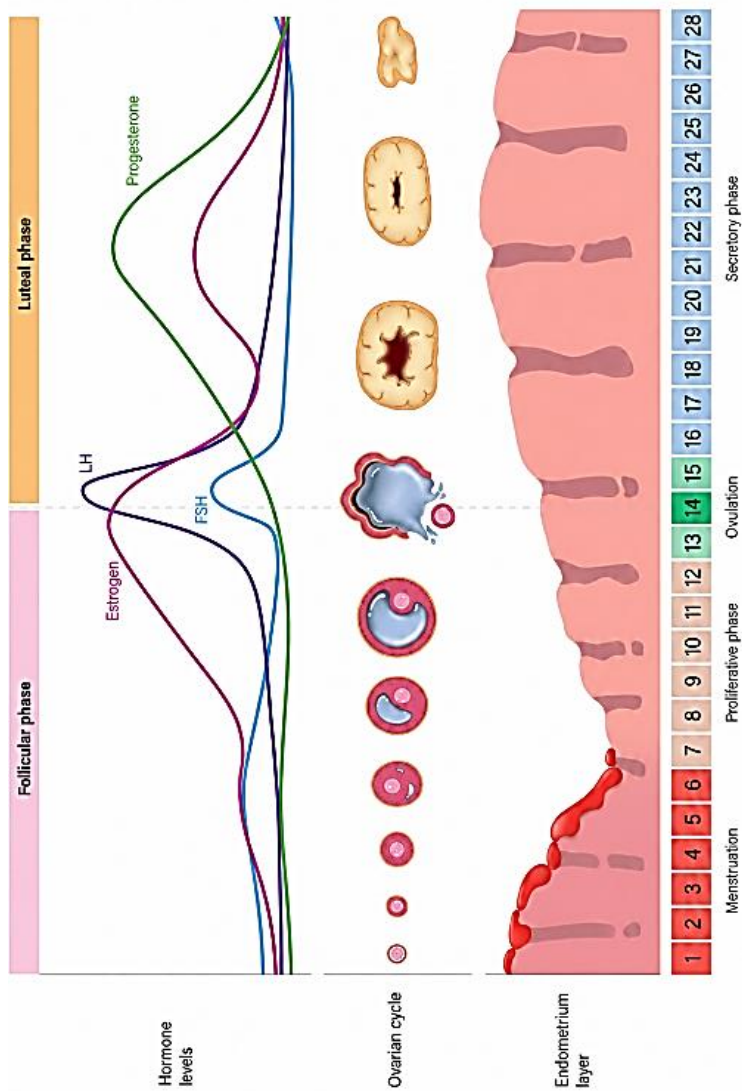
Setelah pubertas, setiap bulan satu oosit primer akan melanjutkan pembelahan meiosis pertama di bawah pengaruh lonjakan hormon LH untuk menjadi oosit sekunder matang. Pembelahan ini menghasilkan satu oosit sekunder yang besar dan satu badan polar kecil yang nantinya akan mengalami degenerasi karena tidak berfungsi untuk reproduksi. Oosit sekunder kemudian memulai meiosis kedua tetapi kembali terhenti pada tahap metafase, dan pembelahan ini hanya akan selesai jika terjadi pembuahan oleh sperma.

Oleh karena itu, sel telur yang dilepaskan saat ovulasi sebenarnya adalah oosit sekunder yang sedang berada dalam kondisi metafase meiosis kedua yang sangat rentan. Keberhasilan oogenesis sangat bergantung pada nutrisi serta lingkungan mikro di dalam folikel yang disediakan oleh sel-sel granulosa yang mengelilingi oosit tersebut saat tumbuh. Dalam prosedur IVF, proses oogenesis ini dibantu secara eksternal melalui pemberian obat hormonal agar lebih banyak oosit yang mencapai tahap kematangan yang sempurna. Kualitas oosit hasil oogenesis inilah yang nantinya menentukan kemampuan embrio untuk melakukan implantasi dan berkembang menjadi kehamilan klinis yang sehat bagi para pasien. Sinergi antara folikulogenesis dan oogenesis membentuk dasar kehidupan manusia yang memerlukan koordinasi hormon yang sangat presisi antara otak dan organ reproduksi wanita.

Gangguan pada salah satu tahap perkembangan folikel atau pembelahan sel telur dapat menyebabkan infertilitas yang memerlukan penanganan medis melalui teknologi reproduksi

berbantu. Faktor usia merupakan variabel yang sangat menentukan kualitas hasil oogenesis, di mana terjadi penurunan jumlah dan kualitas cadangan ovarium seiring berjalannya waktu. Pada usia reproduksi lanjut, sering ditemukan anomali genetik pada sel telur hasil oogenesis yang menjadi penyebab utama kegagalan fertilisasi atau keguguran spontan. Dokter spesialis fertilitas menggunakan data ultrasonografi untuk memantau folikulogenesis secara real-time guna memastikan bahwa proses tersebut berjalan sesuai dengan harapan klinis. Pengetahuan mendalam mengenai mekanisme molekuler di balik kedua proses ini memungkinkan pengembangan protokol stimulasi yang lebih aman dan efektif bagi setiap individu pasien.

Setiap kemajuan dalam teknologi embriologi juga berusaha meniru kondisi lingkungan alami ovarium agar oosit dapat matang secara optimal di luar tubuh manusia. Pendidikan berkelanjutan bagi para ahli embriologi sangat penting untuk memahami detail biologis dari folikulogenesis agar dapat mengelola kultur embrio dengan sebaik mungkin. Dengan memahami kompleksitas kedua proses biologis ini, diharapkan tingkat keberhasilan program bayi tabung akan terus meningkat dan memberikan harapan bagi banyak pasangan.



Gambar 2.4 Menstruasi Cycle

Regulasi hormonal siklus menstruasi merupakan mekanisme biologis yang sangat presisi dan terkoordinasi secara ketat antara hipotalamus, kelenjar hipofisis, serta ovarium sebagai organ target utama. Siklus ini dikendalikan oleh Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) yang disekresikan secara pulsatil oleh hipotalamus, memicu kelenjar hipofisis untuk melepaskan hormon gonadotropin ke dalam aliran darah sistemik. Hormon gonadotropin tersebut terdiri dari Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH) yang bekerja secara sinergis untuk mengatur pertumbuhan folikel serta siklus ovulasi wanita. Pada fase folikular awal, kadar FSH yang meningkat akan menstimulasi sekelompok folikel di ovarium untuk tumbuh dan mulai memproduksi hormon estrogen dalam jumlah yang meningkat.

Estrogen yang dihasilkan oleh sel-sel granulosa folikel berperan penting dalam proses penebalan lapisan endometrium rahim sebagai persiapan awal untuk menyambut kemungkinan adanya proses implantasi embrio. Meningkatnya kadar estrogen secara perlahan memberikan efek umpan balik negatif terhadap hipofisis untuk menurunkan sekresi FSH, sehingga hanya folikel dominan yang mampu terus berkembang. Menjelang pertengahan siklus, kadar estrogen mencapai puncaknya dan memicu mekanisme umpan balik positif yang menyebabkan pelepasan lonjakan LH yang sangat dramatis dari hipofisis anterior.

Lonjakan hormon LH inilah yang menjadi pemicu utama terjadinya proses ovulasi, di mana sel telur matang akan dilepaskan dari folikel dominan menuju saluran tuba fallopi. Setelah ovulasi, sisa folikel di ovarium akan mengalami transformasi menjadi korpus luteum yang mulai memproduksi hormon progesteron dalam jumlah yang signifikan setiap harinya. Progesteron berperan dalam menjaga stabilitas lapisan endometrium agar tetap reseptif terhadap embrio, sembari memberikan umpan balik negatif untuk menekan kembali sekresi FSH dan LH. Jika fertilisasi tidak terjadi, korpus luteum akan mengalami degenerasi secara alami, yang mengakibatkan

penurunan drastis pada kadar hormon estrogen dan juga hormon progesteron. Penurunan kadar hormon ini menyebabkan hilangnya dukungan nutrisi bagi lapisan endometrium, sehingga terjadi peluruhan jaringan yang secara klinis dikenal sebagai proses menstruasi bulanan.

Proses peluruhan ini menandai berakhirnya satu siklus menstruasi dan sekaligus dimulainya kembali fase folikular pada siklus berikutnya melalui peningkatan sekresi FSH kembali. Setiap fase dalam siklus ini harus berjalan dengan durasi yang tepat agar lingkungan hormonal di dalam rahim menjadi optimal bagi proses fertilisasi dan implantasi. Gangguan pada regulasi hormonal ini, seperti pada kasus sindrom ovarium polikistik, dapat menyebabkan anovulasi yang menjadi penyebab utama masalah infertilitas pada banyak pasangan.

Dalam program bayi tabung, dokter memberikan hormon eksogen untuk memanipulasi siklus alami ini sehingga diperoleh jumlah sel telur yang lebih banyak untuk keberhasilan. Pemberian agonis atau antagonis GnRH dilakukan untuk mencegah lonjakan LH prematur yang dapat menggagalkan panen sel telur sebelum waktu yang direncanakan secara medis. Monitoring hormonal melalui pemeriksaan darah secara berkala sangat krusial dilakukan selama masa stimulasi ovarium untuk memastikan kondisi hormonal pasien berada dalam target klinis.

Pengetahuan mengenai dinamika hormonal ini menjadi fondasi utama bagi dokter spesialis dalam mengelola protokol stimulasi ovarium terkendali dengan aman dan mencapai tingkat keberhasilan. Integrasi antara data klinis ultrasonografi dan profil hormonal pasien memungkinkan penyesuaian dosis obat yang sangat presisi untuk mendapatkan hasil oosit yang matang secara optimal. Penting bagi tenaga medis untuk memahami bahwa setiap wanita memiliki variasi profil hormonal yang unik, sehingga pendekatan one-size-fits-all tidak dapat diterapkan secara efektif.

Faktor gaya hidup, stres psikologis, serta kondisi nutrisi dapat memengaruhi ritme sekresi hormonal hipotalamus, yang pada akhirnya mengganggu keteraturan siklus menstruasi wanita tersebut. Oleh karena itu, anamnesis yang mendalam mengenai riwayat menstruasi pasien sangat membantu dokter dalam menentukan strategi stimulasi ovarium yang paling relevan dan aman. Teknologi reproduksi berbantu terus berkembang dengan tujuan untuk meniru lingkungan hormonal alami tubuh agar kualitas sel telur dan embrio dapat terjaga dengan baik. Setiap upaya medis yang dilakukan berfokus pada sinkronisasi antara kematangan oosit dengan kesiapan reseptivitas endometrium di dalam rahim sebelum transfer embrio dilaksanakan nantinya.

Pemahaman komprehensif mengenai regulasi hormonal ini menjadi pembeda utama antara praktik klinis yang sekadar mengikuti protokol dan praktik yang benar-benar berorientasi pada hasil.

C. Regulasi Hormonal Siklus Menstruasi

Regulasi hormonal siklus menstruasi merupakan proses fisiologis yang melibatkan interaksi kompleks antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan ovarium yang dikenal sebagai sumbu Hipotalamus-Hipofisis-Ovarium (HPO Axis). Sistem ini berfungsi mengatur pematangan folikel, ovulasi, pembentukan korpus luteum, serta perubahan endometrium yang mempersiapkan rahim untuk kemungkinan terjadinya kehamilan. Siklus menstruasi normal berlangsung sekitar 28 hari, meskipun variasi antara 21–35 hari masih dianggap normal pada wanita usia reproduktif.

Hipotalamus menghasilkan Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) secara pulsatif. Frekuensi dan amplitudo pelepasan GnRH akan memengaruhi sekresi hormon gonadotropin dari hipofisis anterior, yaitu Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH). Kedua hormon ini berperan penting dalam mengatur fungsi ovarium sepanjang siklus menstruasi. Pada awal fase folikular, kadar estrogen dan

progesteron yang rendah akibat degenerasi korpus luteum menyebabkan peningkatan sekresi FSH. Hormon FSH merangsang pertumbuhan dan pematangan sejumlah folikel ovarium. Sel granulosa pada folikel yang berkembang mulai menghasilkan estrogen, terutama estradiol, yang berfungsi merangsang proliferasi endometrium dan mempersiapkan rahim untuk implantasi.

Seiring pertumbuhan folikel dominan, produksi estrogen meningkat secara progresif. Pada kadar sedang, estrogen memberikan umpan balik negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis sehingga menghambat sekresi FSH. Mekanisme ini membantu memastikan bahwa hanya satu folikel dominan yang melanjutkan perkembangan hingga mencapai kematangan. Menjelang pertengahan siklus, kadar estrogen yang tinggi dan menetap selama sekitar 48 jam mengubah mekanisme umpan balik menjadi positif. Kondisi ini memicu lonjakan sekresi LH yang dikenal sebagai LH surge. Lonjakan LH merupakan faktor utama yang menyebabkan pecahnya folikel matang dan pelepasan oosit sekunder dari ovarium, suatu proses yang disebut ovulasi.

Setelah ovulasi, sisa folikel berubah menjadi korpus luteum, yang menghasilkan progesteron dalam jumlah besar serta sejumlah estrogen. Progesteron berperan penting dalam mengubah endometrium proliferasi menjadi endometrium sekretori yang kaya pembuluh darah dan nutrisi, sehingga siap menerima embrio apabila terjadi fertilisasi. Selama fase luteal, progesteron memberikan umpan balik negatif terhadap hipotalamus dan hipofisis sehingga sekresi GnRH, FSH, dan LH menurun. Penurunan ini mencegah perkembangan folikel baru selama fase luteal berlangsung. Keseimbangan hormonal pada fase ini sangat penting untuk mempertahankan lingkungan yang mendukung implantasi. Apabila fertilisasi tidak terjadi, korpus luteum akan mengalami regresi sekitar 12-14 hari setelah ovulasi. Akibatnya, produksi progesteron dan estrogen menurun secara drastis. Penurunan kedua hormon tersebut menyebabkan vasokonstriksi arteri spiralis endometrium,

nekrosis jaringan, dan peluruhan lapisan fungsional endometrium yang kemudian tampak sebagai menstruasi.

Sebaliknya, apabila fertilisasi dan implantasi berhasil terjadi, trofoblas embrio menghasilkan Human Chorionic Gonadotropin (hCG). Hormon ini mempertahankan fungsi korpus luteum sehingga produksi progesteron dan estrogen tetap berlangsung. Dengan demikian, endometrium dapat dipertahankan dan menstruasi tidak terjadi. Selain hormon utama tersebut, terdapat pula hormon dan faktor regulator lain seperti Inhibin A, Inhibin B, dan Activin yang diproduksi oleh ovarium. Inhibin berfungsi menekan sekresi FSH, sedangkan activin meningkatkan sekresi FSH. Interaksi faktor-faktor ini membantu mengatur proses folikulogenesis secara lebih presisi.

BAB 3

EVALUASI PRA-STIMULASI

A. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Evaluasi pra-stimulasi merupakan tahapan penting sebelum dimulainya stimulasi ovarium terkendali dalam program fertilisasi in vitro (IVF). Tujuan utama evaluasi ini adalah mengidentifikasi faktor-faktor yang dapat memengaruhi respons ovarium terhadap stimulasi, menilai kondisi kesehatan umum pasien, mendeteksi adanya kontraindikasi terapi, serta menyusun protokol stimulasi yang paling sesuai. Evaluasi yang komprehensif melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik akan membantu meningkatkan keberhasilan program IVF sekaligus meminimalkan risiko komplikasi selama terapi.

1. Anamnesis

Anamnesis merupakan langkah awal yang sangat penting dalam proses evaluasi infertilitas dan persiapan stimulasi ovarium. Informasi yang diperoleh akan menjadi dasar dalam menentukan strategi penanganan yang optimal.

a. Identitas dan Karakteristik Pasien

Data dasar yang perlu dikumpulkan meliputi usia, pekerjaan, status pernikahan, lama pernikahan, dan lama infertilitas. Usia reproduksi wanita merupakan salah satu faktor prognostik terpenting dalam keberhasilan IVF karena berkaitan langsung dengan cadangan ovarium dan kualitas oosit.

b. Riwayat Menstruasi

Dokter perlu mengevaluasi pola siklus menstruasi, usia menarke, lama siklus, durasi menstruasi, jumlah perdarahan, serta adanya keluhan dismenore atau perdarahan abnormal. Siklus menstruasi yang teratur biasanya mencerminkan fungsi ovulasi yang baik, sedangkan siklus yang tidak teratur dapat mengindikasikan gangguan ovulasi seperti sindrom ovarium polikistik (PCOS) atau gangguan endokrin lainnya.

c. Riwayat Obstetri dan Ginekologi

Riwayat kehamilan sebelumnya, persalinan, abortus, kehamilan ektopik, maupun komplikasi obstetri perlu didokumentasikan secara rinci. Selain itu, perlu ditanyakan riwayat penyakit ginekologi seperti endometriosis, mioma uteri, kista ovarium, penyakit radang panggul, serta tindakan operasi pada organ reproduksi.

d. Riwayat Infertilitas

Evaluasi infertilitas mencakup lama infertilitas, hasil pemeriksaan sebelumnya, terapi yang pernah dijalani, penggunaan obat induksi ovulasi, inseminasi intrauterin (IUI), maupun siklus IVF sebelumnya. Informasi ini membantu memperkirakan prognosis dan menentukan strategi stimulasi yang tepat.

e. Riwayat Penyakit Sistemik

Pasien perlu ditanyakan mengenai penyakit kronis seperti diabetes melitus, hipertensi, penyakit tiroid, penyakit autoimun, gangguan koagulasi, penyakit jantung, penyakit ginjal, maupun penyakit hati. Kondisi-kondisi tersebut dapat memengaruhi keamanan maupun efektivitas terapi reproduksi berbantu.

f. Riwayat Operasi dan Pengobatan

Riwayat operasi abdomen, pelvis, maupun tindakan ginekologi harus dievaluasi karena dapat memengaruhi anatomi reproduksi. Penggunaan obat-

obatan rutin, terapi hormonal, kemoterapi, atau radioterapi juga perlu dicatat karena dapat memengaruhi fungsi ovarium.

g. Riwayat Keluarga

Informasi mengenai infertilitas keluarga, menopause dini, penyakit genetik, kelainan kromosom, maupun penyakit hereditas penting untuk mengidentifikasi faktor risiko yang dapat memengaruhi hasil reproduksi.

h. Gaya Hidup dan Faktor Lingkungan

Dokter perlu mengevaluasi indeks massa tubuh (IMT), pola makan, aktivitas fisik, konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, penggunaan narkoba, tingkat stres, serta paparan bahan kimia atau radiasi. Faktor-faktor tersebut dapat memengaruhi kualitas oosit dan keberhasilan IVF.

2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik bertujuan menilai kondisi kesehatan umum serta mendeteksi kelainan yang dapat memengaruhi keberhasilan stimulasi ovarium maupun kehamilan.

a. Pemeriksaan Umum

Evaluasi meliputi :

- 1) Tinggi badan
- 2) Berat badan
- 3) Indeks Massa Tubuh (IMT)
- 4) Tekanan darah
- 5) Frekuensi nadi
- 6) Frekuensi napas
- 7) Suhu tubuh

Penilaian status nutrisi sangat penting karena obesitas maupun berat badan yang terlalu rendah dapat memengaruhi respons terhadap stimulasi ovarium.

b. Pemeriksaan Endokrin

Tanda-tanda gangguan hormonal perlu diperhatikan, antara lain :

- 1) Hirsutisme
- 2) Jerawat berat
- 3) Alopecia androgenik
- 4) Galaktorea
- 5) Acanthosis nigricans
- 6) Pembesaran kelenjar tiroid

Temuan tersebut dapat mengarah pada diagnosis PCOS, hiperprolaktinemia, gangguan tiroid, atau kelainan endokrin lainnya.

c. Pemeriksaan Abdomen

Pemeriksaan abdomen dilakukan untuk menilai adanya massa pelvis, nyeri tekan, bekas operasi, maupun kelainan anatomi yang dapat memengaruhi prosedur IVF.

d. Pemeriksaan Ginekologi

Pemeriksaan ginekologi meliputi inspeksi vulva, vagina, dan serviks serta pemeriksaan bimanual untuk mengevaluasi ukuran, posisi, dan mobilitas uterus serta kondisi adneksa. Pemeriksaan ini dapat membantu mendeteksi mioma, endometriosis, kista ovarium, atau kelainan pelvis lainnya.

e. Pemeriksaan Ultrasonografi Transvaginal

Meskipun termasuk pemeriksaan penunjang, ultrasonografi transvaginal sering menjadi bagian integral evaluasi fisik pra-stimulasi. Pemeriksaan ini bertujuan untuk:

- 1) Menilai anatomi uterus.
- 2) Mengidentifikasi mioma, polip, atau kelainan kavum uteri.
- 3) Menghitung jumlah folikel antral (Antral Follicle Count/AFC).
- 4) Menilai ukuran dan morfologi ovarium.

- 5) Mendeteksi endometrioma atau kista ovarium.
- 6) Mengukur ketebalan endometrium.

3. Tujuan Evaluasi Pra-Stimulasi

Evaluasi anamnesis dan pemeriksaan fisik dilakukan untuk:

- a. Menentukan penyebab infertilitas.
- b. Menilai cadangan ovarium dan potensi respons terhadap stimulasi.
- c. Mengidentifikasi faktor risiko komplikasi terapi.
- d. Menentukan protokol stimulasi yang paling sesuai.
- e. Mengoptimalkan kondisi kesehatan sebelum kehamilan.
- f. Meningkatkan peluang keberhasilan IVF.
- g. Mengurangi risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).

B. Pemeriksaan Laboratorium Dasar

Pemeriksaan laboratorium dasar merupakan komponen penting dalam evaluasi pra-stimulasi pada program fertilisasi in vitro (IVF). Pemeriksaan ini bertujuan untuk menilai kondisi kesehatan umum pasien, mengevaluasi fungsi reproduksi, mengidentifikasi faktor risiko yang dapat memengaruhi keberhasilan terapi, serta mendeteksi penyakit yang berpotensi membahayakan ibu maupun janin di masa mendatang. Hasil pemeriksaan laboratorium menjadi dasar dalam penyusunan protokol stimulasi ovarium yang aman dan efektif.

1. Tujuan Pemeriksaan Laboratorium Pra-Stimulasi

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk:

- a. Menilai status kesehatan umum pasien.
- b. Mengevaluasi fungsi hormonal reproduksi.
- c. Menentukan cadangan ovarium.
- d. Mengidentifikasi gangguan endokrin yang dapat memengaruhi fertilitas.
- e. Menapis penyakit infeksi yang dapat ditularkan kepada pasangan atau janin.
- f. Mengurangi risiko komplikasi selama stimulasi ovarium dan kehamilan.

- g. Membantu menentukan strategi terapi reproduksi berbantu yang optimal.

2. Pemeriksaan Hematologi Dasar

Pemeriksaan hematologi dilakukan untuk mengevaluasi kondisi umum pasien dan mendeteksi kelainan darah yang dapat memengaruhi keberhasilan program IVF.

a. Hitung Darah Lengkap (*Complete Blood Count*)

Parameter yang diperiksa meliputi:

- 1) Hemoglobin (Hb)
- 2) Hematokrit (Ht)
- 3) Jumlah eritrosit
- 4) Jumlah leukosit
- 5) Hitung jenis leukosit
- 6) Jumlah trombosit

Pemeriksaan ini berguna untuk mendeteksi anemia, infeksi, inflamasi, maupun gangguan hematologi lainnya yang memerlukan penanganan sebelum terapi dimulai.

b. Golongan Darah dan Rhesus

Pemeriksaan golongan darah ABO dan faktor Rhesus penting untuk dokumentasi medis dan persiapan kehamilan, terutama pada pasangan dengan risiko incompatibilitas rhesus.

3. Pemeriksaan Kimia Klinik

Pemeriksaan kimia klinik bertujuan menilai fungsi organ-organ vital yang berperan dalam metabolisme obat dan kesehatan kehamilan.

a. Fungsi Ginjal

Pemeriksaan meliputi:

- 1) Ureum
- 2) Kreatinin serum
- 3) Estimasi laju filtrasi glomerulus (eGFR)

Gangguan fungsi ginjal dapat memengaruhi metabolisme obat dan meningkatkan risiko komplikasi kehamilan.

b. Fungsi Hati

Pemeriksaan meliputi:

- 1) SGOT (AST)
- 2) SGPT (ALT)
- 3) Bilirubin total dan direct
- 4) Albumin

Penilaian fungsi hati diperlukan karena sebagian obat hormonal dimetabolisme melalui hati.

c. Glukosa Darah

Pemeriksaan yang dapat dilakukan meliputi:

- 1) Gula darah puasa
- 2) Gula darah sewaktu
- 3) HbA1c

Tujuannya adalah mendeteksi diabetes melitus atau resistensi insulin yang dapat memengaruhi hasil reproduksi.

4. Pemeriksaan Hormonal Reproduksi

Evaluasi hormonal merupakan salah satu pemeriksaan terpenting dalam penentuan protokol stimulasi ovarium.

a. *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH)

Pemeriksaan biasanya dilakukan pada hari ke-2 atau ke-3 siklus menstruasi. Kadar FSH yang meningkat dapat mengindikasikan penurunan cadangan ovarium.

b. *Luteinizing Hormone* (LH)

Penilaian kadar LH membantu mengidentifikasi gangguan ovulasi dan sindrom ovarium polikistik (PCOS).

c. Estradiol (E2)

Kadar estradiol basal digunakan untuk mengevaluasi aktivitas ovarium pada awal siklus.

d. Progesteron

Pemeriksaan progesteron membantu menilai status ovulasi dan fungsi korpus luteum.

e. *Anti-Müllerian Hormone* (AMH)

AMH merupakan indikator terbaik untuk menilai cadangan ovarium karena relatif stabil sepanjang siklus menstruasi.

Interpretasi umum kadar AMH:

Kadar AMH	Interpretasi
< 1,0 ng/mL	Cadangan ovarium rendah
1,0–3,5 ng/mL	Cadangan ovarium normal
> 3,5 ng/mL	Cadangan ovarium tinggi, risiko OHSS meningkat

f. Prolaktin

Kadar prolaktin yang tinggi dapat mengganggu ovulasi dan menyebabkan infertilitas.

g. *Thyroid-Stimulating Hormone* (TSH)

Gangguan fungsi tiroid dapat memengaruhi implantasi, perkembangan embrio, dan hasil kehamilan.

h. *Free T4*

Pemeriksaan ini melengkapi evaluasi fungsi tiroid dan membantu menentukan kebutuhan terapi sebelum kehamilan.

5. Pemeriksaan Penyakit Infeksi

Skrining penyakit infeksi merupakan bagian wajib dalam program IVF untuk melindungi pasien, pasangan, tenaga kesehatan, dan calon janin.

a. Hepatitis B

Pemeriksaan meliputi:

- 1) HBsAg
- 2) Anti-HBs
- 3) Anti-HBc (bila diperlukan)

b. Hepatitis C

Dilakukan dengan pemeriksaan antibodi anti-HCV.

- c. *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*
Pemeriksaan HIV wajib dilakukan sesuai pedoman reproduksi berbantu internasional.
- d. Sifilis
Skrining menggunakan:
 - 1) VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
 - 2) RPR (Rapid Plasma Reagin)
 - 3) TPHA (Treponema Pallidum Hemagglutination Assay)
- e. Rubella
Pemeriksaan antibodi IgG Rubella dilakukan untuk memastikan kekebalan sebelum kehamilan.

6. Pemeriksaan Tambahan Berdasarkan Indikasi

Pada kondisi tertentu, dokter dapat meminta pemeriksaan tambahan, seperti:

- a. Profil Androgen
Meliputi:
 - 1) Testosteron total
 - 2) Testosteron bebas
 - 3) DHEAS
 - 4) Androstenedion

Pemeriksaan ini sering dilakukan pada pasien dengan dugaan PCOS.
- b. Pemeriksaan Koagulasi
Meliputi:
 - 1) PT (Prothrombin Time)
 - 2) aPTT (Activated Partial Thromboplastin Time)
 - 3) D-Dimer (indikasi khusus)
- c. Pemeriksaan Genetik
Dapat dipertimbangkan pada pasien dengan:
 - 1) Kegagalan IVF berulang
 - 2) Riwayat abortus berulang
 - 3) Riwayat keluarga dengan kelainan genetik
 - 4) Gangguan kromosom yang dicurigai

7. Integrasi Hasil Laboratorium dalam Penentuan Protokol Stimulasi

Data laboratorium digunakan untuk menentukan:

- a. Dosis awal gonadotropin.
- b. Pilihan protokol agonis atau antagonis GnRH.
- c. Risiko Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).
- d. Kebutuhan terapi tambahan sebelum stimulasi.
- e. Strategi monitoring selama siklus IVF.

Sebagai contoh, pasien dengan AMH tinggi dan jumlah folikel antral yang banyak umumnya memerlukan dosis gonadotropin yang lebih rendah untuk mengurangi risiko OHSS. Sebaliknya, pasien dengan AMH rendah dan FSH basal tinggi mungkin memerlukan pendekatan stimulasi yang lebih agresif.

C. Ultrasonografi Transvaginal

Ultrasonografi transvaginal (USG-TV) merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang sangat penting dalam evaluasi pra-stimulasi pada program fertilisasi in vitro (IVF). Pemeriksaan ini dilakukan dengan menggunakan transduser khusus yang dimasukkan melalui vagina sehingga memungkinkan visualisasi organ reproduksi wanita secara lebih jelas dan detail dibandingkan ultrasonografi transabdominal. Karena jarak antara transduser dan organ reproduksi relatif dekat, kualitas gambar yang dihasilkan lebih baik, sehingga dokter dapat melakukan penilaian yang lebih akurat terhadap kondisi uterus, ovarium, endometrium, dan struktur pelvis lainnya.

Dalam program IVF, ultrasonografi transvaginal tidak hanya berfungsi sebagai alat diagnostik awal, tetapi juga sebagai sarana pemantauan selama proses stimulasi ovarium hingga tahap pengambilan oosit. Oleh karena itu, pemeriksaan ini menjadi bagian integral dalam seluruh rangkaian prosedur reproduksi berbantu. Pada tahap pra-stimulasi, USG transvaginal bertujuan untuk menilai kesiapan organ reproduksi, mengidentifikasi kelainan yang dapat memengaruhi

keberhasilan terapi, serta membantu menentukan protokol stimulasi ovarium yang paling sesuai bagi setiap pasien. Pemeriksaan biasanya dilakukan pada hari kedua hingga hari kelima siklus menstruasi. Pada periode ini, endometrium masih berada dalam kondisi tipis sehingga evaluasi rongga rahim dapat dilakukan dengan lebih mudah. Selain itu, folikel dominan belum berkembang sehingga jumlah folikel antral dapat dihitung secara lebih akurat. Pemeriksaan pada fase awal siklus juga memungkinkan identifikasi adanya kista ovarium atau kelainan lain yang berpotensi mengganggu pelaksanaan stimulasi ovarium.

Salah satu aspek penting yang dinilai melalui USG transvaginal adalah kondisi uterus. Pemeriksaan meliputi penilaian ukuran, bentuk, posisi, dan struktur rahim. Kelainan anatomi seperti uterus septum, uterus bikornis, uterus didelfis, maupun kelainan kongenital lainnya dapat terdeteksi melalui pemeriksaan ini. Selain itu, dokter juga dapat mengidentifikasi adanya mioma uteri, terutama mioma submukosa yang dapat mengganggu implantasi embrio dan menurunkan keberhasilan kehamilan. Penilaian terhadap kondisi uterus sangat penting karena rongga rahim merupakan tempat implantasi dan perkembangan awal embrio. Selain uterus, evaluasi endometrium juga menjadi bagian penting dalam pemeriksaan USG transvaginal. Endometrium merupakan lapisan dalam rahim yang akan menjadi tempat menempelnya embrio setelah proses transfer. Ketebalan dan pola endometrium memberikan informasi mengenai kesiapan rahim untuk menerima embrio. Pada awal siklus menstruasi, ketebalan endometrium umumnya berkisar antara 3 hingga 6 milimeter. Endometrium yang terlalu tebal atau menunjukkan gambaran tidak normal dapat mengindikasikan adanya polip, hiperplasia endometrium, atau kelainan lain yang memerlukan penanganan sebelum terapi IVF dilanjutkan.

Penilaian ovarium merupakan tujuan utama lainnya dari pemeriksaan ultrasonografi transvaginal. Dokter akan mengevaluasi ukuran ovarium, volume ovarium, serta struktur

internalnya. Informasi ini sangat penting untuk menilai fungsi ovarium dan memperkirakan respons terhadap stimulasi hormonal. Selain itu, USG dapat mendeteksi berbagai kelainan ovarium seperti kista fungsional, endometrioma, kista dermoid, maupun massa ovarium lainnya yang dapat memengaruhi proses stimulasi dan pengambilan oosit. Salah satu parameter terpenting yang diperoleh dari USG transvaginal adalah Antral Follicle Count (AFC) atau jumlah folikel antral. Folikel antral merupakan folikel kecil berdiameter sekitar 2-10 mm yang terlihat pada ovarium pada awal siklus menstruasi. Jumlah folikel antral dianggap sebagai indikator yang sangat baik untuk menilai cadangan ovarium. Semakin banyak jumlah folikel antral, semakin besar kemungkinan ovarium memberikan respons yang baik terhadap stimulasi gonadotropin. Sebaliknya, jumlah folikel antral yang rendah sering dikaitkan dengan cadangan ovarium yang menurun dan kemungkinan respons stimulasi yang kurang optimal.

Pemeriksaan AFC juga memiliki peran penting dalam menentukan dosis awal gonadotropin yang akan digunakan selama stimulasi ovarium. Pasien dengan AFC rendah umumnya memerlukan pendekatan yang berbeda dibandingkan pasien dengan AFC tinggi. Sebaliknya, jumlah AFC yang sangat tinggi dapat mengindikasikan risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), yaitu komplikasi akibat respons ovarium yang berlebihan terhadap stimulasi hormonal. Oleh karena itu, hasil AFC sering dikombinasikan dengan kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH) untuk memperoleh prediksi yang lebih akurat mengenai respons ovarium. USG transvaginal juga sangat bermanfaat dalam mengidentifikasi sindrom ovarium polistikistik (Polycystic Ovary Syndrome/PCOS). Pada kondisi ini, ovarium biasanya menunjukkan banyak folikel kecil yang tersusun di perifer dengan peningkatan volume ovarium. Identifikasi PCOS penting karena pasien dengan kondisi ini sering memberikan respons yang sangat tinggi terhadap stimulasi ovarium dan memiliki risiko lebih besar mengalami OHSS. Selain

mengevaluasi uterus dan ovarium, pemeriksaan USG transvaginal juga memungkinkan penilaian terhadap berbagai kelainan pelvis lainnya. Endometriosis, hidrosalping, adhesi pelvis, maupun massa adneksa dapat terdeteksi melalui pemeriksaan ini. Hidrosalping, misalnya, diketahui dapat menurunkan tingkat implantasi embrio dan keberhasilan IVF sehingga perlu ditangani sebelum program reproduksi berbantu dilaksanakan. Deteksi dini terhadap kelainan-kelainan tersebut memungkinkan perencanaan terapi yang lebih tepat dan meningkatkan peluang keberhasilan kehamilan.

Secara keseluruhan, ultrasonografi transvaginal merupakan pemeriksaan yang sangat penting dalam evaluasi pra-stimulasi pada program IVF. Pemeriksaan ini memberikan informasi menyeluruh mengenai kondisi uterus, endometrium, ovarium, cadangan ovarium, serta berbagai kelainan reproduksi yang dapat memengaruhi hasil terapi. Integrasi hasil USG transvaginal dengan data klinis dan laboratorium memungkinkan dokter menyusun strategi stimulasi ovarium yang lebih individual, aman, dan efektif. Dengan demikian, USG transvaginal berperan besar dalam meningkatkan peluang keberhasilan program IVF sekaligus meminimalkan risiko komplikasi yang mungkin terjadi selama proses terapi.

D. Penilaian Cadangan Ovarium

Penilaian cadangan ovarium merupakan salah satu komponen terpenting dalam evaluasi pra-stimulasi pada program fertilisasi in vitro (IVF). Cadangan ovarium menggambarkan jumlah dan potensi folikel yang masih tersedia di dalam ovarium untuk berkembang menjadi oosit yang matang. Meskipun tidak dapat mengukur kualitas oosit secara langsung, penilaian cadangan ovarium memberikan informasi yang sangat berharga mengenai kemampuan ovarium dalam merespons stimulasi hormonal serta membantu memprediksi peluang keberhasilan program IVF.

Seiring bertambahnya usia, jumlah folikel primordial di ovarium mengalami penurunan secara progresif. Seorang wanita dilahirkan dengan sekitar satu hingga dua juta folikel primordial, namun jumlah tersebut terus berkurang sepanjang kehidupan reproduktifnya. Pada saat pubertas, jumlah folikel yang tersisa diperkirakan sekitar 300.000 hingga 500.000, dan hanya sebagian kecil yang akan berkembang hingga mencapai ovulasi. Oleh karena itu, evaluasi cadangan ovarium menjadi sangat penting untuk mengetahui potensi reproduksi seorang wanita sebelum menjalani stimulasi ovarium.

Tujuan utama penilaian cadangan ovarium adalah untuk memperkirakan respons ovarium terhadap pemberian gonadotropin selama stimulasi. Selain itu, pemeriksaan ini membantu dokter menentukan dosis obat yang optimal, mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami respons rendah (poor ovarian response), serta mendeteksi pasien yang berpotensi mengalami respons berlebihan yang dapat meningkatkan risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Dengan demikian, penilaian cadangan ovarium merupakan dasar penting dalam penerapan strategi terapi yang bersifat individual atau personalized medicine. Salah satu parameter yang paling banyak digunakan dalam menilai cadangan ovarium adalah Anti-Müllerian Hormone (AMH). Hormon ini diproduksi oleh sel granulosa pada folikel preantral dan folikel antral kecil di ovarium. Kadar AMH mencerminkan jumlah folikel yang masih tersedia dan relatif stabil sepanjang siklus menstruasi sehingga dapat diperiksa kapan saja. Dibandingkan dengan parameter hormonal lainnya, AMH memiliki keunggulan karena tidak dipengaruhi secara signifikan oleh fase siklus menstruasi. Kadar AMH yang rendah umumnya menunjukkan cadangan ovarium yang menurun, sedangkan kadar yang tinggi menunjukkan jumlah folikel yang banyak dan kemungkinan respons yang lebih besar terhadap stimulasi ovarium.

Selain AMH, Antral Follicle Count (AFC) juga merupakan indikator yang sangat penting dalam penilaian cadangan ovarium. AFC diperoleh melalui pemeriksaan ultrasonografi transvaginal pada awal siklus menstruasi dengan menghitung jumlah folikel berukuran 2-10 mm yang terdapat pada kedua ovarium. Jumlah folikel antral yang lebih banyak biasanya menunjukkan cadangan ovarium yang lebih baik. Sebaliknya, jumlah folikel yang sedikit sering dikaitkan dengan respons stimulasi yang kurang optimal. Kombinasi antara AFC dan AMH saat ini dianggap sebagai metode yang paling akurat untuk memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi hormonal. Pemeriksaan hormonal lain yang sering digunakan adalah Follicle-Stimulating Hormone (FSH) basal yang diukur pada hari kedua atau ketiga siklus menstruasi. FSH berperan dalam merangsang pertumbuhan folikel ovarium. Pada kondisi cadangan ovarium yang menurun, ovarium menjadi kurang responsif terhadap stimulasi sehingga tubuh akan meningkatkan produksi FSH sebagai mekanisme kompensasi. Oleh karena itu, kadar FSH yang tinggi pada awal siklus sering dianggap sebagai indikator menurunnya fungsi ovarium. Namun, dibandingkan dengan AMH dan AFC, FSH memiliki keterbatasan karena nilainya dapat bervariasi antar siklus menstruasi.

Selain FSH, pemeriksaan estradiol basal (E2) juga dapat digunakan sebagai pelengkap dalam evaluasi cadangan ovarium. Kadar estradiol yang tinggi pada awal siklus dapat menekan kadar FSH sehingga menghasilkan interpretasi yang kurang akurat jika hanya menggunakan FSH sebagai parameter tunggal. Oleh karena itu, evaluasi estradiol sering dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan FSH untuk memperoleh gambaran fungsi ovarium yang lebih komprehensif. Faktor usia tetap menjadi indikator klinis yang sangat penting dalam penilaian cadangan ovarium. Meskipun beberapa wanita pada usia lanjut masih memiliki cadangan ovarium yang cukup baik, secara umum terjadi penurunan jumlah dan kualitas oosit seiring bertambahnya usia. Penurunan kualitas oosit berkaitan

dengan meningkatnya risiko kelainan kromosom, kegagalan implantasi, serta abortus spontan. Oleh karena itu, usia harus selalu dipertimbangkan bersama parameter laboratorium dan ultrasonografi dalam menentukan prognosis reproduksi.

Berdasarkan hasil pemeriksaan AMH, AFC, usia, dan parameter hormonal lainnya, pasien dapat dikelompokkan ke dalam beberapa kategori respons ovarium. Pasien dengan cadangan ovarium rendah biasanya memiliki kadar AMH yang rendah, AFC sedikit, dan kadar FSH yang meningkat. Kelompok ini berisiko mengalami respons stimulasi yang kurang memadai sehingga memerlukan pendekatan terapi yang lebih individual. Sebaliknya, pasien dengan cadangan ovarium tinggi, seperti pada sindrom ovarium polikistik (PCOS), sering menunjukkan kadar AMH yang tinggi dan jumlah folikel antral yang banyak. Kelompok ini memiliki peluang memperoleh jumlah oosit yang besar, tetapi juga memiliki risiko lebih tinggi mengalami OHSS. Dalam praktik klinis modern, hasil penilaian cadangan ovarium digunakan untuk menentukan dosis awal gonadotropin, memilih protokol stimulasi yang paling sesuai, memperkirakan jumlah oosit yang dapat diperoleh, serta memberikan konseling kepada pasangan mengenai peluang keberhasilan program IVF. Informasi ini juga membantu dokter dalam merencanakan strategi pencegahan komplikasi dan mengoptimalkan hasil reproduksi berbantu.

BAB 4

FARMAKOLOGI DALAM STIMULASI OVARIVM

A. Gonadotropin Rekombinan dan *Urinary*

Gonadotropin merupakan kelompok obat utama yang digunakan dalam stimulasi ovarium terkendali (Controlled Ovarian Stimulation/COS) pada program fertilisasi in vitro (IVF). Tujuan pemberian gonadotropin adalah merangsang pertumbuhan dan perkembangan beberapa folikel ovarium secara simultan sehingga dapat diperoleh jumlah oosit yang lebih banyak dibandingkan siklus alami. Dengan meningkatnya jumlah oosit yang tersedia untuk fertilisasi, peluang memperoleh embrio berkualitas dan mencapai kehamilan juga meningkat. Perkembangan teknologi bioteknologi dan farmasi telah menghasilkan berbagai jenis gonadotropin yang saat ini digunakan dalam praktik klinis, yang secara umum dapat dibagi menjadi gonadotropin urinary dan gonadotropin rekombinan.

Gonadotropin urinary merupakan preparat hormon yang diekstraksi dan dimurnikan dari urin wanita pascamenopause. Wanita pascamenopause memiliki kadar Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH) yang tinggi akibat berkurangnya umpan balik negatif dari ovarium. Melalui proses ekstraksi dan pemurnian, hormon-hormon tersebut dapat digunakan sebagai obat untuk merangsang ovarium. Produk gonadotropin urinary telah digunakan selama beberapa dekade dan menjadi dasar perkembangan terapi stimulasi ovarium modern.

Salah satu bentuk gonadotropin urinary yang paling awal digunakan adalah Human Menopausal Gonadotropin (hMG). Preparat ini mengandung kombinasi FSH dan LH dalam proporsi yang relatif seimbang. Kehadiran aktivitas LH pada hMG berperan dalam mendukung sintesis androgen oleh sel teka ovarium, yang kemudian diubah menjadi estrogen oleh sel granulosa melalui proses aromatisasi. Dengan demikian, hMG mampu mendukung pertumbuhan folikel dan perkembangan oosit secara optimal. Meskipun efektif, preparat generasi awal memiliki tingkat kemurnian yang relatif rendah sehingga mengandung sejumlah protein non-gonadotropin.

Kemajuan teknologi pemurnian menghasilkan preparat Highly Purified Human Menopausal Gonadotropin (HP-hMG) dan Highly Purified FSH (HP-FSH) yang memiliki kandungan hormon lebih konsisten dan tingkat kemurnian yang lebih tinggi. Preparat ini memberikan kenyamanan yang lebih baik bagi pasien karena risiko reaksi lokal dan variasi biologis menjadi lebih rendah dibandingkan produk generasi sebelumnya. Selain itu, metode pemberian subkutan menjadi lebih mudah dilakukan sehingga meningkatkan kepatuhan pasien selama menjalani terapi.

Perkembangan berikutnya dalam bidang farmakologi reproduksi menghasilkan gonadotropin rekombinan yang diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan. Pada metode ini, gen yang mengkode hormon FSH atau LH dimasukkan ke dalam sel kultur mamalia, seperti sel ovarium hamster Cina (Chinese Hamster Ovary/CHO cells), sehingga mampu menghasilkan hormon yang identik dengan hormon manusia. Teknologi ini memungkinkan produksi hormon dengan tingkat kemurnian yang sangat tinggi, konsentrasi yang konsisten, dan variasi biologis yang minimal.

Salah satu preparat yang paling banyak digunakan adalah recombinant FSH (rFSH). Obat ini mengandung FSH murni yang dirancang untuk merangsang pertumbuhan dan maturasi folikel ovarium. Karena memiliki konsistensi biologis yang tinggi, rFSH memungkinkan pengaturan dosis yang lebih presisi

dibandingkan preparat urinary. Selain itu, penggunaan rFSH sering dikaitkan dengan jumlah oosit yang lebih banyak dan respons ovarium yang lebih dapat diprediksi. Oleh karena itu, rFSH banyak digunakan dalam protokol IVF modern, terutama pada pusat-pusat fertilitas yang menerapkan pendekatan individualisasi terapi.

Selain rFSH, tersedia pula recombinant LH (rLH) yang digunakan pada kondisi tertentu, seperti pasien dengan defisiensi gonadotropin berat atau wanita usia lanjut yang memerlukan suplementasi aktivitas LH selama stimulasi ovarium. Kombinasi rFSH dan rLH dapat membantu meningkatkan steroidogenesis ovarium serta mendukung pematangan folikel pada kelompok pasien tertentu. Meskipun demikian, penggunaan rLH tidak selalu diperlukan pada semua pasien IVF dan biasanya dipertimbangkan berdasarkan karakteristik klinis serta hasil evaluasi hormonal.

Inovasi lebih lanjut menghasilkan preparat long-acting recombinant FSH, seperti corifollitropin alfa, yang memiliki waktu paruh lebih panjang dibandingkan rFSH konvensional. Obat ini mampu memberikan stimulasi folikel selama sekitar satu minggu melalui satu kali injeksi, sehingga mengurangi jumlah suntikan yang harus diterima pasien. Pendekatan ini dapat meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien selama menjalani siklus stimulasi ovarium.

Dari aspek farmakokinetik, gonadotropin rekombinan umumnya menunjukkan bioavailabilitas yang lebih konsisten dibandingkan preparat urinary. Variasi antarbatch produksi juga lebih rendah sehingga respons klinis lebih mudah diprediksi. Namun demikian, efektivitas klinis kedua kelompok obat tersebut secara umum relatif sebanding apabila digunakan dengan dosis dan indikasi yang tepat. Oleh karena itu, pemilihan jenis gonadotropin sering kali dipengaruhi oleh faktor klinis, preferensi dokter, ketersediaan obat, serta pertimbangan biaya terapi.

Dalam praktik klinis, dosis gonadotropin ditentukan secara individual berdasarkan usia pasien, indeks massa tubuh, kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH), jumlah folikel antral (Antral Follicle Count/AFC), riwayat respons terhadap stimulasi sebelumnya, dan faktor risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Pasien dengan cadangan ovarium rendah umumnya memerlukan dosis yang lebih tinggi untuk memperoleh respons yang adekuat, sedangkan pasien dengan cadangan ovarium tinggi atau sindrom ovarium polikistik memerlukan dosis yang lebih rendah untuk mengurangi risiko respons berlebihan.

Meskipun gonadotropin memiliki profil keamanan yang baik, penggunaan obat ini tetap dapat menimbulkan efek samping. Keluhan yang paling sering ditemukan adalah nyeri atau kemerahan pada lokasi suntikan, rasa tidak nyaman pada perut bagian bawah akibat pembesaran ovarium, serta perubahan suasana hati yang berkaitan dengan fluktuasi hormonal. Komplikasi yang paling penting untuk diwaspadai adalah Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), yaitu kondisi yang ditandai oleh pembesaran ovarium dan peningkatan permeabilitas vaskular yang dapat menyebabkan akumulasi cairan dalam rongga tubuh. Oleh karena itu, pemantauan ketat selama stimulasi ovarium sangat diperlukan.

B. *Human Chorionic Gonadotropin (hCG)*

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) merupakan salah satu hormon yang memiliki peran sangat penting dalam stimulasi ovarium terkendali dan program fertilisasi in vitro (IVF). Dalam praktik reproduksi berbantu, hCG terutama digunakan sebagai agen pemicu pematangan akhir oosit (final oocyte maturation trigger) sebelum prosedur pengambilan sel telur atau ovum pick-up (OPU). Penggunaan hormon ini didasarkan pada kemampuannya meniru aktivitas biologis Luteinizing Hormone (LH) yang secara fisiologis memicu ovulasi pada siklus menstruasi alami.

Secara alami, hCG diproduksi oleh sel trofoblas embrio setelah implantasi dan berfungsi mempertahankan korpus luteum selama awal kehamilan. Struktur molekul hCG memiliki kemiripan yang sangat tinggi dengan LH karena keduanya berbagi subunit alfa yang identik dan memiliki kesamaan pada sebagian besar struktur subunit beta. Kesamaan ini memungkinkan hCG berikatan dengan reseptor LH pada sel granulosa dan sel teka ovarium sehingga menghasilkan efek biologis yang hampir sama dengan lonjakan LH fisiologis.

Dalam siklus menstruasi normal, ovulasi dipicu oleh lonjakan LH (LH surge) yang terjadi pada pertengahan siklus. Lonjakan ini menginisiasi serangkaian proses biologis yang meliputi penyelesaian meiosis oosit, ekspansi kompleks kumulus-oosit, luteinisasi sel granulosa, serta pelepasan oosit dari folikel dominan. Pada program IVF, proses tersebut harus dikendalikan secara tepat agar waktu pengambilan oosit dapat ditentukan secara optimal. Oleh karena itu, hCG diberikan sebagai pengganti lonjakan LH alami ketika folikel telah mencapai ukuran dan jumlah yang dianggap matang.

Pemberian hCG biasanya dilakukan setelah pemantauan ultrasonografi menunjukkan adanya beberapa folikel dengan diameter sekitar 17–20 mm serta kadar estradiol yang sesuai dengan jumlah folikel yang berkembang. Setelah injeksi hCG diberikan, proses pematangan akhir oosit akan berlangsung selama kurang lebih 34–36 jam. Oleh karena itu, prosedur pengambilan oosit umumnya dijadwalkan sekitar 34–36 jam setelah pemberian hCG, sebelum terjadi ovulasi spontan. Terdapat dua jenis utama preparat hCG yang digunakan dalam praktik klinis, yaitu urinary hCG (u-hCG) dan recombinant hCG (r-hCG). Urinary hCG diperoleh melalui proses ekstraksi dan pemurnian urin wanita hamil, sedangkan recombinant hCG diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan. Kedua jenis preparat tersebut memiliki efektivitas yang relatif setara dalam memicu pematangan oosit, meskipun recombinant hCG memiliki tingkat kemurnian yang lebih tinggi dan variasi biologis yang lebih rendah.

Mekanisme kerja hCG dimulai ketika hormon ini berikatan dengan reseptor LH/hCG pada ovarium. Aktivasi reseptor tersebut memicu berbagai jalur transduksi sinyal intraseluler yang menyebabkan perubahan biokimia dan molekuler dalam folikel. Proses ini mengarah pada resusitasi meiosis oosit yang sebelumnya terhenti pada fase profase I, sehingga oosit dapat mencapai tahap metafase II yang merupakan kondisi ideal untuk fertilisasi. Selain itu, hCG juga merangsang produksi progesteron oleh sel granulosa yang telah mengalami luteinisasi sebagai persiapan fase luteal. Selain digunakan sebagai pemicu maturasi oosit, hCG juga pernah digunakan sebagai dukungan fase luteal (luteal phase support) setelah transfer embrio. Namun, penggunaan hCG untuk tujuan ini kini semakin terbatas karena diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), terutama pada pasien dengan respons ovarium tinggi. Saat ini, dukungan fase luteal lebih sering menggunakan progesteron karena memiliki profil keamanan yang lebih baik.

Salah satu aspek penting dalam penggunaan hCG adalah hubungannya dengan risiko OHSS. hCG memiliki waktu paruh yang relatif panjang dibandingkan LH alami, sehingga stimulasi terhadap ovarium berlangsung lebih lama. Pada pasien dengan jumlah folikel yang sangat banyak, terutama penderita sindrom ovarium polikistik (PCOS), pemberian hCG dapat meningkatkan produksi faktor vasoaktif seperti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) yang berperan dalam peningkatan permeabilitas pembuluh darah. Kondisi ini dapat menyebabkan perpindahan cairan ke rongga peritoneum dan memicu terjadinya OHSS. Untuk mengurangi risiko tersebut, berbagai strategi telah dikembangkan dalam praktik IVF modern. Pada pasien dengan risiko tinggi OHSS, penggunaan agonis GnRH sebagai trigger ovulasi pada protokol antagonis GnRH sering menjadi pilihan alternatif. Pendekatan ini menghasilkan lonjakan LH endogen yang lebih singkat sehingga risiko OHSS dapat ditekan tanpa mengurangi peluang memperoleh oosit matang.

Dari aspek farmakokinetik, hCG memiliki waktu paruh sekitar 24–36 jam, jauh lebih panjang dibandingkan LH yang hanya memiliki waktu paruh sekitar 20–30 menit. Karakteristik ini menjadikan hCG sangat efektif dalam mempertahankan stimulasi reseptor LH selama proses pematangan akhir oosit. Namun, durasi aktivitas yang panjang tersebut juga menjadi alasan utama meningkatnya risiko OHSS pada kelompok pasien tertentu. Keberhasilan penggunaan hCG dalam program IVF sangat bergantung pada ketepatan waktu pemberian. Trigger yang diberikan terlalu dini dapat menyebabkan sebagian oosit belum mencapai kematangan optimal, sedangkan pemberian yang terlambat dapat meningkatkan risiko ovulasi spontan sebelum prosedur pengambilan oosit dilakukan. Oleh karena itu, keputusan pemberian hCG harus didasarkan pada hasil pemantauan ultrasonografi dan kadar hormon selama stimulasi ovarium.

C. Obat Pendukung Siklus IVF

Selain gonadotropin dan Human Chorionic Gonadotropin (hCG), keberhasilan program fertilisasi in vitro (IVF) juga sangat dipengaruhi oleh penggunaan berbagai obat pendukung yang berfungsi mengoptimalkan respons ovarium, mencegah ovulasi prematur, meningkatkan kualitas lingkungan endometrium, serta mempertahankan fase luteal setelah transfer embrio. Obat-obatan pendukung ini merupakan bagian integral dari protokol IVF modern dan digunakan berdasarkan kondisi klinis masing-masing pasien. Pemilihan obat dilakukan secara individual untuk meningkatkan peluang keberhasilan kehamilan sekaligus meminimalkan risiko komplikasi.

Salah satu kelompok obat pendukung yang paling penting dalam siklus IVF adalah agonis Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH agonist). Obat ini bekerja dengan menstimulasi reseptor GnRH di hipofisis secara terus-menerus sehingga pada akhirnya menyebabkan desensitisasi reseptor dan penurunan produksi Follicle-Stimulating Hormone (FSH) serta Luteinizing Hormone (LH). Pada awal pemberian terjadi

peningkatan sementara sekresi gonadotropin yang dikenal sebagai flare effect, namun setelah beberapa hari produksi hormon akan menurun secara signifikan. Dalam siklus IVF, agonis GnRH digunakan untuk mencegah lonjakan LH prematur yang dapat menyebabkan ovulasi sebelum waktu pengambilan oosit. Selain digunakan dalam protokol stimulasi, agonis GnRH juga dapat digunakan sebagai pemicu maturasi oosit pada pasien dengan risiko tinggi mengalami Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).

Kelompok obat lainnya adalah antagonis GnRH, yang saat ini banyak digunakan dalam protokol IVF modern. Berbeda dengan agonis GnRH, antagonis GnRH bekerja dengan menghambat reseptor GnRH secara langsung dan segera setelah pemberian. Efek supresi terhadap LH dan FSH terjadi dalam waktu singkat tanpa menimbulkan fase flare. Penggunaan antagonis GnRH memungkinkan durasi stimulasi yang lebih pendek, jumlah suntikan yang lebih sedikit, serta risiko OHSS yang lebih rendah dibandingkan protokol agonis konvensional. Karena keunggulan tersebut, protokol antagonis menjadi pilihan utama pada banyak pusat fertilitas di seluruh dunia.

Selain pengendalian ovulasi, keberhasilan implantasi embrio sangat dipengaruhi oleh kualitas fase luteal. Oleh karena itu, progesteron merupakan obat pendukung yang hampir selalu diberikan setelah pengambilan oosit atau transfer embrio. Progesteron berfungsi mengubah endometrium dari fase proliferasi menjadi fase sekretori sehingga siap menerima implantasi embrio. Hormon ini juga membantu mempertahankan lingkungan intrauterin yang optimal selama awal kehamilan. Dukungan fase luteal umumnya diberikan dalam bentuk vaginal, oral, atau injeksi intramuskular hingga diperoleh kepastian adanya kehamilan dan plasenta mampu memproduksi hormon secara mandiri.

Pada beberapa pasien, estrogen juga digunakan sebagai terapi tambahan selama fase luteal. Pemberian estrogen bertujuan membantu mempertahankan ketebalan dan fungsi endometrium, terutama pada pasien dengan respons

endometrium yang kurang optimal atau pada program transfer embrio beku (Frozen Embryo Transfer/FET). Kombinasi estrogen dan progesteron dapat menciptakan kondisi hormonal yang menyerupai siklus alami sehingga meningkatkan peluang implantasi.

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan androgen adjuvan seperti dehydroepiandrosterone (DHEA) dan testosteron transdermal mulai mendapat perhatian, terutama pada pasien dengan cadangan ovarium rendah atau poor ovarian responder. Androgen dipercaya dapat meningkatkan sensitivitas folikel terhadap FSH serta mendukung perkembangan folikel awal. Meskipun beberapa penelitian menunjukkan hasil yang menjanjikan, manfaat terapi ini masih terus dievaluasi dan belum menjadi standar pada semua pasien IVF. Obat lain yang sering digunakan adalah metformin, terutama pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik (Polycystic Ovary Syndrome/PCOS). Metformin bekerja meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi hiperinsulinemia yang sering ditemukan pada PCOS. Perbaikan metabolisme ini dapat membantu meningkatkan fungsi ovulasi, mengurangi kebutuhan gonadotropin, serta menurunkan risiko terjadinya OHSS selama stimulasi ovarium.

Pada kelompok pasien tertentu, terutama yang memiliki riwayat kegagalan implantasi berulang atau gangguan trombofilia, dokter dapat mempertimbangkan penggunaan aspirin dosis rendah atau heparin berat molekul rendah (Low Molecular Weight Heparin/LMWH). Obat-obatan ini bertujuan memperbaiki perfusi endometrium dan mengurangi risiko pembentukan trombus mikro yang dapat mengganggu implantasi embrio. Namun, penggunaannya harus berdasarkan indikasi yang jelas dan bukti klinis yang memadai.

Selain itu, sejumlah suplemen antioksidan juga sering diberikan sebagai terapi pendukung. Koenzim Q10 (CoQ10), vitamin D, vitamin E, vitamin C, asam folat, dan berbagai mikronutrien lainnya dipercaya dapat mendukung kualitas oosit, perkembangan embrio, serta kesehatan reproduksi secara

umum. Di antara berbagai suplemen tersebut, asam folat memiliki peran yang paling kuat karena terbukti dapat mengurangi risiko cacat tabung saraf pada janin dan direkomendasikan untuk semua wanita yang sedang merencanakan kehamilan.

Pada beberapa kasus khusus, terutama pasien dengan gangguan imunologis atau riwayat kegagalan implantasi berulang, terapi tambahan seperti kortikosteroid dosis rendah atau imunomodulator kadang digunakan. Namun, penggunaan terapi ini masih menjadi perdebatan karena bukti ilmiahnya belum sepenuhnya konsisten. Oleh karena itu, terapi imunologis umumnya hanya diberikan berdasarkan indikasi yang jelas dan setelah evaluasi menyeluruh oleh tim reproduksi berbantu.

Pemilihan obat pendukung dalam siklus IVF harus mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk usia pasien, cadangan ovarium, diagnosis infertilitas, riwayat siklus sebelumnya, risiko OHSS, serta kondisi medis penyerta. Pendekatan individualisasi terapi menjadi prinsip utama karena tidak semua pasien memerlukan kombinasi obat yang sama. Dengan strategi yang tepat, penggunaan obat pendukung dapat meningkatkan kualitas respons ovarium, memperbaiki reseptivitas endometrium, mendukung implantasi embrio, dan pada akhirnya meningkatkan angka keberhasilan kehamilan.

D. Agonis GnRH Trigger

Agonis Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH agonist trigger) merupakan salah satu inovasi penting dalam stimulasi ovarium terkendali pada program fertilisasi in vitro (IVF). Penggunaan agonis GnRH sebagai pemicu maturasi akhir oosit (final oocyte maturation trigger) berkembang sebagai alternatif terhadap Human Chorionic Gonadotropin (hCG), terutama pada pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Dalam beberapa tahun terakhir, metode ini telah menjadi bagian penting dari strategi pencegahan OHSS dan banyak digunakan dalam protokol IVF

modern, khususnya pada siklus yang menggunakan antagonis GnRH.

Secara fisiologis, ovulasi pada siklus menstruasi alami terjadi akibat lonjakan mendadak hormon Luteinizing Hormone (LH surge) yang dipicu oleh peningkatan kadar estrogen menjelang pertengahan siklus. Lonjakan LH tersebut menyebabkan serangkaian perubahan biologis yang meliputi pematangan inti oosit, ekspansi sel kumulus, pelepasan oosit dari folikel, serta luteinisasi sel granulosa. Dalam program IVF, proses ini perlu dikendalikan secara tepat agar pengambilan oosit dapat dilakukan pada waktu yang optimal. Oleh karena itu, diperlukan agen pemicu yang mampu meniru mekanisme fisiologis tersebut.

Pada protokol antagonis GnRH, hipofisis masih memiliki kemampuan untuk melepaskan gonadotropin endogen. Ketika agonis GnRH diberikan sebagai trigger, terjadi stimulasi mendadak terhadap reseptor GnRH di hipofisis yang menyebabkan pelepasan LH dan Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dalam jumlah besar. Lonjakan hormon ini menyerupai LH surge alami yang terjadi pada siklus menstruasi normal. Berbeda dengan penggunaan agonis GnRH dalam jangka panjang yang menyebabkan supresi hipofisis, pemberian dosis tunggal sebagai trigger justru menghasilkan stimulasi akut yang cukup untuk memicu pematangan akhir oosit.

Mekanisme kerja agonis GnRH trigger dimulai dengan aktivasi reseptor GnRH pada sel gonadotrof hipofisis anterior. Aktivasi ini menyebabkan pelepasan LH dan FSH secara cepat dalam waktu beberapa jam setelah injeksi. Lonjakan LH tersebut memicu resusitasi meiosis oosit yang sebelumnya terhenti pada tahap profase I sehingga oosit dapat mencapai fase metafase II yang siap untuk fertilisasi. Selain itu, lonjakan FSH yang menyertai proses tersebut juga diyakini berkontribusi terhadap ekspansi kumulus dan peningkatan kompetensi perkembangan oosit.

Salah satu keunggulan utama agonis GnRH trigger dibandingkan hCG adalah profil keamanannya yang lebih baik terkait risiko OHSS. Berbeda dengan hCG yang memiliki waktu paruh panjang dan memberikan stimulasi ovarium berkepanjangan, lonjakan LH yang dihasilkan oleh agonis GnRH berlangsung lebih singkat dan menyerupai kondisi fisiologis alami. Akibatnya, stimulasi terhadap produksi Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) menjadi lebih rendah sehingga risiko peningkatan permeabilitas vaskular dan terjadinya OHSS dapat dikurangi secara signifikan.

Penggunaan agonis GnRH trigger sangat bermanfaat pada pasien dengan risiko tinggi OHSS, seperti wanita muda dengan cadangan ovarium tinggi, pasien dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH) yang tinggi, atau jumlah folikel yang sangat banyak selama stimulasi ovarium. Pada kelompok pasien ini, penggunaan hCG sebagai trigger dapat meningkatkan risiko komplikasi yang serius, sehingga agonis GnRH menjadi pilihan yang lebih aman.

Meskipun memiliki keuntungan dalam pencegahan OHSS, penggunaan agonis GnRH trigger juga memiliki beberapa keterbatasan. Salah satu masalah utama adalah terjadinya insufisiensi fase luteal akibat durasi lonjakan LH yang lebih pendek dibandingkan hCG. Korpus luteum yang terbentuk setelah pemberian agonis GnRH cenderung mengalami regresi lebih cepat sehingga produksi progesteron menurun lebih awal. Akibatnya, dukungan fase luteal (luteal phase support) yang lebih intensif diperlukan untuk mempertahankan lingkungan endometrium yang optimal bagi implantasi embrio.

Untuk mengatasi kelemahan tersebut, berbagai strategi telah dikembangkan. Salah satu pendekatan yang sering digunakan adalah pemberian progesteron dan estrogen dalam dosis yang lebih tinggi selama fase luteal. Pada beberapa kasus, dapat diberikan dosis kecil hCG setelah pengambilan oosit untuk mendukung fungsi korpus luteum, meskipun strategi ini harus dilakukan dengan hati-hati karena dapat meningkatkan

kembali risiko OHSS. Alternatif lain yang semakin banyak diterapkan adalah strategi freeze-all, yaitu membekukan seluruh embrio yang diperoleh dan menunda transfer embrio hingga siklus berikutnya. Pendekatan ini memungkinkan pemulihan kondisi hormonal pasien sekaligus menghilangkan risiko OHSS yang berkaitan dengan kehamilan dini.

Dalam praktik klinis, agonis GnRH yang sering digunakan sebagai trigger meliputi triptorelin, leuprolide acetate, dan buserelin. Obat diberikan ketika sebagian besar folikel telah mencapai ukuran matang, biasanya sekitar 17–20 mm berdasarkan hasil pemantauan ultrasonografi. Setelah pemberian trigger, pengambilan oosit umumnya dilakukan sekitar 34–36 jam kemudian untuk memperoleh jumlah oosit matang yang optimal sebelum ovulasi spontan terjadi.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa agonis GnRH trigger mampu menghasilkan tingkat maturasi oosit yang setara dengan hCG pada pasien yang dipilih dengan tepat. Selain itu, penggunaan agonis GnRH secara signifikan menurunkan angka kejadian OHSS sedang hingga berat. Oleh karena itu, banyak pedoman reproduksi berbantu internasional saat ini merekomendasikan penggunaan agonis GnRH trigger sebagai strategi utama pencegahan OHSS pada pasien berisiko tinggi.

Pemilihan antara agonis GnRH trigger dan hCG harus didasarkan pada karakteristik pasien, protokol stimulasi yang digunakan, jumlah folikel yang berkembang, kadar estradiol, serta risiko komplikasi yang mungkin terjadi. Pendekatan individualisasi terapi memungkinkan dokter memilih metode trigger yang paling sesuai untuk memperoleh keseimbangan antara efektivitas dan keamanan.

E. Antagonis GnRH

Antagonis Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH antagonist) merupakan salah satu kelompok obat yang memiliki peran penting dalam stimulasi ovarium terkendali (Controlled Ovarian Stimulation/COS) pada program fertilisasi in vitro (IVF). Obat ini digunakan untuk mencegah terjadinya lonjakan

prematur hormon Luteinizing Hormone (LH surge) yang dapat menyebabkan ovulasi sebelum waktu pengambilan oosit. Sejak diperkenalkan dalam praktik reproduksi berbantu, antagonis GnRH telah menjadi komponen utama berbagai protokol IVF modern karena memberikan kontrol yang efektif terhadap siklus ovarium dengan tingkat keamanan yang tinggi.

Pada siklus menstruasi alami, peningkatan kadar estrogen yang dihasilkan oleh folikel dominan akan memicu pelepasan LH secara mendadak dari hipofisis anterior. Lonjakan LH ini menyebabkan ovulasi dan pelepasan oosit dari ovarium. Dalam program IVF, ovulasi spontan harus dicegah karena dapat mengakibatkan hilangnya oosit sebelum prosedur pengambilan sel telur (ovum pick-up/OPU) dilakukan. Oleh karena itu, diperlukan obat yang mampu mengendalikan pelepasan LH secara efektif selama proses stimulasi ovarium.

Antagonis GnRH bekerja dengan cara berikatan secara kompetitif dengan reseptor GnRH pada hipofisis anterior. Ikatan ini menghambat kerja GnRH endogen sehingga sekresi LH dan Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dapat ditekan secara cepat. Berbeda dengan agonis GnRH yang memerlukan waktu beberapa hari untuk menghasilkan supresi hipofisis setelah fase stimulasi awal (flare effect), antagonis GnRH memberikan efek penghambatan hampir seketika setelah injeksi diberikan. Karakteristik ini menjadikan antagonis GnRH lebih praktis dan fleksibel dalam pengelolaan siklus IVF.

Keunggulan utama antagonis GnRH terletak pada mekanisme kerjanya yang cepat dan reversibel. Setelah obat diberikan, kadar LH akan menurun dalam hitungan jam sehingga risiko terjadinya lonjakan LH prematur dapat dikendalikan dengan baik. Selain itu, karena tidak menimbulkan flare effect seperti agonis GnRH, pasien tidak mengalami peningkatan sementara kadar gonadotropin yang dapat memengaruhi respons ovarium. Efek ini memungkinkan penggunaan obat yang lebih singkat dan mengurangi jumlah injeksi yang harus diterima pasien selama siklus stimulasi.

Dalam praktik klinis, antagonis GnRH biasanya mulai diberikan ketika folikel yang berkembang telah mencapai diameter sekitar 12-14 mm atau pada hari tertentu selama stimulasi ovarium. Tujuan pemberian pada fase tersebut adalah untuk mempertahankan pertumbuhan folikel yang sedang berkembang sekaligus mencegah ovulasi dini. Penggunaan antagonis dilanjutkan hingga hari pemberian trigger ovulasi, baik menggunakan Human Chorionic Gonadotropin (hCG) maupun agonis GnRH. Dua preparat antagonis GnRH yang paling banyak digunakan dalam program IVF adalah cetrorelix acetate dan ganirelix acetate. Kedua obat ini memiliki efektivitas yang relatif setara dalam menekan lonjakan LH prematur dan telah digunakan secara luas di berbagai pusat fertilitas. Obat diberikan melalui injeksi subkutan harian dengan dosis yang telah ditentukan berdasarkan protokol yang digunakan.

Penggunaan antagonis GnRH memberikan berbagai keuntungan klinis dibandingkan protokol agonis konvensional. Salah satu keuntungan yang paling penting adalah penurunan risiko Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Karena antagonis GnRH memungkinkan penggunaan agonis GnRH sebagai trigger maturasi oosit, risiko OHSS dapat dikurangi secara signifikan, terutama pada pasien dengan cadangan ovarium tinggi atau sindrom ovarium polikistik (PCOS). Oleh karena itu, protokol antagonis saat ini banyak direkomendasikan sebagai pilihan utama pada pasien yang berisiko tinggi mengalami komplikasi tersebut.

Selain mengurangi risiko OHSS, protokol antagonis GnRH juga memiliki durasi pengobatan yang lebih pendek dibandingkan protokol agonis panjang (long protocol). Waktu terapi yang lebih singkat tidak hanya meningkatkan kenyamanan pasien tetapi juga mengurangi beban psikologis dan biaya pengobatan. Banyak penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menjalani protokol antagonis melaporkan tingkat kepuasan yang lebih tinggi karena jumlah suntikan yang lebih sedikit dan jadwal terapi yang lebih sederhana.

Dari segi efektivitas, berbagai studi menunjukkan bahwa angka keberhasilan kehamilan klinis dan angka kelahiran hidup pada protokol antagonis GnRH sebanding dengan protokol agonis GnRH. Dengan demikian, pilihan penggunaan antagonis tidak hanya didasarkan pada aspek kenyamanan dan keamanan, tetapi juga didukung oleh hasil klinis yang baik. Saat ini, banyak pusat IVF di seluruh dunia telah menjadikan protokol antagonis sebagai pendekatan standar dalam stimulasi ovarium. Meskipun memiliki banyak keunggulan, penggunaan antagonis GnRH tetap memerlukan pemantauan yang cermat. Respons ovarium terhadap stimulasi harus dievaluasi secara berkala melalui ultrasonografi transvaginal dan pemeriksaan kadar hormon, terutama estradiol. Pemantauan ini penting untuk menentukan waktu yang tepat dalam pemberian antagonis, mengevaluasi perkembangan folikel, serta menentukan waktu pemberian trigger ovulasi.

Efek samping antagonis GnRH umumnya ringan dan bersifat sementara. Keluhan yang paling sering dilaporkan adalah nyeri, kemerahan, atau rasa gatal pada lokasi suntikan. Sebagian pasien juga dapat mengalami sakit kepala ringan, mual, kelelahan, atau rasa tidak nyaman pada perut bagian bawah akibat pembesaran ovarium selama stimulasi. Reaksi alergi berat sangat jarang terjadi, namun tetap perlu diwaspadai dalam praktik klinis.

Pemilihan protokol antagonis GnRH harus mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk usia pasien, cadangan ovarium, kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH), jumlah folikel antral (AFC), riwayat respons terhadap stimulasi sebelumnya, serta risiko OHSS. Pendekatan individualisasi terapi memungkinkan dokter menyesuaikan dosis gonadotropin dan waktu pemberian antagonis untuk memperoleh hasil yang optimal pada setiap pasien.

Secara keseluruhan, antagonis GnRH merupakan komponen penting dalam stimulasi ovarium terkendali pada program IVF modern. Obat ini bekerja dengan menghambat pelepasan LH secara cepat sehingga mencegah ovulasi prematur

dan memungkinkan pengambilan oosit dilakukan pada waktu yang tepat. Dengan profil keamanan yang baik, risiko OHSS yang lebih rendah, durasi terapi yang lebih singkat, serta efektivitas yang tinggi, antagonis GnRH telah menjadi salah satu pilar utama dalam praktik reproduksi berbantu saat ini.

F. Agonis GnRH

Agonis Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH agonist) merupakan salah satu kelompok obat yang memiliki peran penting dalam stimulasi ovarium terkendali (Controlled Ovarian Stimulation/COS) pada program fertilisasi in vitro (IVF). Obat ini digunakan untuk mengendalikan fungsi hipotalamus-hipofisis-ovarium sehingga dapat mencegah terjadinya lonjakan hormon Luteinizing Hormone (LH) secara prematur yang berpotensi menyebabkan ovulasi sebelum waktu pengambilan oosit. Sejak diperkenalkan dalam teknologi reproduksi berbantu, agonis GnRH telah menjadi salah satu komponen utama dalam berbagai protokol stimulasi ovarium dan berkontribusi besar terhadap peningkatan keberhasilan IVF.

Secara fisiologis, hormon Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) diproduksi oleh hipotalamus dan dilepaskan secara pulsatif ke sirkulasi portal hipofisis. Hormon ini merangsang hipofisis anterior untuk menghasilkan Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH), yang selanjutnya mengatur pertumbuhan folikel, ovulasi, dan fungsi ovarium. Agonis GnRH merupakan analog sintetik GnRH yang memiliki afinitas lebih tinggi terhadap reseptor GnRH dan waktu kerja yang lebih panjang dibandingkan hormon alami.

Ketika agonis GnRH diberikan secara terus-menerus, terjadi dua fase respons yang berbeda. Pada fase awal, agonis GnRH menyebabkan peningkatan sementara sekresi FSH dan LH yang dikenal sebagai flare effect. Efek ini terjadi karena stimulasi langsung terhadap reseptor GnRH di hipofisis. Namun, setelah penggunaan berkelanjutan selama beberapa hari, reseptor GnRH mengalami desensitisasi dan

downregulation sehingga produksi FSH dan LH menurun secara signifikan. Kondisi ini menyebabkan supresi fungsi hipofisis dan memungkinkan dokter mengendalikan siklus ovarium secara lebih optimal selama stimulasi.

Dalam program IVF, tujuan utama penggunaan agonis GnRH adalah mencegah lonjakan LH prematur yang dapat mengakibatkan ovulasi spontan sebelum pengambilan oosit dilakukan. Dengan menekan aktivitas hipofisis, pertumbuhan folikel dapat dikendalikan melalui pemberian gonadotropin eksogen tanpa gangguan dari siklus hormonal alami pasien. Pendekatan ini memungkinkan sinkronisasi perkembangan folikel dan meningkatkan jumlah oosit yang dapat diperoleh pada saat prosedur ovum pick-up (OPU).

Salah satu protokol yang paling dikenal adalah long GnRH agonist protocol. Pada protokol ini, agonis GnRH mulai diberikan pada fase luteal siklus sebelumnya, biasanya sekitar tujuh hingga sepuluh hari sebelum menstruasi berikutnya. Setelah tercapai supresi hipofisis yang adekuat, stimulasi ovarium dengan gonadotropin dimulai. Protokol ini telah lama dianggap sebagai standar emas dalam IVF karena memberikan kontrol siklus yang sangat baik dan menghasilkan perkembangan folikel yang lebih seragam.

Selain protokol panjang, terdapat pula short protocol dan flare protocol yang memanfaatkan efek stimulasi awal agonis GnRH. Pada protokol ini, flare effect digunakan untuk meningkatkan pelepasan FSH dan LH endogen sehingga dapat membantu stimulasi folikel, terutama pada pasien dengan cadangan ovarium rendah atau respons ovarium yang kurang optimal. Meskipun demikian, penggunaannya lebih selektif dibandingkan protokol panjang. Beberapa preparat agonis GnRH yang umum digunakan dalam praktik klinis antara lain leuprolide acetate, triptorelin, buserelin, dan nafarelin. Obat-obatan tersebut tersedia dalam berbagai bentuk sediaan, termasuk injeksi subkutan, intramuskular, maupun semprotan intranasal. Pemilihan preparat biasanya disesuaikan dengan

protokol yang digunakan, preferensi klinisi, dan kenyamanan pasien.

Selain digunakan untuk supresi hipofisis, agonis GnRH juga memiliki peran penting sebagai trigger maturasi akhir oosit pada protokol antagonis GnRH. Dalam penggunaan ini, agonis GnRH diberikan dalam dosis tunggal untuk memicu lonjakan LH dan FSH endogen yang menyerupai mekanisme fisiologis ovulasi alami. Strategi ini sangat bermanfaat pada pasien yang berisiko tinggi mengalami Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) karena dapat mengurangi risiko komplikasi dibandingkan penggunaan hCG sebagai trigger.

Keuntungan utama penggunaan agonis GnRH adalah kemampuannya memberikan kontrol hormonal yang sangat baik selama stimulasi ovarium. Supresi hipofisis yang efektif memungkinkan sinkronisasi pertumbuhan folikel, mengurangi risiko pembatalan siklus akibat ovulasi prematur, serta meningkatkan efisiensi pengambilan oosit. Selain itu, penggunaan agonis GnRH sebagai trigger ovulasi telah terbukti secara signifikan menurunkan kejadian OHSS pada kelompok pasien berisiko tinggi. Meskipun memiliki banyak manfaat, penggunaan agonis GnRH juga memiliki beberapa keterbatasan. Durasi pengobatan yang lebih panjang dibandingkan protokol antagonis dapat meningkatkan jumlah suntikan yang harus diterima pasien. Selain itu, supresi hormonal yang berkepanjangan dapat menyebabkan efek samping sementara seperti sakit kepala, hot flashes, perubahan suasana hati, kekeringan vagina, gangguan tidur, dan penurunan kadar estrogen. Namun, efek samping tersebut umumnya bersifat reversibel dan akan menghilang setelah terapi dihentikan.

Dalam praktik klinis modern, pemilihan penggunaan agonis GnRH harus mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk usia pasien, cadangan ovarium, riwayat respons terhadap stimulasi sebelumnya, risiko OHSS, serta tujuan terapi. Meskipun protokol antagonis semakin banyak digunakan karena kesederhanaan dan profil keamanannya, agonis GnRH

tetap memiliki peran penting pada kelompok pasien tertentu dan masih menjadi bagian integral dalam reproduksi berbantu.

Secara keseluruhan, agonis GnRH merupakan salah satu inovasi farmakologis yang sangat berpengaruh dalam perkembangan teknologi IVF. Dengan kemampuannya mengendalikan fungsi hipofisis, mencegah lonjakan LH prematur, dan mendukung pematangan akhir oosit, agonis GnRH memberikan kontribusi besar terhadap peningkatan efektivitas dan keamanan stimulasi ovarium. Pemahaman yang baik mengenai mekanisme kerja, indikasi, kelebihan, dan keterbatasannya memungkinkan penerapan terapi yang lebih individual dan optimal bagi setiap pasien yang menjalani program reproduksi berbantu.

BAB 5

PROTOKOL STIMULASI OVARIUM KONVENSIONAL

A. Protokol *Long GnRH Agonist*

Protokol Long Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist merupakan salah satu protokol stimulasi ovarium yang paling lama digunakan dan telah menjadi standar dalam program fertilisasi in vitro (IVF) selama bertahun-tahun. Protokol ini dikembangkan untuk mengendalikan fungsi hipofisis secara optimal sehingga mencegah terjadinya lonjakan hormon Luteinizing Hormone (LH) prematur yang dapat menyebabkan ovulasi sebelum waktu pengambilan oosit. Dengan kontrol hormonal yang baik, perkembangan folikel dapat berlangsung secara lebih sinkron dan memungkinkan diperolehnya jumlah oosit yang optimal untuk proses fertilisasi.

Prinsip dasar protokol long GnRH agonist adalah melakukan supresi hipofisis terlebih dahulu sebelum memulai stimulasi ovarium dengan gonadotropin. Supresi ini dicapai melalui pemberian agonis GnRH secara kontinu selama beberapa hari hingga terjadi desensitisasi reseptor GnRH di hipofisis. Akibatnya, sekresi Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan LH endogen menurun secara signifikan. Setelah supresi tercapai, stimulasi ovarium dilakukan menggunakan gonadotropin eksogen sehingga pertumbuhan folikel dapat dikendalikan sepenuhnya oleh terapi yang diberikan.

Pemberian agonis GnRH biasanya dimulai pada fase luteal siklus menstruasi sebelumnya, umumnya sekitar hari ke-21 siklus. Pada awal penggunaan, agonis GnRH menimbulkan

peningkatan sementara kadar FSH dan LH yang dikenal sebagai flare effect. Namun, setelah penggunaan berkelanjutan selama sekitar 10–14 hari, reseptor GnRH mengalami desensitisasi sehingga produksi gonadotropin endogen menurun drastis. Kondisi ini dikenal sebagai pituitary downregulation atau supresi hipofisis. Sebelum stimulasi ovarium dimulai, dokter akan melakukan evaluasi untuk memastikan bahwa supresi hipofisis telah tercapai. Penilaian dilakukan melalui pemeriksaan ultrasonografi transvaginal dan kadar hormon serum. Tanda-tanda supresi yang adekuat meliputi kadar estradiol yang rendah, tidak adanya folikel dominan, serta ketebalan endometrium yang tipis. Setelah kondisi tersebut tercapai, pemberian gonadotropin dimulai untuk merangsang pertumbuhan folikel multipel. Selama fase stimulasi, pasien menerima suntikan gonadotropin harian yang dapat berupa recombinant FSH (rFSH), urinary FSH, atau human menopausal gonadotropin (hMG). Dosis awal ditentukan berdasarkan usia pasien, indeks massa tubuh, kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH), jumlah folikel antral (Antral Follicle Count/AFC), dan riwayat respons stimulasi sebelumnya. Tujuannya adalah memperoleh jumlah folikel yang cukup tanpa meningkatkan risiko komplikasi seperti Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS).

Perkembangan folikel selama stimulasi dipantau secara berkala menggunakan ultrasonografi transvaginal dan pemeriksaan kadar estradiol serum. Pemantauan ini bertujuan mengevaluasi jumlah folikel yang berkembang, mengukur diameter folikel, serta menyesuaikan dosis gonadotropin bila diperlukan. Umumnya, folikel dianggap matang apabila mencapai diameter sekitar 17–20 mm. Ketika sebagian besar folikel telah mencapai ukuran tersebut, dilakukan pemicu maturasi akhir oosit menggunakan Human Chorionic Gonadotropin (hCG) atau agonis GnRH pada kondisi tertentu.

Setelah pemberian trigger, prosedur pengambilan oosit (ovum pick-up/OPU) dilakukan sekitar 34–36 jam kemudian. Oosit yang diperoleh akan diproses di laboratorium embriologi

untuk dilakukan fertilisasi menggunakan teknik IVF konvensional atau Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI). Embrio yang berkembang kemudian dipilih untuk transfer embrio atau dibekukan sesuai dengan strategi terapi yang direncanakan. Salah satu keunggulan utama protokol long GnRH agonist adalah kemampuannya memberikan kontrol hormonal yang sangat baik. Supresi hipofisis yang efektif mengurangi risiko lonjakan LH prematur sehingga kemungkinan pembatalan siklus akibat ovulasi spontan menjadi sangat rendah. Selain itu, protokol ini sering menghasilkan perkembangan folikel yang lebih seragam dan jumlah oosit yang relatif lebih banyak dibandingkan beberapa protokol lainnya. Oleh karena itu, selama bertahun-tahun protokol ini dianggap sebagai standar emas dalam stimulasi ovarium IVF.

Keuntungan lain dari protokol long GnRH agonist adalah fleksibilitas dalam penjadwalan siklus. Karena fungsi ovarium dapat dikendalikan secara lebih baik, dokter memiliki keleluasaan dalam mengatur waktu stimulasi, pemantauan, dan pengambilan oosit. Hal ini sangat membantu dalam pengelolaan klinik fertilitas yang menangani banyak pasien secara bersamaan.

Meskipun demikian, protokol ini juga memiliki beberapa keterbatasan. Durasi pengobatan relatif lebih panjang dibandingkan protokol antagonis GnRH karena memerlukan fase supresi hipofisis sebelum stimulasi dimulai. Pasien juga harus menerima jumlah suntikan yang lebih banyak, yang dapat meningkatkan ketidaknyamanan dan beban psikologis selama terapi. Selain itu, penggunaan agonis GnRH dalam jangka waktu tertentu dapat menyebabkan gejala hipoestrogenik sementara seperti sakit kepala, hot flashes, perubahan suasana hati, kekeringan vagina, dan gangguan tidur. Risiko lain yang perlu diperhatikan adalah kemungkinan terjadinya OHSS, terutama pada pasien dengan cadangan ovarium tinggi atau sindrom ovarium polikistik (PCOS). Karena protokol ini umumnya menggunakan hCG sebagai trigger maturasi oosit, risiko OHSS cenderung lebih tinggi dibandingkan protokol antagonis yang

memungkinkan penggunaan agonis GnRH trigger. Oleh karena itu, pemilihan pasien yang tepat sangat penting untuk mengoptimalkan manfaat dan meminimalkan risiko terapi.

B. Protokol *Flare-Up*

Protokol Flare-Up GnRH Agonist merupakan salah satu variasi protokol stimulasi ovarium yang memanfaatkan efek stimulasi awal (flare effect) dari agonis GnRH untuk meningkatkan respons ovarium. Berbeda dengan protokol long GnRH agonist yang bertujuan mencapai supresi hipofisis penuh sebelum stimulasi dimulai, protokol flare-up justru memanfaatkan peningkatan sementara sekresi Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH) yang terjadi pada hari-hari awal pemberian agonis GnRH. Pendekatan ini dirancang terutama untuk pasien yang memiliki cadangan ovarium rendah atau riwayat respons yang kurang optimal terhadap stimulasi ovarium sebelumnya. Ketika agonis GnRH diberikan pada awal siklus menstruasi, terjadi stimulasi reseptor GnRH di hipofisis yang menyebabkan pelepasan FSH dan LH endogen dalam jumlah lebih besar dibandingkan kondisi normal. Peningkatan hormon ini berlangsung selama beberapa hari sebelum akhirnya terjadi desensitisasi reseptor dan supresi hipofisis. Fase peningkatan sementara tersebut dimanfaatkan untuk mendukung rekrutmen dan pertumbuhan folikel pada awal stimulasi. Dalam pelaksanaannya, agonis GnRH biasanya mulai diberikan pada hari pertama atau kedua siklus menstruasi dengan dosis yang relatif rendah. Pada saat yang hampir bersamaan, stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin eksogen juga dimulai. Kombinasi antara gonadotropin endogen yang dilepaskan selama flare effect dan gonadotropin eksogen diharapkan dapat meningkatkan jumlah folikel yang berkembang dan memperbaiki hasil stimulasi.

Keunggulan utama protokol flare-up adalah kemampuannya meningkatkan respons ovarium pada pasien dengan cadangan ovarium yang menurun. Pasien yang sebelumnya mengalami poor ovarian response sering

memperoleh manfaat dari tambahan stimulasi hormonal yang dihasilkan oleh flare effect. Selain itu, protokol ini relatif lebih singkat dibandingkan long protocol karena tidak memerlukan fase supresi hipofisis yang panjang. Meskipun demikian, penggunaan protokol flare-up memerlukan pemantauan yang ketat karena risiko lonjakan LH prematur lebih tinggi dibandingkan long protocol. Selain itu, efektivitasnya tidak selalu lebih baik pada semua kelompok pasien sehingga pemilihan kandidat yang tepat sangat penting. Saat ini, protokol flare-up lebih sering digunakan pada pasien dengan cadangan ovarium rendah atau kelompok poor responder berdasarkan klasifikasi Bologna maupun POSEIDON.

C. Indikasi dan Pemilihan Protokol

Pemilihan protokol stimulasi ovarium merupakan salah satu keputusan klinis yang paling penting dalam program IVF. Tidak ada satu protokol yang ideal untuk seluruh pasien karena setiap individu memiliki karakteristik reproduksi yang berbeda. Oleh karena itu, pendekatan yang digunakan saat ini adalah individualisasi protokol stimulasi berdasarkan faktor-faktor klinis, hormonal, dan ultrasonografi. Usia pasien merupakan salah satu faktor utama yang memengaruhi pemilihan protokol. Wanita usia muda dengan cadangan ovarium yang baik umumnya dapat menggunakan berbagai jenis protokol dengan hasil yang memuaskan. Sebaliknya, pada wanita usia lanjut yang mengalami penurunan cadangan ovarium, diperlukan strategi yang lebih agresif untuk mengoptimalkan jumlah oosit yang diperoleh. Cadangan ovarium yang dinilai melalui kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH), jumlah folikel antral (AFC), dan kadar FSH basal juga menjadi pertimbangan utama. Pasien dengan AMH rendah dan AFC sedikit biasanya memerlukan protokol yang dapat memaksimalkan rekrutmen folikel, seperti flare-up protocol atau short GnRH agonist protocol. Sebaliknya, pasien dengan AMH tinggi, AFC banyak, atau sindrom ovarium polikistik (PCOS) lebih cocok menggunakan protokol antagonis

GnRH karena risiko Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) lebih rendah.

Riwayat respons terhadap stimulasi sebelumnya juga memberikan informasi yang sangat berharga. Pasien yang pernah menunjukkan respons normal dapat menggunakan protokol yang sama pada siklus berikutnya. Sebaliknya, pasien dengan riwayat poor ovarian response atau OHSS memerlukan modifikasi strategi stimulasi untuk meningkatkan keamanan dan efektivitas terapi. Selain faktor reproduksi, kondisi klinis lain seperti endometriosis, mioma uteri, gangguan hormonal, penyakit metabolik, serta preferensi pasien juga harus dipertimbangkan. Dengan pendekatan individualisasi ini, tujuan utama terapi adalah memperoleh jumlah oosit yang optimal tanpa meningkatkan risiko komplikasi yang tidak diinginkan. Secara umum, protokol long GnRH agonist sering digunakan pada pasien dengan respons ovarium normal dan kebutuhan kontrol hormonal yang ketat. Protokol antagonis GnRH lebih sesuai untuk pasien dengan risiko OHSS tinggi. Sementara itu, protokol flare-up dan short GnRH agonist sering dipilih pada pasien dengan cadangan ovarium rendah atau respons ovarium yang kurang optimal.

D. Protokol *Short GnRH Agonist*

Protokol Short GnRH Agonist merupakan salah satu metode stimulasi ovarium yang memanfaatkan efek flare awal dari agonis GnRH, tetapi dengan pendekatan yang lebih sederhana dibandingkan flare-up protocol klasik. Protokol ini dirancang untuk meningkatkan respons ovarium pada pasien yang memiliki cadangan ovarium menurun atau riwayat respons stimulasi yang kurang memadai.

Pada protokol ini, agonis GnRH mulai diberikan pada hari pertama atau kedua siklus menstruasi. Berbeda dengan long protocol yang memerlukan supresi hipofisis terlebih dahulu, stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin dimulai hampir bersamaan dengan pemberian agonis GnRH. Dengan demikian, fase flare effect yang terjadi pada awal terapi dapat

dimanfaatkan untuk mendukung pertumbuhan folikel. Mekanisme kerja short protocol didasarkan pada peningkatan sementara kadar FSH dan LH endogen yang terjadi segera setelah agonis GnRH diberikan. Lonjakan hormon tersebut bekerja sinergis dengan gonadotropin eksogen yang diberikan selama stimulasi. Kombinasi kedua sumber gonadotropin ini diharapkan dapat meningkatkan jumlah folikel yang direkrut pada awal siklus.

Protokol short GnRH agonist sering digunakan pada pasien dengan cadangan ovarium rendah, usia reproduksi lanjut, atau riwayat poor ovarian response pada siklus IVF sebelumnya. Pada kelompok pasien ini, tambahan stimulasi yang berasal dari flare effect dapat membantu meningkatkan peluang memperoleh jumlah oosit yang lebih banyak dibandingkan apabila menggunakan protokol yang menyebabkan supresi hipofisis penuh. Keuntungan utama short protocol adalah durasi pengobatan yang lebih singkat, jumlah obat yang lebih sedikit, dan biaya yang relatif lebih rendah dibandingkan long protocol. Selain itu, pasien tidak perlu menjalani fase downregulation yang panjang sehingga proses terapi menjadi lebih praktis.

Namun demikian, protokol ini memiliki beberapa keterbatasan. Risiko lonjakan LH prematur lebih tinggi dibandingkan long protocol karena supresi hipofisis belum sepenuhnya tercapai pada awal stimulasi. Selain itu, respons ovarium yang dihasilkan sering kali lebih bervariasi sehingga memerlukan pemantauan yang lebih ketat melalui ultrasonografi dan pemeriksaan hormonal. Dalam praktik klinis modern, short GnRH agonist protocol masih digunakan pada kelompok pasien tertentu, terutama poor responder dan pasien usia lanjut dengan cadangan ovarium yang menurun. Meskipun penggunaannya tidak sepopuler protokol antagonis GnRH saat ini, protokol ini tetap memiliki nilai klinis penting sebagai salah satu pilihan strategi individualisasi stimulasi ovarium.

Secara keseluruhan, protokol short GnRH agonist merupakan pendekatan yang memanfaatkan flare effect agonis GnRH untuk meningkatkan rekrutmen folikel pada awal siklus. Dengan pemilihan pasien yang tepat dan pemantauan yang adekuat, protokol ini dapat menjadi alternatif yang efektif untuk meningkatkan hasil stimulasi ovarium pada kelompok pasien dengan prognosis reproduksi yang lebih menantang.

BAB

6

PROTOKOL ANTAGONIS GNRH

A. Dasar Teoritis Protokol Antagonis

Protokol antagonis Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH antagonist protocol) merupakan salah satu pendekatan yang paling banyak digunakan dalam program fertilisasi in vitro (IVF) modern. Protokol ini dikembangkan untuk mengendalikan pelepasan hormon Luteinizing Hormone (LH) selama stimulasi ovarium sehingga dapat mencegah ovulasi prematur tanpa memerlukan fase supresi hipofisis yang panjang sebagaimana pada protokol agonis GnRH. Dengan mekanisme kerja yang cepat dan sederhana, protokol antagonis telah menjadi pilihan utama pada banyak pusat fertilitas di seluruh dunia.

Secara fisiologis, GnRH diproduksi oleh hipotalamus dan dilepaskan secara pulsatif ke hipofisis anterior untuk merangsang sekresi Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan LH. Selama stimulasi ovarium, peningkatan kadar estradiol akibat perkembangan folikel dapat memicu lonjakan LH prematur yang menyebabkan ovulasi sebelum pengambilan oosit dilakukan. Kondisi ini dapat mengakibatkan kegagalan siklus IVF karena oosit tidak dapat diperoleh pada waktu yang direncanakan. Antagonis GnRH bekerja dengan cara berikatan secara kompetitif pada reseptor GnRH di hipofisis anterior. Ikatan ini menghambat aksi GnRH endogen sehingga pelepasan FSH dan LH ditekan secara cepat. Efek penghambatan terjadi dalam beberapa jam setelah pemberian obat, tanpa melalui fase stimulasi awal (flare effect) sebagaimana yang terjadi pada

agonis GnRH. Karakteristik ini memungkinkan pengendalian siklus yang lebih fleksibel dan efisien.

Dalam praktik klinis, stimulasi ovarium dengan gonadotropin biasanya dimulai pada hari kedua atau ketiga siklus menstruasi. Antagonis GnRH kemudian diberikan ketika folikel mencapai ukuran tertentu atau pada hari yang telah ditentukan dalam protokol. Tujuan utamanya adalah menjaga kadar LH tetap rendah hingga waktu trigger maturasi oosit diberikan. Dengan demikian, pertumbuhan folikel dapat berlangsung secara optimal tanpa risiko ovulasi prematur. Keuntungan utama protokol antagonis adalah durasi pengobatan yang lebih singkat, jumlah suntikan yang lebih sedikit, kenyamanan pasien yang lebih baik, serta risiko Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) yang lebih rendah dibandingkan protokol agonis panjang. Selain itu, protokol ini memungkinkan penggunaan agonis GnRH sebagai trigger maturasi oosit, yang semakin menurunkan risiko OHSS pada pasien berisiko tinggi.

Karena alasan tersebut, protokol antagonis saat ini banyak direkomendasikan untuk pasien dengan cadangan ovarium tinggi, sindrom ovarium polikistik (PCOS), serta kelompok pasien yang berisiko mengalami komplikasi akibat stimulasi ovarium berlebihan. Namun demikian, protokol ini juga efektif digunakan pada pasien dengan respons ovarium normal sehingga penerapannya semakin luas dalam praktik reproduksi berbantu modern.

B. *Monitoring Respons Ovarium*

Monitoring respons ovarium merupakan komponen yang sangat penting dalam pelaksanaan protokol antagonis GnRH. Tujuan pemantauan adalah mengevaluasi perkembangan folikel, menyesuaikan dosis gonadotropin, menentukan waktu pemberian antagonis GnRH, serta menentukan saat yang tepat untuk trigger maturasi oosit. Monitoring yang baik memungkinkan optimalisasi hasil stimulasi sekaligus mengurangi risiko komplikasi.

Metode utama yang digunakan dalam pemantauan adalah ultrasonografi transvaginal (USG-TV). Pemeriksaan ini dilakukan secara berkala untuk menilai jumlah folikel yang berkembang, diameter folikel, volume ovarium, serta ketebalan endometrium. Pertumbuhan folikel yang normal umumnya ditandai dengan peningkatan ukuran sekitar 1–2 mm per hari selama fase stimulasi. Selain ultrasonografi, pemeriksaan hormonal juga memiliki peran penting. Kadar estradiol (E2) serum mencerminkan aktivitas folikel yang sedang berkembang. Peningkatan kadar estradiol biasanya sejalan dengan jumlah dan ukuran folikel yang tumbuh. Kadar estradiol yang terlalu tinggi dapat mengindikasikan risiko OHSS, sedangkan peningkatan yang kurang optimal dapat menunjukkan respons ovarium yang rendah.

Pada beberapa kasus, kadar LH dan progesteron juga dipantau selama stimulasi. Pemeriksaan ini bertujuan mendeteksi kemungkinan lonjakan LH prematur atau peningkatan progesteron dini yang dapat memengaruhi kualitas endometrium dan sinkronisasi implantasi embrio. Informasi tersebut membantu dokter menentukan strategi terapi yang paling tepat. Monitoring biasanya dimulai setelah beberapa hari pemberian gonadotropin dan dilakukan setiap 1–3 hari tergantung respons ovarium. Berdasarkan hasil evaluasi, dosis gonadotropin dapat dinaikkan, diturunkan, atau dipertahankan. Pendekatan individualisasi ini bertujuan memperoleh jumlah folikel yang optimal tanpa meningkatkan risiko komplikasi.

Ketika sebagian besar folikel telah mencapai diameter sekitar 17–20 mm, dilakukan trigger maturasi akhir oosit menggunakan hCG atau agonis GnRH. Waktu trigger yang tepat sangat penting karena berpengaruh langsung terhadap jumlah dan kualitas oosit yang diperoleh saat prosedur pengambilan oosit dilakukan.

C. *Flexible Protocol*

Flexible antagonist protocol merupakan salah satu variasi protokol antagonis GnRH yang paling banyak digunakan dalam praktik IVF modern. Pada pendekatan ini, waktu pemberian antagonis tidak ditentukan berdasarkan hari tertentu siklus stimulasi, tetapi berdasarkan perkembangan folikel yang diamati melalui ultrasonografi. Dalam flexible protocol, stimulasi ovarium dimulai dengan pemberian gonadotropin pada awal siklus menstruasi. Antagonis GnRH mulai diberikan ketika folikel terbesar mencapai diameter sekitar 12–14 mm atau ketika terdapat tanda-tanda peningkatan risiko lonjakan LH prematur. Dengan demikian, waktu pemberian antagonis dapat berbeda pada setiap pasien sesuai respons ovariumnya.

Pendekatan ini memberikan keuntungan berupa individualisasi terapi yang lebih baik. Pasien yang menunjukkan perkembangan folikel lambat tidak perlu menerima antagonis terlalu dini, sedangkan pasien dengan respons cepat dapat segera memperoleh perlindungan terhadap lonjakan LH prematur. Hal ini memungkinkan penggunaan obat yang lebih efisien tanpa mengurangi efektivitas pengendalian siklus. Flexible protocol sangat sesuai untuk pasien dengan respons ovarium yang bervariasi karena memungkinkan penyesuaian terapi berdasarkan kondisi aktual selama stimulasi. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pendekatan ini menghasilkan angka kehamilan yang sebanding dengan protokol lainnya sekaligus mempertahankan tingkat keamanan yang tinggi. Namun demikian, keberhasilan flexible protocol sangat bergantung pada kualitas monitoring selama stimulasi. Karena waktu pemberian antagonis ditentukan berdasarkan hasil ultrasonografi, pemantauan yang akurat dan teratur menjadi faktor penting dalam keberhasilan protokol ini.

D. *Fixed Protocol*

Fixed antagonist protocol merupakan variasi lain dari protokol antagonis GnRH yang menggunakan jadwal pemberian antagonis berdasarkan hari stimulasi yang telah

ditentukan sebelumnya. Berbeda dengan flexible protocol, keputusan pemberian antagonis tidak bergantung pada ukuran folikel, melainkan mengikuti jadwal yang tetap. Pada protokol ini, stimulasi ovarium dengan gonadotropin dimulai pada hari kedua atau ketiga siklus menstruasi. Antagonis GnRH kemudian diberikan secara rutin mulai hari kelima atau keenam stimulasi, terlepas dari ukuran folikel yang telah dicapai. Pemberian antagonis dilanjutkan setiap hari hingga waktu trigger maturasi oosit. Keuntungan utama fixed protocol adalah kesederhanaan pelaksanaannya. Karena jadwal pemberian antagonis telah ditentukan sejak awal, perencanaan terapi menjadi lebih mudah bagi dokter maupun pasien. Pendekatan ini juga mengurangi ketergantungan terhadap hasil ultrasonografi untuk menentukan waktu mulai antagonis.

Dari segi efektivitas, berbagai penelitian menunjukkan bahwa fixed protocol memberikan hasil yang sebanding dengan flexible protocol dalam hal jumlah oosit yang diperoleh, tingkat fertilisasi, kualitas embrio, serta angka kehamilan klinis. Oleh karena itu, pemilihan antara kedua pendekatan sering kali didasarkan pada preferensi klinisi, karakteristik pasien, dan kebijakan pusat fertilitas. Meskipun sederhana, fixed protocol tetap memerlukan monitoring yang baik selama stimulasi ovarium. Evaluasi pertumbuhan folikel dan kadar hormon tetap diperlukan untuk menentukan dosis gonadotropin, menilai risiko OHSS, serta menentukan waktu trigger yang optimal. Dengan pemantauan yang adekuat, fixed protocol dapat menjadi strategi yang efektif, aman, dan mudah diterapkan dalam program IVF modern.

Secara keseluruhan, protokol antagonis GnRH menawarkan pendekatan stimulasi ovarium yang fleksibel, efektif, dan aman. Melalui penerapan flexible protocol maupun fixed protocol yang disesuaikan dengan karakteristik pasien, dokter dapat mengoptimalkan hasil stimulasi ovarium sekaligus meminimalkan risiko komplikasi, sehingga meningkatkan peluang keberhasilan program fertilisasi in vitro.

BAB 7

TRIGGER OVULASI DAN OOCYTE RETRIEVAL

A. Pemilihan Jenis *Trigger*

Pemilihan jenis trigger ovulasi merupakan tahap yang sangat penting dalam program fertilisasi in vitro (IVF) karena berpengaruh langsung terhadap kematangan oosit, keberhasilan pengambilan sel telur, dan risiko komplikasi yang mungkin terjadi. Trigger ovulasi diberikan pada akhir fase stimulasi ovarium ketika sebagian besar folikel telah mencapai ukuran matang, umumnya berkisar antara 17–20 mm berdasarkan hasil ultrasonografi transvaginal. Tujuan utama pemberian trigger adalah memicu proses pematangan akhir oosit sehingga siap untuk diambil dan dibuahi di laboratorium. Jenis trigger yang paling lama digunakan adalah Human Chorionic Gonadotropin (hCG). Hormon ini memiliki struktur yang menyerupai Luteinizing Hormone (LH) sehingga mampu meniru lonjakan LH alami yang memicu ovulasi. Keunggulan utama hCG adalah kemampuannya menghasilkan tingkat maturasi oosit yang tinggi dan dukungan fase luteal yang baik. Namun, karena memiliki waktu paruh yang panjang, penggunaan hCG dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS), terutama pada pasien dengan respons ovarium tinggi.

Alternatif lain adalah agonis GnRH trigger, yang digunakan terutama pada siklus IVF dengan protokol antagonis GnRH. Pemberian agonis GnRH memicu pelepasan LH dan FSH endogen dari hipofisis sehingga menghasilkan lonjakan hormon

yang menyerupai kondisi fisiologis alami. Keunggulan utama metode ini adalah kemampuannya menurunkan risiko OHSS secara signifikan. Oleh karena itu, agonis GnRH trigger menjadi pilihan utama pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), kadar Anti-Müllerian Hormone (AMH) tinggi, atau jumlah folikel yang sangat banyak.

Dalam beberapa kasus, digunakan pula strategi dual trigger, yaitu kombinasi agonis GnRH dan dosis rendah hCG. Pendekatan ini bertujuan memanfaatkan kelebihan kedua metode, yaitu memperoleh tingkat maturasi oosit yang tinggi sekaligus mempertahankan kualitas fase luteal. Dual trigger sering dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat jumlah oosit matang yang rendah atau kualitas oosit yang kurang optimal pada siklus sebelumnya. Pemilihan jenis trigger harus mempertimbangkan usia pasien, cadangan ovarium, jumlah folikel yang berkembang, kadar estradiol serum, riwayat stimulasi sebelumnya, serta risiko OHSS. Pendekatan individualisasi terapi memungkinkan dokter memilih metode yang paling aman dan efektif sesuai karakteristik masing-masing pasien.

B. Penanganan Pascapengambilan Oosit

Setelah prosedur pengambilan oosit (oocyte retrieval atau ovum pick-up), pasien memerlukan observasi dan penanganan yang tepat untuk memastikan proses pemulihan berlangsung dengan baik. Meskipun prosedur ini tergolong minimal invasif, beberapa efek samping ringan dapat terjadi sebagai akibat tindakan aspirasi folikel dan penggunaan sedasi atau anestesi. Pada umumnya pasien akan dipantau selama beberapa jam setelah prosedur. Evaluasi meliputi tekanan darah, denyut nadi, tingkat kesadaran, nyeri, dan kemungkinan perdarahan. Sebagian besar pasien dapat pulang pada hari yang sama setelah kondisi dinyatakan stabil. Keluhan yang sering muncul meliputi rasa tidak nyaman pada perut bagian bawah, kram ringan, perut kembung, atau bercak perdarahan vagina dalam jumlah kecil. Pemberian analgesik ringan dapat dilakukan untuk mengurangi

ketidaknyamanan pascaprosedur. Pasien juga dianjurkan untuk beristirahat, menghindari aktivitas fisik berat selama beberapa hari, dan menjaga asupan cairan yang cukup. Edukasi mengenai tanda-tanda komplikasi, seperti nyeri hebat, perdarahan berlebihan, demam, atau sesak napas, harus diberikan sebelum pasien pulang. Setelah oosit berhasil diperoleh, tim embriologi akan melakukan evaluasi jumlah dan kualitas oosit sebelum proses fertilisasi. Pada tahap ini, komunikasi antara dokter, embriolog, dan pasien menjadi sangat penting untuk menjelaskan hasil pengambilan oosit dan rencana terapi selanjutnya, termasuk fertilisasi, kultur embrio, dan transfer embrio.

C. Pencegahan Komplikasi

Pencegahan komplikasi merupakan bagian penting dari manajemen siklus IVF. Meskipun tingkat keamanan prosedur reproduksi berbantu sangat tinggi, berbagai komplikasi tetap dapat terjadi selama stimulasi ovarium maupun setelah pengambilan oosit. Oleh karena itu, identifikasi faktor risiko dan penerapan strategi pencegahan harus dilakukan sejak awal siklus.

Komplikasi yang paling sering mendapat perhatian adalah Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS). Risiko OHSS dapat dikurangi melalui pemilihan dosis gonadotropin yang tepat, pemantauan ketat kadar estradiol dan pertumbuhan folikel, penggunaan protokol antagonis GnRH, serta pemanfaatan agonis GnRH trigger pada pasien berisiko tinggi. Strategi lain yang banyak digunakan adalah pembekuan seluruh embrio (freeze-all strategy) untuk menghindari perburukan OHSS akibat kehamilan dini. Pencegahan infeksi dilakukan melalui penerapan prinsip sterilitas yang ketat selama prosedur pengambilan oosit. Pada pasien tertentu dengan faktor risiko infeksi pelvis, antibiotik profilaksis dapat dipertimbangkan sesuai indikasi klinis. Selain itu, evaluasi menyeluruh sebelum tindakan membantu mengidentifikasi kondisi yang dapat meningkatkan risiko komplikasi. Pencegahan perdarahan

dilakukan dengan teknik aspirasi yang hati-hati dan penggunaan panduan ultrasonografi selama prosedur. Pasien dengan gangguan koagulasi atau penggunaan obat antikoagulan memerlukan penilaian khusus sebelum tindakan dilakukan. Dengan pendekatan yang sistematis, sebagian besar komplikasi dapat dicegah atau dideteksi secara dini sehingga tidak mengganggu keberhasilan program IVF.

D. Teknik Pengambilan Oosit

Pengambilan oosit atau oocyte retrieval merupakan prosedur yang bertujuan memperoleh oosit matang dari folikel ovarium setelah stimulasi ovarium terkendali. Saat ini, metode yang paling banyak digunakan adalah aspirasi folikel transvaginal dengan panduan ultrasonografi (transvaginal ultrasound-guided follicular aspiration) karena memiliki tingkat keberhasilan tinggi dan risiko komplikasi yang rendah.

Prosedur biasanya dilakukan sekitar 34–36 jam setelah pemberian trigger ovulasi. Waktu ini dipilih agar oosit telah mencapai maturasi akhir tetapi belum mengalami ovulasi spontan. Sebelum tindakan dilakukan, pasien umumnya mendapatkan sedasi ringan atau anestesi intravena untuk meningkatkan kenyamanan selama prosedur. Dengan menggunakan probe ultrasonografi transvaginal yang dilengkapi jarum aspirasi khusus, dokter mengidentifikasi folikel yang telah matang pada kedua ovarium. Jarum kemudian dimasukkan melalui dinding vagina menuju folikel ovarium di bawah panduan ultrasonografi real-time. Cairan folikel yang mengandung oosit diaspirasi dan segera dikirim ke laboratorium embriologi untuk diperiksa. Embriolog akan mengidentifikasi dan mengisolasi oosit dari cairan folikel menggunakan mikroskop. Jumlah oosit yang diperoleh bergantung pada jumlah folikel yang berkembang selama stimulasi. Setelah seluruh folikel matang diaspirasi, prosedur dinyatakan selesai dan pasien dipindahkan ke ruang pemulihan untuk observasi.

Keberhasilan pengambilan oosit tidak hanya ditentukan oleh keterampilan operator, tetapi juga oleh kualitas stimulasi ovarium, ketepatan waktu trigger, dan kondisi biologis pasien. Oleh karena itu, setiap tahap harus dilakukan secara terkoordinasi antara tim klinis dan laboratorium embriologi.

E. Prinsip Trigger Ovulasi

Prinsip trigger ovulasi dalam program IVF adalah meniru lonjakan hormon yang terjadi secara fisiologis pada siklus menstruasi alami untuk memicu pematangan akhir oosit. Pada siklus alami, peningkatan kadar estrogen menjelang ovulasi akan merangsang hipofisis melepaskan LH dalam jumlah besar. Lonjakan LH tersebut memulai proses biologis yang menyebabkan oosit menyelesaikan meiosis, mengalami maturasi sitoplasma, dan menjadi siap untuk fertilisasi. Dalam siklus IVF, proses tersebut tidak dapat dibiarkan terjadi secara spontan karena waktu pengambilan oosit harus dikendalikan secara presisi. Oleh karena itu, digunakan agen trigger seperti hCG, agonis GnRH, atau kombinasi keduanya untuk menggantikan lonjakan LH alami. Trigger diberikan ketika folikel telah mencapai ukuran yang menunjukkan kematangan yang memadai. Setelah trigger diberikan, terjadi serangkaian perubahan pada folikel ovarium. Oosit yang sebelumnya berada pada fase profase I akan melanjutkan pembelahan meiosis hingga mencapai metafase II. Pada saat yang sama, sel granulosa mengalami luteinisasi dan kompleks kumulus-oosit mengalami ekspansi, yang merupakan indikator penting kematangan oosit.

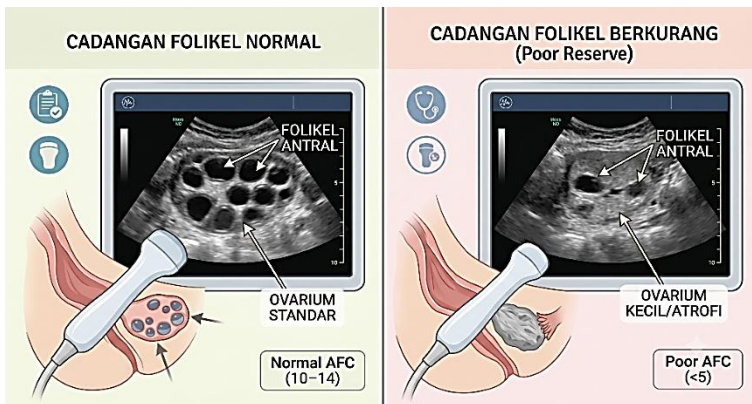
Waktu antara pemberian trigger dan pengambilan oosit merupakan faktor yang sangat krusial. Jika pengambilan dilakukan terlalu dini, sebagian oosit mungkin belum matang. Sebaliknya, jika dilakukan terlalu lambat, risiko ovulasi spontan akan meningkat sehingga oosit tidak dapat diperoleh. Oleh karena itu, interval sekitar 34–36 jam setelah trigger telah menjadi standar dalam praktik IVF modern. Secara keseluruhan, trigger ovulasi merupakan tahap kunci yang menjembatani fase stimulasi ovarium dengan proses pengambilan oosit.

Keberhasilan tahap ini sangat menentukan jumlah oosit matang yang diperoleh, kualitas fertilisasi, perkembangan embrio, dan pada akhirnya peluang keberhasilan program fertilisasi in vitro.

BAB 8

STRATEGI OPTIMASI PADA PASIEN DENGAN RESPONS OVARIUM BURUK (*POOR RESPONDER*)

A. Definisi dan Kriteria Klinis



Gambar 8.1 Diagram Skematis yang Membandingkan Ovarium dengan Cadangan Folikel Normal vs Ovarium dengan Cadangan Folikel yang Berkurang (*Poor Reserve*) melalui Tampilan Ultrasonografi Transvaginal.

Respons ovarium buruk merupakan fenomena klinis di mana ovarium gagal merespons stimulasi gonadotropin eksogen dengan jumlah oosit yang adekuat. Kondisi ini menjadi tantangan terbesar dalam praktik In Vitro Fertilization (IVF) di seluruh dunia. Secara mendasar, definisi ini berakar pada interaksi kompleks antara cadangan folikel yang tersisa dan sensitivitas ovarium terhadap stimulasi hormon. Tanpa pemahaman mendalam mengenai batasan ini, dokter sulit menentukan protokol yang tepat bagi pasien.

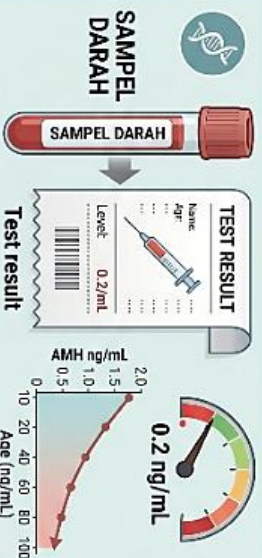
Kriteria historis yang paling dikenal dalam literatur kedokteran reproduksi adalah Kriteria Bologna. Kriteria ini diperkenalkan untuk menstandarisasi definisi respons buruk agar studi klinis menjadi lebih komparatif dan sistematis. Menurut konsensus ini, seorang pasien dikategorikan sebagai poor responder jika memenuhi setidaknya dua dari beberapa kriteria utama, yang mencakup usia ibu yang lanjut atau adanya faktor risiko lain yang relevan.

Faktor risiko yang dimaksud mencakup riwayat operasi ovarium, paparan kemoterapi atau radioterapi, serta kondisi genetik tertentu. Faktor-faktor ini secara empiris diketahui menurunkan jumlah folikel antral secara drastis. Selain faktor usia dan risiko, riwayat panen oosit yang rendah pada siklus sebelumnya menjadi indikator klinis yang nyata. Biasanya, angka ambang batas yang digunakan adalah jumlah oosit yang sangat sedikit dengan protokol stimulasi konvensional.

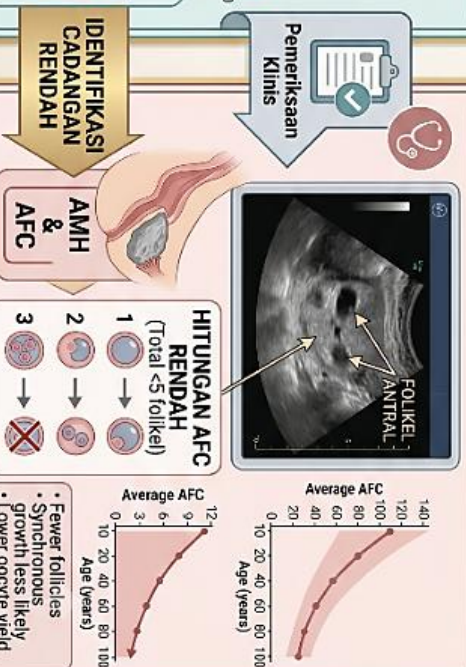
PENANDA BIOKIMIA & ULTRASONOGRAFI CADANGAN OVARIUM RENDAH



1. PARAMETER BOKIMIA: AMH (Anti-Müllerian Hormone)



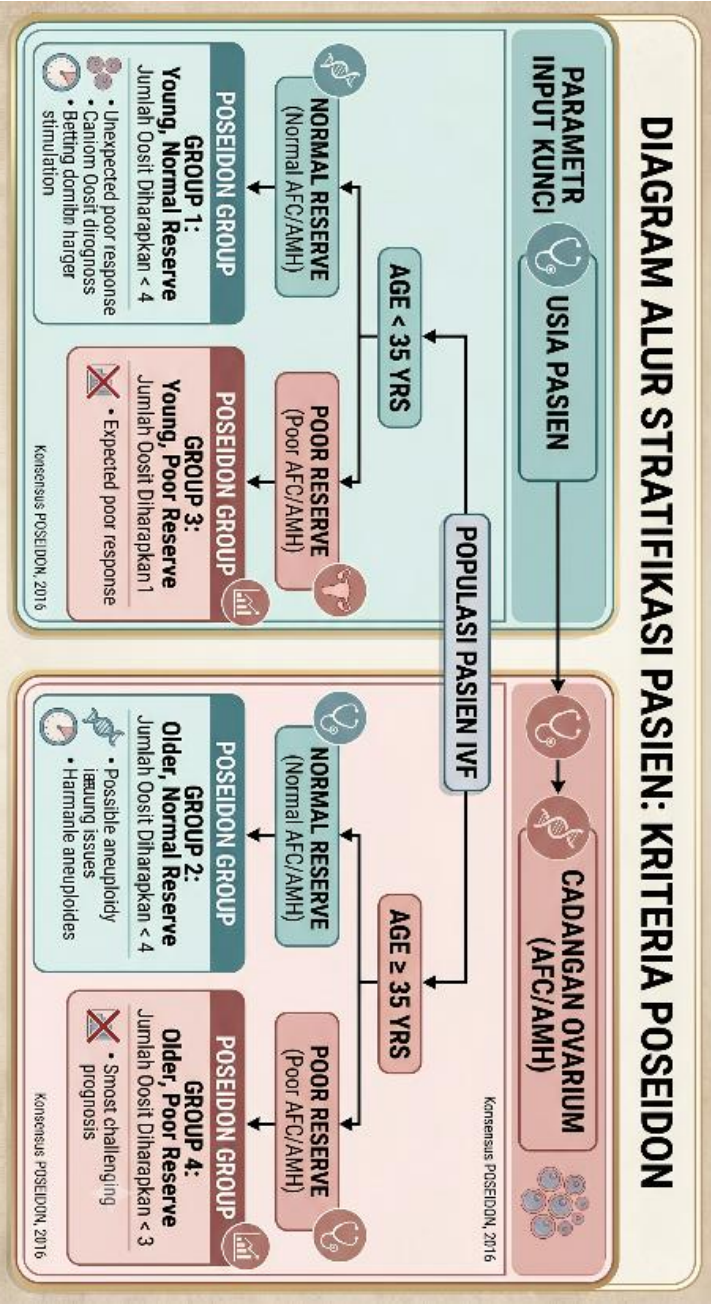
2. PARAMETER ULTRASONOGRAFI: AFC (Antral Follicle Count)



Gambar 8.2 Diagram Skematis yang Membandingkan Ovarium dengan Cadangan Folikel Normal vs Ovarium dengan Cadangan Folikel yang Berkurang (*Poor Reserve*) melalui Tampilan Ultrasonografi Transvaginal.

Kriteria selanjutnya yang mendasari konsensus tersebut adalah hasil tes cadangan ovarium yang abnormal. Parameter yang umum digunakan adalah Antral Follicle Count (AFC) dalam hitungan yang sangat terbatas. Selain AFC, kadar Anti-Mullerian Hormone (AMH) juga menjadi penanda biokimia yang sangat krusial. Kadar AMH yang rendah ditetapkan sebagai indikator cadangan ovarium yang terbatas. Namun, seiring berjalannya waktu, para ahli menyadari bahwa kriteria awal memiliki keterbatasan dalam hal heterogenitas pasien. Hal ini mendorong munculnya klasifikasi baru yang lebih komprehensif, yakni Kriteria POSEIDON.

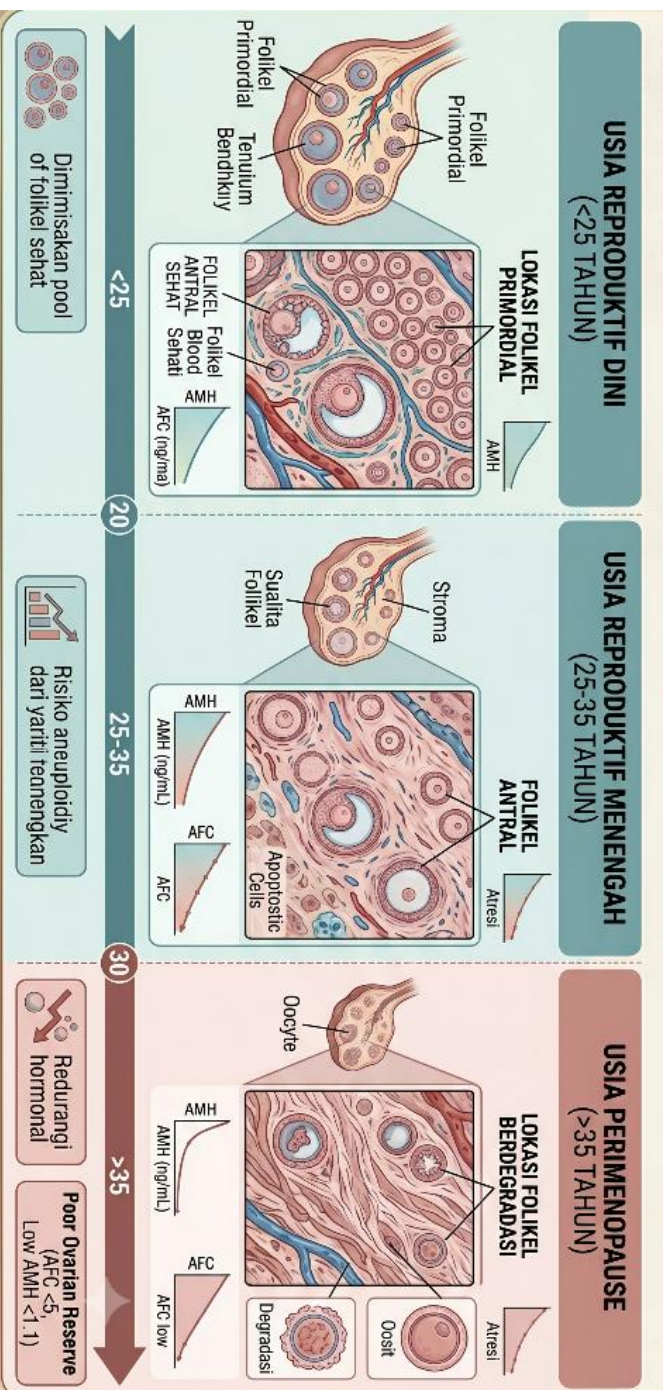
Klasifikasi POSEIDON hadir untuk memberikan stratifikasi yang lebih tajam. Sistem ini tidak hanya melihat jumlah oosit, tetapi juga prognosis kualitas embrio yang diharapkan. Kriteria ini membagi pasien menjadi kelompok-kelompok berdasarkan usia dan cadangan ovarium. Stratifikasi ini sangat membantu dokter dalam memprediksi jumlah oosit yang diharapkan dalam satu siklus. Pasien dengan cadangan ovarium yang masih baik namun menunjukkan respons yang tidak terduga sering disebut sebagai unexpected poor responder.



Gambar 8.3 Diagram Alur (*Flowchart*) yang Menggambarakan Stratifikasi Pasien Berdasarkan Kriteria POSEIDON, Memisahkan Kategori Berdasarkan Usia dan Cadangan Ovarium.

Kelompok pasien dengan cadangan ovarium yang memang sudah rendah secara biologis memerlukan strategi intensif dan dosis hormon yang sangat spesifik. Pengukuran AFC yang dilakukan melalui ultrasonografi transvaginal harus dilakukan dengan teknik yang tepat pada fase folikular awal. Kualitas gambar yang jernih sangat menentukan akurasi jumlah folikel yang dihitung. AMH, sebagai marker hormonal, memberikan gambaran yang lebih stabil dibandingkan FSH. Meskipun demikian, variabel teknik laboratorium dalam pemeriksaan AMH perlu diperhatikan agar tidak terjadi kesalahan interpretasi klinis.

Secara fisiologis, penuaan ovarium menyebabkan berkurangnya populasi folikel primordial. Proses ini bersifat ireversibel dan merupakan penyebab utama dari respons buruk pada pasien usia lanjut. Faktor iatrogenik, seperti pembedahan endometriosis ovarium, dapat menyebabkan kerusakan struktural pada jaringan ovarium. Kerusakan ini sering kali tidak terlihat secara makroskopis tetapi berdampak signifikan pada respons stimulasi. Penting untuk memahami bahwa respons buruk bukan berarti tidak ada oosit sama sekali. Hal ini lebih merujuk pada ketidakmampuan ovarium untuk menghasilkan jumlah folikel yang cukup untuk peluang kehamilan yang optimal.



Gambar 8.4 Ilustrasi Mikroskopis yang Menunjukkan Degradasi Folikel Ovarium Seiring Bertambahnya Usia Wanita

Penegakan diagnosis yang akurat memerlukan anamnesis yang mendalam mengenai siklus IVF sebelumnya. Data mengenai dosis gonadotropin yang digunakan sebelumnya sangat membantu dalam penyesuaian dosis berikutnya. Algoritma klinis harus disusun dengan mempertimbangkan profil spesifik setiap pasien. Tidak ada satu protokol yang cocok untuk semua pasien dengan kriteria respons buruk. Dalam praktik klinis, penggunaan pemicu ovulasi juga harus dievaluasi ketika pasien mengalami respons buruk. Waktu pematangan oosit yang tidak tepat dapat menyebabkan kegagalan pengambilan oosit pada hari tindakan. Monitoring berkala selama stimulasi ovarium sangat menentukan keberhasilan. Kadar estradiol yang rendah secara abnormal selama stimulasi dapat menjadi indikasi awal bahwa respons ovarium tidak sesuai target. Edukasi kepada pasien mengenai kriteria klinis ini sangat penting untuk membangun ekspektasi yang realistis. Pasien perlu memahami kondisi biologisnya agar kooperatif dalam setiap tahapan pengobatan. Integrasi antara berbagai kriteria klinis dalam praktik sehari-hari memberikan panduan yang lebih kokoh. Pendekatan ini memungkinkan dokter untuk melakukan pengobatan yang lebih personal. Sebagai kesimpulan, definisi yang sistematis bukan hanya sekadar angka. Ini adalah alat bantu klinis untuk memastikan setiap langkah medis yang diambil telah didasarkan pada bukti empiris yang kuat demi keselamatan dan keberhasilan pasien.

B. Modifikasi Protokol Stimulasi

Modifikasi protokol stimulasi pada pasien dengan respons ovarium buruk merupakan aspek krusial dalam praktik IVF yang menuntut pendekatan personalisasi. Populasi pasien ini mengharuskan klinisi untuk meninggalkan pendekatan standar dan beralih pada strategi yang lebih adaptif, mengingat setiap ovarium memiliki karakteristik biologis yang unik dalam merespons stimulasi gonadotropin eksogen. Tujuan utama dari modifikasi ini adalah mengoptimalkan rekrutmen folikel, meningkatkan jumlah oosit yang dapat dipanen, serta menjaga

kualitas oosit agar tetap kompeten secara biologis meski dalam keterbatasan cadangan ovarium. Dalam protokol microdose flare agonis GnRH, klinisi memanfaatkan efek flare-up dari pengikatan agonis GnRH pada reseptor pituitari di awal fase folikular. Pemberian agonis dosis rendah yang dimulai tepat sebelum atau pada hari awal siklus menstruasi berfungsi untuk memacu pelepasan FSH dan LH endogen secara masif. Mekanisme sinergis antara stimulasi hormonal alami tubuh dan tambahan gonadotropin eksogen ini sering kali terbukti lebih efektif dalam merekrut folikel primordial masuk ke dalam kelompok folikel yang tumbuh, terutama bagi pasien yang menunjukkan respons minimal terhadap protokol konvensional.

Strategi selanjutnya adalah penggunaan protokol antagonis dengan estrogen priming pada fase luteal. Teknik ini dirancang khusus untuk mengatasi masalah asinkroni pertumbuhan folikel yang sering ditemukan pada pasien dengan cadangan ovarium rendah. Dengan pemberian estrogen di fase luteal akhir siklus sebelumnya, klinisi dapat menekan kadar FSH secara efektif, sehingga folikel antral mendapatkan waktu istirahat dan tumbuh lebih seragam sebelum stimulasi dimulai. Penghentian estrogen yang diikuti dengan pemberian gonadotropin segera setelah menstruasi sering kali menghasilkan kematangan folikel yang lebih baik dan konsisten. Pendekatan mild stimulation atau stimulasi dosis rendah menawarkan perspektif yang berbeda dalam manajemen poor responder. Alih-alih mengejar kuantitas folikel secara agresif melalui dosis tinggi, protokol ini mengutamakan kualitas oosit dengan menggunakan dosis gonadotropin yang lebih moderat atau kombinasi obat oral seperti Clomiphene Citrate atau Letrozole. Secara empiris, ovarium yang dirangsang dengan pendekatan yang lebih fisiologis cenderung menghasilkan oosit dengan profil aneuploidi yang lebih rendah. Selain memberikan keuntungan klinis, protokol ini juga mengurangi beban finansial serta risiko efek samping bagi pasien.

Inovasi klinis yang signifikan bagi pasien dengan prognosis sangat buruk adalah Dual Stimulation atau DuoStim. Protokol ini memecahkan batasan waktu dengan melakukan dua fase stimulasi dalam satu siklus menstruasi tunggal, yakni stimulasi pada fase folikular diikuti dengan stimulasi fase luteal segera setelah pengambilan oosit pertama. Metode ini sangat efektif dalam mengakumulasi jumlah oosit dan embrio dalam waktu yang singkat, sehingga memberikan peluang transfer yang lebih baik dan meningkatkan angka keberhasilan kumulatif. Dengan pemilihan protokol yang tepat dan berbasis bukti, klinisi dapat memberikan harapan yang lebih realistis bagi pasien yang sebelumnya dianggap sulit mencapai kehamilan.

C. Optimasi Laboratorium dan Prosedur Klinis

Optimasi laboratorium dan prosedur klinis memegang peranan krusial bagi pasien dengan respons ovarium buruk, di mana setiap oosit memiliki nilai klinis yang sangat berharga. Keberhasilan pada kelompok pasien ini tidak hanya bergantung pada protokol stimulasi, tetapi juga pada keandalan teknik laboratorium untuk memastikan fertilisasi dan perkembangan embrio yang optimal hingga tahap transfer. Setiap langkah dalam laboratorium embriologi harus dirancang untuk meminimalisir stres pada oosit dan embrio yang berjumlah terbatas. Kualitas lingkungan kultur, keahlian embriolog, dan ketepatan waktu prosedur adalah variabel penentu yang tidak bisa dikompromikan. Tanpa standar laboratorium yang tinggi, potensi genetik dari oosit yang sedikit tersebut dapat terbuang sia-sia.

Teknik Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) merupakan standar emas bagi pasien dengan respons ovarium buruk. Pada kondisi di mana jumlah oosit sangat terbatas, ICSI secara signifikan meningkatkan angka fertilisasi dibandingkan fertilisasi IVF konvensional. Dengan memastikan masuknya satu sperma ke dalam satu oosit matang, risiko kegagalan fertilisasi total dapat diminimalisir secara drastis. ICSI memungkinkan klinisi untuk memastikan bahwa setiap oosit matang yang

berhasil dipanen memiliki peluang maksimal untuk berkembang menjadi embrio yang layak transfer. Prosedur ini sangat esensial terutama jika terdapat faktor infertilitas pria yang menyertai, sehingga memberikan perlindungan ekstra terhadap kualitas embrio yang terbentuk.

Proses maturasi oosit di laboratorium juga harus diawasi dengan ketat untuk memastikan tingkat pematangan oosit mencapai tahap Metaphase II (MII). Oosit MII adalah satu-satunya tahap yang kompeten untuk dilakukan fertilisasi. Keahlian embriolog dalam mengidentifikasi maturitas oosit sesaat sebelum ICSI adalah kunci efisiensi prosedur. Strategi akumulasi embrio, atau yang dikenal dengan *embryo banking*, menjadi sangat relevan bagi pasien yang tidak mencapai jumlah embrio yang cukup dalam satu siklus stimulasi. Klinisi akan melakukan beberapa kali siklus stimulasi berturut-turut untuk mengumpulkan embrio yang ada. Embrio yang terbentuk dari setiap siklus kemudian dibekukan menggunakan teknik vitrifikasi untuk menjaga integritas seluler. Vitrifikasi modern memungkinkan tingkat keberlangsungan hidup embrio yang mendekati sempurna setelah proses pencairan (*thawing*). Teknik ini memberikan fleksibilitas bagi dokter untuk mengakumulasi embrio berkualitas tanpa harus terburu-buru melakukan transfer. Setelah target jumlah embrio tercapai, barulah rencana transfer embrio disusun.

Pendekatan *embryo banking* memungkinkan pasien dengan prognosis sulit untuk memiliki peluang kehamilan kumulatif yang jauh lebih tinggi. Daripada memaksakan transfer pada satu siklus dengan jumlah embrio minimal, pengumpulan embrio dari beberapa siklus memberikan variabilitas genetik yang lebih luas. Hal ini meningkatkan probabilitas untuk menemukan setidaknya satu embrio euploid yang layak untuk diimplantasikan. Pemilihan embrio yang tepat melalui seleksi morfologi atau teknik pendukung lainnya menjadi tahap akhir yang sangat menentukan. Mengingat seringnya ditemukan penurunan kualitas embrio pada pasien dengan cadangan ovarium rendah, penggunaan teknologi seperti *time-lapse*

imaging sangat membantu. Teknologi ini memungkinkan embriolog mengamati perkembangan embrio secara kontinyu tanpa harus mengeluarkan embrio dari inkubator.

Pengamatan kontinyu melalui time-lapse memberikan data kinetika perkembangan embrio yang lebih akurat dibandingkan penilaian titik tunggal. Data ini dapat mengidentifikasi embrio dengan potensi implantasi tertinggi berdasarkan pola pembelahan sel yang normal. Proses seleksi yang teliti ini memastikan bahwa embrio yang ditransfer memiliki integritas biologis terbaik. Selain seleksi morfologi, teknologi Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy (PGT-A) juga dapat dipertimbangkan pada kasus tertentu. Meskipun PGT-A bersifat invasif, informasi mengenai status kromosom embrio sangat membantu pada pasien usia lanjut dengan cadangan ovarium rendah. Ini membantu menghindari transfer embrio yang secara genetik tidak akan berkembang. Prosedur oocyte retrieval atau pengambilan oosit juga memerlukan ketepatan teknis yang tinggi. Pada ovarium yang sulit dijangkau karena atrofi atau posisi anatomis yang tidak mendukung, dokter harus memastikan semua folikel teraspirasi dengan sempurna. Ketelitian dalam membilas folikel dapat meningkatkan jumlah perolehan oosit.

Komunikasi yang intens antara tim medis dan laboratorium embriologi selama siklus adalah keharusan. Embriolog harus segera menginformasikan jumlah dan kualitas oosit yang ditemukan pasca-tindakan kepada dokter. Informasi ini penting untuk menyesuaikan rencana manajemen jika terjadi diskrepansi antara ekspektasi dan realitas klinis. Suhu, kadar gas, dan kualitas media kultur dalam inkubator laboratorium harus berada dalam parameter optimal. Setiap fluktuasi kecil pada kondisi laboratorium dapat berdampak buruk pada embrio yang jumlahnya sudah terbatas. Audit rutin terhadap kinerja laboratorium adalah kewajiban untuk menjaga standar pelayanan. Dukungan nutrisi melalui suplementasi yang tepat selama periode kultur embrio juga mulai dikembangkan. Penggunaan media kultur yang diperkaya dengan faktor

pertumbuhan dapat meningkatkan laju blastulasi. Hal ini memberikan keunggulan kompetitif bagi embrio dalam upaya implantasi di endometrium.

Prosedur transfer embrio harus dilakukan dengan teknik ultrasound-guided untuk memastikan posisi yang tepat. Penempatan embrio di lokasi yang optimal dalam kavum uteri meningkatkan probabilitas implantasi secara signifikan. Teknik yang atraumatik sangat penting untuk mencegah kontraksi uterus yang dapat mengeluarkan embrio. Persiapan endometrium yang optimal melalui terapi hormonal juga harus disinergikan dengan waktu transfer. Pada pasien poor responder, sinkronisasi antara usia embrio dan reseptivitas endometrium adalah kunci. Dokter harus memastikan ketebalan dan pola endometrium mencapai ambang batas yang ideal sebelum embrio ditransfer. Pemberian dukungan fase luteal yang memadai pasca-transfer juga tidak boleh diabaikan. Penggunaan progesteron dengan dosis yang tepat memastikan dukungan hormonal yang stabil bagi implantasi. Kegagalan dukungan luteal dapat menggagalkan seluruh proses panjang yang telah dilalui.

Keberhasilan program pada pasien poor responder seringkali merupakan hasil dari akumulasi perbaikan kecil di berbagai titik. Perbaikan di laboratorium, sinkronisasi waktu, dan ketepatan prosedur adalah satu kesatuan yang tidak terpisahkan. Fokus pada detail kecil inilah yang sering membedakan antara keberhasilan dan kegagalan. Dukungan psikologis bagi pasien selama proses laboratorium juga menjadi bagian dari optimasi klinis. Pasien yang tenang dan teredukasi dengan baik akan lebih kooperatif dalam menjalani setiap tahapan yang menantang. Komunikasi yang empatik mengurangi tingkat stres yang dapat berpengaruh pada hasil akhir. Setiap kegagalan siklus harus dievaluasi secara komprehensif dalam sesi debriefing tim medis. Analisis retrospektif terhadap kualitas oosit dan embrio memberikan pelajaran berharga untuk perbaikan protokol pada siklus

berikutnya. Belajar dari data adalah inti dari praktik kedokteran reproduksi berbasis bukti.

Rekam medis yang akurat mengenai setiap tahap prosedur sangat penting untuk audit internal. Data dari setiap pasien berkontribusi pada basis pengetahuan yang memperkaya strategi penanganan pasien di masa depan. Pengelolaan data yang sistematis memastikan kesinambungan perawatan pasien. Inovasi teknologi di laboratorium IVF terus berkembang dengan cepat. Klinisi dan embriolog harus senantiasa memperbarui pengetahuan mereka mengenai teknologi terbaru. Adopsi teknologi yang relevan dan teruji dapat memberikan solusi bagi tantangan-tantangan klinis yang sebelumnya dianggap mustahil diatasi. Penerapan standar internasional dalam manajemen laboratorium memberikan jaminan kualitas bagi pasien. Kepercayaan pasien terhadap kredibilitas laboratorium dan prosedur klinis adalah fondasi dari hubungan kerja sama medis yang baik. Hal ini meningkatkan kepatuhan pasien terhadap seluruh rencana pengobatan.

D. Evaluasi Pra-Stimulasi dan Konseling Pasien

Evaluasi pra-stimulasi yang komprehensif merupakan fondasi utama dalam menangani pasien dengan respons ovarium buruk. Sebelum menentukan protokol, klinisi harus melakukan pemetaan biologis yang akurat untuk memahami kapasitas ovarium pasien. Proses evaluasi dimulai dengan anamnesis mendalam mengenai riwayat reproduksi pasien, termasuk usia saat ini, durasi infertilitas, serta riwayat prosedur bedah ovarium atau paparan toksin lingkungan. Riwayat siklus IVF sebelumnya, jika ada, adalah data yang sangat berharga. Klinisi harus menganalisis dosis gonadotropin yang pernah digunakan, jumlah oosit yang diperoleh, serta kualitas embrio yang dihasilkan untuk mengidentifikasi pola respons ovarium yang spesifik.

Pemeriksaan penanda cadangan ovarium dilakukan secara standar melalui kombinasi Antral Follicle Count (AFC) melalui ultrasonografi transvaginal dan kadar Anti-Mullerian

Hormone (AMH) dalam serum. AFC dilakukan pada fase folikular awal untuk menghitung jumlah folikel antral yang tersedia, sementara AMH memberikan gambaran kuantitas pool folikel primordial yang tersisa. Data dari kedua parameter ini menjadi penentu utama dalam mengklasifikasikan pasien ke dalam kategori prognosis tertentu, seperti sistem klasifikasi POSEIDON. Selain parameter cadangan, evaluasi faktor sistemik lainnya seperti indeks massa tubuh (IMT), kadar hormon tiroid, prolaktin, serta status nutrisi harus diperhatikan. Kondisi medis penyerta seperti endometriosis atau riwayat operasi kista ovarium dapat mempengaruhi kualitas jaringan ovarium secara mikroskopis meskipun hasil hormon tampak normal. Evaluasi menyeluruh ini memastikan tidak ada faktor yang dapat dimodifikasi yang terlewatkan sebelum memulai stimulasi.

Tahap selanjutnya adalah konseling pasien yang bersifat jujur dan transparan. Pasien harus memahami secara realistis mengenai tingkat keberhasilan yang mungkin dicapai berdasarkan profil cadangan ovariumnya. Konseling ini bertujuan untuk mengelola ekspektasi pasien agar mereka siap menghadapi tantangan biologis yang mungkin terjadi, termasuk kemungkinan rendahnya jumlah oosit atau kegagalan fertilisasi. Komponen penting dari konseling adalah diskusi mengenai pilihan alternatif, termasuk penggunaan teknologi pendukung seperti embryo banking atau pertimbangan penggunaan oosit donor bagi pasien yang tidak menunjukkan respons memadai. Kepercayaan dan kolaborasi antara klinisi dan pasien menjadi kunci utama agar pasien tetap kooperatif dalam menjalani setiap tahap pengobatan yang seringkali panjang dan penuh tantangan. Dengan evaluasi dan konseling yang berbasis data, langkah medis yang diambil dapat lebih terukur dan efisien.

E. Modifikasi Protokol Stimulasi

Modifikasi protokol stimulasi pada pasien dengan respons ovarium buruk merupakan aspek krusial dalam praktik IVF yang menuntut pendekatan personalisasi. Populasi pasien

ini mengharuskan klinisi untuk meninggalkan pendekatan standar dan beralih pada strategi yang lebih adaptif, mengingat setiap ovarium memiliki karakteristik biologis yang unik dalam merespons stimulasi gonadotropin eksogen. Tujuan utama dari modifikasi ini adalah mengoptimalkan rekrutmen folikel, meningkatkan jumlah oosit yang dapat dipanen, serta menjaga kualitas oosit agar tetap kompeten secara biologis meski dalam keterbatasan cadangan ovarium. Dalam protokol microdose flare agonis GnRH, klinisi memanfaatkan efek flare-up dari pengikatan agonis GnRH pada reseptor pituitari di awal fase folikular. Pemberian agonis dosis rendah yang dimulai tepat sebelum atau pada hari awal siklus menstruasi berfungsi untuk memacu pelepasan FSH dan LH endogen secara masif. Mekanisme sinergis antara stimulasi hormonal alami tubuh dan tambahan gonadotropin eksogen ini sering kali terbukti lebih efektif dalam merekrut folikel primordial masuk ke dalam kelompok folikel yang tumbuh, terutama bagi pasien yang menunjukkan respons minimal terhadap protokol konvensional.

Strategi selanjutnya adalah penggunaan protokol antagonis dengan estrogen priming pada fase luteal. Teknik ini dirancang khusus untuk mengatasi masalah asinkroni pertumbuhan folikel yang sering ditemukan pada pasien dengan cadangan ovarium rendah. Dengan pemberian estrogen di fase luteal akhir siklus sebelumnya, klinisi dapat menekan kadar FSH secara efektif, sehingga folikel antral mendapatkan waktu istirahat dan tumbuh lebih seragam sebelum stimulasi dimulai. Penghentian estrogen yang diikuti dengan pemberian gonadotropin segera setelah menstruasi sering kali menghasilkan kematangan folikel yang lebih baik dan konsisten.

Pendekatan mild stimulation atau stimulasi dosis rendah menawarkan perspektif yang berbeda dalam manajemen poor responder. Alih-alih mengejar kuantitas folikel secara agresif melalui dosis tinggi, protokol ini mengutamakan kualitas oosit dengan menggunakan dosis gonadotropin yang lebih moderat atau kombinasi obat oral seperti Clomiphene Citrate atau Letrozole. Secara empiris, ovarium yang dirangsang dengan

pendekatan yang lebih fisiologis cenderung menghasilkan oosit dengan profil aneuploidi yang lebih rendah. Selain memberikan keuntungan klinis, protokol ini juga mengurangi beban finansial serta risiko efek samping bagi pasien.

Inovasi klinis yang signifikan bagi pasien dengan prognosis sangat buruk adalah Dual Stimulation atau DuoStim. Protokol ini memecahkan batasan waktu dengan melakukan dua fase stimulasi dalam satu siklus menstruasi tunggal, yakni stimulasi pada fase folikular diikuti dengan stimulasi fase luteal segera setelah pengambilan oosit pertama. Metode ini sangat efektif dalam mengakumulasi jumlah oosit dan embrio dalam waktu yang singkat, sehingga memberikan peluang transfer yang lebih baik dan meningkatkan angka keberhasilan kumulatif. Dengan pemilihan protokol yang tepat dan berbasis bukti, klinisi dapat memberikan harapan yang lebih realistis bagi pasien yang sebelumnya dianggap sulit mencapai kehamilan.

F. Manajemen Laboratorium dan Embriologi

Teknik Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) merupakan standar emas dalam manajemen embriologi bagi pasien poor responder. Pada kondisi di mana jumlah oosit sangat terbatas, ICSI secara signifikan meningkatkan angka fertilisasi dibandingkan fertilisasi IVF konvensional dengan memastikan masuknya satu sperma ke dalam satu oosit matang, sehingga risiko kegagalan fertilisasi total dapat diminimalisir. Selain itu, prosedur maturasi oosit harus diawasi dengan ketat untuk memastikan tingkat pematangan mencapai tahap Metaphase II (MII) sebelum fertilisasi dilakukan, karena hanya oosit MII yang kompeten secara biologis. Strategi akumulasi embrio, atau yang dikenal dengan embryo banking, menjadi sangat relevan bagi pasien yang tidak mencapai jumlah embrio yang cukup dalam satu siklus stimulasi. Dalam prosedur ini, klinisi melakukan beberapa kali siklus stimulasi berturut-turut untuk mengumpulkan embrio yang ada, kemudian dibekukan (vitrification) untuk menjaga integritas seluler. Teknik ini memberikan fleksibilitas bagi dokter untuk mengakumulasi

embrio berkualitas tanpa harus terburu-buru melakukan transfer, sehingga memungkinkan pasien dengan prognosis sulit untuk memiliki peluang kehamilan kumulatif yang jauh lebih tinggi melalui seleksi embrio dari beberapa siklus.

Pemilihan embrio yang tepat melalui seleksi morfologi atau teknik pendukung lainnya menjadi tahap akhir yang menentukan. Mengingat seringnya ditemukan penurunan kualitas embrio pada pasien dengan cadangan ovarium rendah, penggunaan teknologi seperti time-lapse imaging sangat membantu dalam mengamati perkembangan embrio secara kontinyu tanpa harus mengeluarkan embrio dari inkubator. Selain itu, prosedur oocyte retrieval yang dilakukan dengan ketelitian tinggi, termasuk pembilasan folikel yang cermat, memastikan semua oosit yang tersedia teraspirasi dengan sempurna. Secara keseluruhan, integrasi antara prosedur klinis yang presisi dan teknologi laboratorium terkini menciptakan ekosistem yang mendukung bagi pasien dengan respons ovarium buruk. Komunikasi intens antara tim medis dan laboratorium embriologi mengenai kualitas oosit serta perkembangan embrio sangat penting agar pasien dapat terus mengikuti progres perkembangan siklus mereka. Melalui pendekatan terpadu yang berorientasi pada detail, keterbatasan biologis pada pasien dengan cadangan ovarium rendah dapat dikelola secara optimal, memberikan jalan yang lebih terukur menuju keberhasilan kehamilan.

G. Monitoring dan Evaluasi Respons

Monitoring respons ovarium yang tepat selama fase stimulasi merupakan komponen krusial untuk memastikan keberhasilan siklus, terutama pada pasien dengan cadangan ovarium rendah. Tujuan utama dari monitoring adalah untuk mengoptimalkan waktu pemberian trigger ovulasi, memastikan pertumbuhan folikel yang sinkron, dan melakukan penyesuaian dosis gonadotropin jika respons ovarium tidak sesuai dengan target yang diharapkan. Pemantauan folikel melalui ultrasonografi transvaginal dilakukan secara serial untuk

memetakan pertumbuhan diameter folikel. Pada pasien poor responder, pertumbuhan folikel sering kali bersifat heterogen. Oleh karena itu, klinisi harus sangat teliti dalam mencatat ukuran folikel dominan maupun folikel sekunder lainnya. Ultrasonografi tidak hanya menilai jumlah folikel, tetapi juga kualitas endometrium yang tercermin dari pola garis tengah (triple line) dan ketebalannya, yang merupakan indikator penting bagi keberhasilan implantasi nantinya.

Seiring dengan pemantauan ultrasonografi, pengukuran kadar estradiol dalam serum menjadi parameter biokimia yang sangat penting untuk mengevaluasi fungsi folikel. Kadar estradiol yang meningkat secara proporsional dengan pertumbuhan folikel menunjukkan maturasi oosit yang baik. Pada pasien dengan respons ovarium buruk, kadar estradiol yang mendatar atau meningkat terlalu lambat dapat menjadi sinyal peringatan awal (early warning) bagi klinisi untuk mengevaluasi kembali efektivitas protokol stimulasi yang sedang dijalankan. Evaluasi respons ovarium juga mencakup pemantauan kadar progesteron menjelang akhir fase folikular. Peningkatan progesteron prematur sebelum pemberian trigger ovulasi dapat berdampak negatif terhadap reseptivitas endometrium, yang berisiko menurunkan angka implantasi. Jika peningkatan progesteron terdeteksi, klinisi harus segera memutuskan apakah akan melanjutkan siklus dengan trigger ovulasi atau melakukan penundaan transfer embrio (freeze-all strategy) untuk menjaga kualitas endometrium.

Pengambilan keputusan klinis berdasarkan data monitoring harus dilakukan dengan cepat dan tepat. Fleksibilitas dalam menyesuaikan dosis gonadotropin atau bahkan melakukan coasting (penghentian sementara gonadotropin) jika diperlukan, mencerminkan presisi manajemen klinis. Komunikasi antara tim medis dan pasien mengenai hasil monitoring yang transparan akan sangat membantu pasien dalam mengelola ekspektasi mereka selama proses stimulasi yang menantang ini. Monitoring yang sistematis dan berbasis data memastikan bahwa setiap langkah

dalam siklus IVF dikelola dengan standar keamanan dan efikasi tertinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- DWIMAHREZA, I. (2025). PERANCANGAN SISTEM DETEKSI PRE-SCREENING KANKER OVARIUM DENGAN PEMBOBOTAN NILAI-Dalam bentuk buku karya ilmiah.
- Ekowati, E., & Keb, M. (2025). Potensi Genistein dalam Terapi Endometriosis untuk Kesehatan Reproduksi Wanita. PT Bukuloka Literasi Bangsa.
- Gusman, A. P., Maulida, D., & Rianti, E. (2019). Sistem Pakar Diagnosa Penyakit Kista Ovarium Dengan Metode Forward Chaining. Jurnal KomtekInfo, 6(1), 8-18.
- Hadi, C. (2025). Sindroma Ovarium Polikistik Diagnosis dan Tatalaksana. Deepublish.
- Hariani, S. K., Nahariah, L., St Rahmatia, A. K., Suhartatik, S. K., Agusti Fauziah, S. K., & Kurnia Rahma Syarif, S. K. (2024). BUKU AJAR GANGGUAN GINEKOLOGI. Nas Media Pustaka.
- Kundarti, F. I., Titisari, I., & Andrianto, S. (2024). Buku ajar patofisiologi dalam kasus kebidanan. Unisma Press.
- Laili, F. J. (2021). Potensi Green Tea dalam Meningkatkan Kadar Estrogen dan Jumlah Sel Granulosa Ovarium akibat Terpapar Sipermetrin. Penerbit NEM.
- Mail, E., Diana, S., Rufaida, Z., Yuliani, F., & Wari, F. E. (2023). Buku Ajar Asuhan Kebidanan Kehamilan. Rena Cipta Mandiri.
- Maryam, S., Rastiti, I. A. A., Kusika, S. Y., Kunang, A., Strisanti, I. A. S., Darmawati, I. D. A. A., ... & Dewie, A. (2025). Kesehatan Reproduksi dan Keluarga Berencana. PT. Sonpedia Publishing Indonesia.
- Meliyana, E., & Sirait, L. I. (2024). Buku Ajar Kesehatan Reproduksi. Penerbit NEM.
- Rahmawati, V. Buku Pengantar Keperawatan Maternitas.

- Reproduksi, H. E., Indonesia, F., Indonesia, P. F. I. V., Indonesia, I. A. U., Obstetri, P., & Indonesia, G. (2013). *Konsensus Penanganan Infertilitas*. Edited by A. Hestiantoro et al.
- Salim, C. *Buku Fisioterapi pada Kesehatan Wanita*.
- Saspriyana, K. Y., Budiana, I. N. G., Hardiany, N. S., Kekalih, A., & Anggraeni, T. D. (2026). *PROGNOSIS KANKER OVARIUM-Stadium Lanjut dalam Perspektif Biomarker Molekular*. Airlangga University Press.
- Sihombing, U. H. M., & Onk, S. O. S. (2024). *EKSPRESI CSCs, RAD6 DAN DDB2 SEBAGAI PREDIKTOR RESPON KEMOTERAPI PADA PENDERITA KANKER OVARIUM*. Penerbit P4I.
- Ulfah, R., Iswandari, N. D., & Anisa, F. N. (2023). Analisis kejadian kista ovarium pada pasangan usia subur di Rumah Sakit Umum Daerah Muara Teweh tahun 2021. *Health Research Journal of Indonesia*, 2(1), 87-93.
- Winata, I. G. S. (2025). *Onkologi Ginekologi: Memahami, Mendeteksi, Mengatasi*. PT Bukuloka Literasi Bangsa.

TENTANG PENULIS



Dr. dr. Batara Imanuel Sirait, Sp. OG-KFER

Penulis adalah seorang akademisi dan peneliti dalam bidang ilmu kebidanan dan penyakit kandungan. Saat ini, beliau bertugas sebagai dosen tetap di Program Studi Profesi Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia (UKI), Jakarta. Penulis berhasil menyelesaikan Program Doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Indonesia pada tahun 2023. Sebagai seorang dosen tetap yang telah tersertifikasi oleh Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi pada tahun 2018, penulis aktif dalam melaksanakan pengajaran, penelitian dan pengabdian masyarakat. Hasil dari penelitian dan pengabdian masyarakat telah dipublikasikan pada jurnal internasional dan nasional. Kesuksesan ini tidak hanya menunjukkan keahlian penulis sebagai pendidik tetapi juga komitmennya dalam meningkatkan standar akademis dan penelitian di Indonesia. Penulis dapat dihubungi melalui email: batara.sirait@uki.ac.id

REPUBLIK INDONESIA
KEMENTERIAN HUKUM

SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC002026128343, 29 Juli 2026

Pencipta

Nama : **Batara Imanuel Sirait**

Alamat : Pengadegan Selatan Raya No. 8, RT. 006, RW. 004 Kelurahan
Pengadegan, Pancoran, Kota Adm. Jakarta Selatan, DKI Jakarta

Kewarganegaraan : Indonesia

Pemegang Hak Cipta

Nama : **Batara Imanuel Sirait**

Alamat : Pengadegan Selatan Raya No. 8, RT. 006, RW. 004 Kelurahan
Pengadegan, Pancoran, Kota Adm. Jakarta Selatan, DKI Jakarta

Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Buku**

Judul Ciptaan : **Protokol Stimulasi Ovarium Terkendali: Panduan Referensi Klinis
Sildus IVF**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia : 25 Juli 2026, di Kab. Purbalingga

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor Pencatatan : 001384895

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL
u.b.
Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

Agung Damarsasongko,SH.,MH.
NIP. 196912261994031001



Disclaimer:

1. Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.
2. Surat Pencatatan ini telah diagel secara elektronik menggunakan segel elektronik yang diterbitkan oleh Balai Besar Sertifikasi Elektronik, Badan Siber dan Sandi Negara.
3. Surat Pencatatan ini dapat dibuktikan keasliannya dengan memindai kode QR pada dokumen ini dan informasi akan ditampilkan dalam browser.