



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH
TERHADAP KEBERHASILAN FERTILISASI IN VITRO
DI KLINIK YASMIN RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO**

JANUARI 2006 – APRIL 2008

TESIS

Oleh

SITI NADIA

7005100181

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA, 2008**

**PROGRAM PASCASARJANA
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
KEKHUSUSAN EPIDEMIOLOGI KOMUNITAS
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

Tesis, Desember 2008

Siti Nadia

xv + 129 halaman, 15 tabel, 37 gambar, 2 lampiran

Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo Januari 2006 – April 2008

ABSTRAK

Latar Belakang : Infertilitas masih menjadi masalah kesehatan masyarakat, hal ini terkait dengan kompleksnya masalah dan akibat yang ditimbulkan pada pasutri yang mengalami infertilitas. Pada saat ini berbagai teknologi dikembangkan untuk pengobatan infertilitas, dimana salah satunya adalah fertilisasi in vitro. Mahalnya biaya dan resiko keberhasilan yang rendah serta terbatasnya data epidemiologi tentang keberhasilan fertilisasi in vitro di Indonesia membuat hal ini menarik untuk diteliti.

Tujuan : Mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan (riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya infertil, lamanya perkawinan, usia isteri, cadangan sel telur, obesitas, riwayat endometriosis, kebiasaan merokok pada isteri, infertilitas suami dan teknik ICSD) kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2006-2008.

Desain Penelitian : Desain penelitian yang digunakan adalah kohort retrospektif, dengan jumlah sampel sebanyak 129 pasangan yang melakukan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo. Dalam melakukan analisa data digunakan metode analisis kesintasan.

Hasil dan Diskusi : Angka Keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2006-2007 adalah sebesar 25,58% dengan angka insidens 6/1000 fertilisasi in vitro. Keseluruhan probabilitas keberhasilan pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo adalah 16,99% (42 hari), 41,32% (56 hari), 74,78% (91 hari) dan 87,39% (127 hari) dengan median survival pada hari ke 66. Pada analisa multivariat dengan menggunakan *stratified cox model* didapatkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya secara bermakna memiliki resiko keberhasilan kehamilan lebih tinggi sebesar 2,13 kali dibandingkan dengan wanita yang tidak memiliki riwayat kehamilan sebelumnya (HR= 2.13 CI 1-4,5).

Kesimpulan dan Saran : Masih rendahnya keberhasilan fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo. Faktor yang berpengaruh pada keberhasilan fertilisasi in vitro adalah adanya riwayat kehamilan sebelumnya. Dengan kata lain infertilitas sekunder memiliki keberhasilan kehamilan lebih baik daripada infertilitas primer. Keseluruhan probabilitas keberhasilan pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2006-2008 adalah 16,99% (42 hari), 74,78% (91 hari) dan 87,39% (127 hari) dengan median survival pada hari ke 66. Untuk semakin meningkatkan angka keberhasilan fertilisasi in vitro perlu adanya perbaikan kualitas pengobatan fertilisasi in vitro melalui standarisasi rekam medis, peningkatan kemampuan SDM, peralatan, teknik dan standard penatalaksanaan.

Daftar Pustaka : 33 (1984-2007)

**POST GRADUATED PROGRAM
EPIDEMIOLOGY STUDY PROGRAM
UNIVERSITY OF INDONESIA**

Thesis, December 2008

Siti Nadia

xv + 129 pages, 15 tables, 37 pictures, 2 appendices

Factors Influencing The Survival of In Vitro Fertilization in Yasmin clinic Cipto Mangunkusumo Hospital during January 2006 - April 2008

ABSTRACT

Background : The infertility is still public health problem since the impact of infertility involve many factors and more complex. Currently new technology are developed to treat the infertility problem including in vitro fertilization. However, high cost with low success rate and limited evidenced in epidemiology study on the in vitro fertilization treatment is interesting to be discussed further.

Objective : This study was undertaken to assess the influence factors (specifically on age, history of previous pregnancy, duration of infertile, duration of marriage, obesity, endometriosis, smoking, male infertility, ovarian reserved, ICSI technique) from infertile couples who underwent In Vitro Fertilization treatment in Yasmin clinic, Cipto Mangunkusumo Hospital in 2006 – 2008.

Design : Retrospective cohort was performed in this study. Clinical pregnancy after IVF treatment were assessed and 129 eligible infertile couples were followed retrospectively. Survival analysis was performed to estimate the cumulative probability of pregnancy. Stratified Cox regression was used for assessing the effects of factors influencing the pregnancy rate.

Result : During 2006-2008 the pregnancy rate was 25.58% with the incidence rate 6/1000 in vitro fertilization. Probability survival of on going pregnancy infertile couples undergoing IVF was 16.99% (day 42), 41.32% (day 56), 74.78% (day 91) dan 87.39% (day 127) with median survival was on day 66. Infertile couples with history of previous pregnancy had a significantly higher on survival ongoing pregnancy rate than infertile couples with no previous pregnancy with multivariate Hazard ratio (HR) of 2.13 ((HR= 2.13 CI 1.00-4.5).

Conclusion : The clinical pregnancy rate during 2006-2008 found in Yasmin Clinic, Cipto Mangunkusumo Hospital still low. The most influenced factors on survival clinical pregnancy is infertile couples with history of previous pregnancy. It is necessary to improve the in vitro fertilization treatment in order to achieve higher probability of ongoing pregnancy rate by improvement of human capacity, techniques required, improvement in medical records, equipments and standard of operating procedures.

Reference : 33 (1984-2007)



UNIVERSITAS INDONESIA

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP
KEBERHASILAN FERTILISASI IN VITRO DI KLINIK YASMIN
RSUPN CIPTO MANGUNKUSUMO**

JANUARI 2006 – APRIL 2008

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister Epidemiologi

Oleh

SITI NADIA
7005100181

**PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
PROGRAM PASCASARJANA
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA, 2008**

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Tesis dengan Judul

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP KEBERHASILAN
FERTILISASI IN VITRO DI KLINIK YASMIN RSUPN CIPTO
MANGUNKUSUMO JANUARI 2006-APRIL 2008**

Telah disetujui, diperiksa dan dipertahankan dihadapan Tim Penguji Tesis Program
Pascasarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

Depok, 15 Desember 2008

Pembimbing

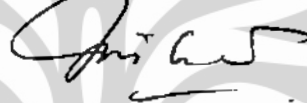


Dr. Tri Yunis Miko Msc

**PANITIA SIDANG UJIAN TESIS
PROGRAM STUDI EPIDEMIOLOGI
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT
UNIVERSITAS INDONESIA**

Depok, 15 Desember 2008

Ketua



Dr Tri Yunis Miko, MSc


Anggota



Prof DR dr Sudarto Ronoatmodjo, SKM, Msc



Dr Lukman Hakim Tarigan, MmedSc



Dr Lukman Hendro Laksmono, MBA



Dr Andon Hestiantoro SpOG (K)

SURAT PERNYATAAN

Yang Bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : Siti Nadia

NPM : 7005100181

Program Studi : Epidemiologi Komunitas

Angkatan : 2005

Jenjang : Magister

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan kegiatan plagiat dalam penulisa tesis saya yang berjudul :

**FAKTOR-FAKTOR YANG BERPENGARUH TERHADAP KEBERHASILAN
FERTILISASI IN VITRO DI KLINIK YASMIN RSUPN CIPTO
MANGUNKUSUMO JANUARI 2006-APRIL 2008**

Apabila suatu saat nanti terbukti saya melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Depok, 15 Desember 2008



Siti Nadia
Siti Nadia

DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Siti Nadia

Tempat/Tanggal lahir : Palembang, 31 Agustus 1972

Agama : Islam

Riwayat Pendidikan :

1. SD Xaverius I Palembang, lulus tahun 1984
2. SMP Xaverius I Palembang, lulus tahun 1987
3. SMAI Al Azhar Jakarta, lulus tahun 1990
4. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, lulus tahun 1996

Riwayat Pekerjaan :

1. Dokter PTT pada RSUD Muara Enim, Sumatera Selatan 1997-1998
2. Staf Puskesmas Inderalaya Kabupaten OKI, Sumatera Selatan, 1998-2000
3. Kepala Puskesmas Inderalaya Kabupaten OKI, Sumatera, Selatan, 2000-2002
4. Staf Subdit P2TB Departemen Kesehatan RI, Jakarta, 2002-2004
5. Kepala Seksi Standarisasi dan Kemitraan Subdit P2TB Depkes RI, 2004-sekarang

KATA PENGANTAR

Puji Syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia Nya atas segala ridho dan rezeki yang dilimpahkan Nya mulai dari menempuh pendidikan program Pascasarjana ini sampai menyelesaikan tugas akhir telah diberikan kekuatan lahir dan batin untuk sanggup menghadapi berbagai kendala yang dihadapi.

Disadari pula bahwa penelitian dan penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan, bimbingan dan masukan dari berbagai pihak yang tidak dapat diukur dan dinilai dengan apapun. Melalui tulisan ini penulis menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih serta semoga Allah SWT senantiasa membalas amal ibadah Bapak/Ibu sekalian berlipat ganda.

Melalui kesempatan ini, ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya diberikan kepada :

1. Dr Tri Yunis Miko, MSc selaku pembimbing akademik dan pembimbing dalam penulisan tesis, yang telah membimbing dan mendidik saya dengan penuh kesabaran dan pengertian diantara kesibukannya setiap hari sehingga saya mampu menyelesaikan tesis ini.
2. Prof DR Sudarto Ronoatmodjo, dr, SKM, MSc selaku penguji proposal, hasil penelitian dan tesis yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan masukan, koreksi dan saran untuk perbaikan tesis ini
3. Dr Lukman Hakim Tarigan, MMEDSc, Dr Lukman Hendro L, MBA dan Dr Andon Hestiantoro SpOG (K) yang telah bersedia meluangkan waktu untuk menguji tesis ini dan memberikan masukan dan saran untuk lebih memperkaya tesis ini
4. Ketua Program Studi Epidemiologi, DR dr Ratna Juwita MSc beserta seluruh staf pengajar yang telah memberikan arahan, bimbingan dan tambahan ilmu pengetahuan selama menempuh pendidikan pascasarjana.
5. Direktur RSUPN Cipto Mangunkusumo yang telah memberikan izin kepada penulis untuk melakukan penelitian ini.

6. Pimpinan dan staf klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian ini.
7. Pimpinan Direktorat Jendral PP & PL yang telah memberikan kesempatan dan dukungan pembiayaan
8. Dr Jane Soepardi, MPH, selaku kasubdit P2TB Depkes yang merupakan atasan langsung, dan telah mendorong penulis untuk menyelesaikan tesis ini dan memberikan dukungan, serta izin untuk menyelesaikan pendidikan pascasarjana ini
9. Dr Carmelia Basri M Epid, Dr Rosmini Day MPH, Rojali SKM M Epid, Ana Sunita SKM M Epid, Dr Saat E Sitorus SpB, Crh Chaerul telah memberikan dukungan dan bantuan selama menempuh pendidikan Pascasarjana dan menyelesaikan tesis ini.
10. Rekan kerja di subdit P2TB yang telah memberikan dukungan dan pengertiannya selama penulis menempuh pendidikan pascasarjana.
11. Seluruh teman-teman program studi epidemiologi angkatan 2005 yang telah bekerjasama dengan baik selama menempuh pendidikan Pascasarjana

Terakhir ucapan terima kasih kepada suami, putera puteri tersayang dan orang tuaku atas kesabaran, pengertian dan pengorbanannya selama mendampingi penulis menjalani pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan tesis ini masih terdapat banyak kekurangan. Untuk itu kritik dan saran untuk perbaikan tesis ini sangat diharapkan. Semoga apa yang tertulis dalam tesis ini dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Depok, 15 Desember 2008

Penulis

DAFTAR ISI

	Hal
ABSTRAK.....	
SURAT PERNYATAAN.....	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	i
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR GAMBAR.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	6
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	7
1.4. Tujuan Penelitian.....	7
1.4.1. Tujuan Umum.....	7
1.4.2. Tujuan Khusus.....	7
1.5. Manfaat Penelitian.....	8
1.6. Ruang Lingkup Penelitian.....	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Reproduksi Manusia.....	11
2.2. Fertilitas.....	12

2.3. Fertilisasi Alamiyah.....	13
2.4. Proses Konsepsi Alamiyah.....	14
2.5. Proses Nidasi Hasil Konsepsi.....	15
2.6. Infertilitas.....	15
2.6.1. Penegakkan Diagnosis pada Infertiliias.....	17
2.6.2. Penyebab Infertilitas.....	20
2.6.3. Pengobatan Infertilitas.....	20
2.7. Fertilisasi in vitro.....	20
2.7.1. Prosedur FIV.....	22
2.7.2. Faktor yang mempengaruhi keberhasilan FIV.....	27
2.8. Analisis Survival.....	37
2.8.1. Data sensor.....	38
2.8.2. Tujuan survival Analisis.....	39
2.8.3. Istilah dan Notasi.....	39
2.8.4. Metode analisis survival.....	41
2.9. Kerangka Teori.....	44

BAB III KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep.....	47
3.2. Hipotesis Penelitian.....	49
3.3. Variabel dan Definisi Operasional.....	50
3.3.1. Variabel dependen.....	50
3.3.2. Variabel Independen.....	51

BAB IV	METODE PENELITIAN	
4.1.	Desain Penelitian.....	56
4.2.	Populasi dan Sampel.....	56
4.3.	Besar Sampel.....	57
4.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	59
4.4.1.	Kriteria inklusi.....	59
4.4.2.	Kriteria eksklusi.....	59
4.5.	Lokasi dan Waktu Penelitian.....	59
4.6.	Instrumen Pengumpulan Data.....	59
4.7.	Cara Pengumpulan Data.....	60
4.8.	Teknik dan Analisa Data.....	60
4.8.1.	Pengolahan Data.....	60
4.8.2.	Analisa Data.....	60
4.9.	Etika Penelitian.....	66
BAB V	HASIL PENELITIAN	
5.1.	Pelaksanaan Penelitian.....	67
5.2.	Analisis Univariat.....	68
5.2.1.	Usia reponden.....	69
5.2.2.	Riwayat kehamilan.....	69
5.2.3.	Lamanya infertiltias.....	70
5.2.4.	Lamanya menikah.....	70
5.2.5.	Indeks Masa Tubuh.....	71
5.2.6.	Kebiasaan merokok.....	71

5.2.7. Cadangan sel Telur.....	71
5.2.8. Adanya Endometriosis.....	72
5.2.9. Gangguan infertilitas suami.....	72
5.2.10. Teknik Fertilisasi.....	73
5.2.11. Survival Keberhasilan FIV.....	73
5.3. Analisis Bivariat.....	75
5.3.1. Hubungan usia dengan keberhasilan FIV.....	76
5.3.2. Hubungan riwayat kehamilan dengan keberhasilan FIV.....	77
5.3.3. Hubungan lamanya infertilitas dengan keberhasilan FIV.....	78
5.3.4. Hubungan lamanya menikah dengan keberhasilan FIV.....	80
5.3.5. Hubungan IMT dengan keberhasilan FIV.....	81
5.3.6. Hubungan kebiasaan merokok dengan keberhasilan FIV.....	82
5.3.7. Hubungan cadangan sel telur dengan keberhasilan FIV.....	83
5.3.8. Hubungan endometriosis dengan keberhasilan FIV.....	84
5.3.10. Hubungan gangguan infertilitas suami dengan keberhasilan FIV.....	85
5.3.11. Hubungan teknik ICSI dengan keberhasilan FIV.....	87
5.4. Analisis Multivariat.....	88
5.4.1. Analisa interaksi dan kofounding.....	89
5.4.2. Uji Asumsi Proporsi Hazard.....	89
5.5. Persamaan Model Estimasi Probabilitas Keberhasilan Fertilisasi in vitro.....	93
BAB VI PEMBAHASAN	
6.1. Keterbatasan Penelitian.....	95

6.1.1. Rancangan Penelitian.....	95
6.1.2. Bias Penelitian.....	98
6.2. Pembahasan Hasil Penelitian.....	99
6.2.1. Keberhasilan FIV.....	99
6.2.2. Hubungan usia dengan keberhasilan FIV.....	101
6.2.2. Hubungan riwayat kehamilan dengan keberhasilan FIV.	103
6.2.3. Hubungan lamanya infertilitas dengan keberhasilan FIV.	105
6.2.4. Hubungan lamanya menikah dengan keberhasilan FIV...	107
6.2.5. Hubungan IMT dengan keberhasilan FIV.....	108
6.2.6. Hubungan kebiasaan merokok dengan keberhasilan FIV.	111
6.2.7. Hubungan cadangan sel telur dengan keberhasilan FIV...	113
6.2.8. Hubungan endometriosis dengan keberhasilan FIV.....	114
6.2.10. Hubungan gangguan infertilitas suami dengan keberhasilan FIV.....	116
6.2.11. Hubungan teknik ICSI dengan keberhasilan FIV.....	117
6.3. Estimasi Keberhasilan FIV.....	118
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1. Kesimpulan.....	121
7.2. Saran.....	122
DAFTAR PUSTAKA.....	126
LAMPIRAN.....	

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
Gambar 2.1. Hubungan usia dan jumlah sel ovum.....	12
Gambar 2.2. Organ Reproduksi Wanita.....	13
Gambar 2.3. Proses Fertilisasi.....	14
Gambar 2.4. Proses Nidasi.....	15
Gambar 2.5. Teknik Fertilisasi in Vitro.....	25
Gambar 2.6. Kurva BMI menurut WHO.....	31
Gambar 2.7. Siklus Ovum dan Hubungan secara Hormonal.....	32
Gambar 2.8. Kerangka Teori.....	46
Gambar 3.1. Kerangka Konsep.....	48
Gambar 5.1. Distribusi responden menurut usia.....	69
Gambar 5.2. Distribusi responden menurut riwayat kehamilan.....	69
Gambar 5.3. Distribusi responden menurut lamanya infertilitas.....	70
Gambar 5.4. Distribusi responden menurut lamanya menikah.....	70
Gambar 5.5. Distribusi responden menurut IMT.....	71
Gambar 5.6. Distribusi responden menurut kebiasaan merokok.....	71
Gambar 5.7. Distribusi responden menurut cadangan sel telur.....	72
Gambar 5.8. Distribusi responden menurut adanya endometriosis.....	72
Gambar 5.9. Distribusi responden menurut gangguan infertilitas suami.....	72
Gambar 5.10. Distribusi responden menurut teknik fertilisasi.....	73
Gambar 5.11. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM.....	74

Gambar 5.12. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan kelompok umur.....	77
Gambar 5.13. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan adanya riwayat kehamilan.....	78
Gambar 5.14. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan lamanya infertilitas.....	79
Gambar 5.15. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan lamanya menikah.....	81
Gambar 5.16. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan IMT.....	81
Gambar 5.17. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan kebiasaan merokok.....	83
Gambar 5.18. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan cadangan sel telur.....	84
Gambar 5.19. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan endometriosis.....	85
Gambar 5.20. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan gangguan infertilitas suami...	86
Gambar 5.21. Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM berdasarkan teknik fertilisasi.....	87
Gambar 5.22. Tes PH menurut riwayat kehamilan.....	89
Gambar 5.23. Tes PH menurut IMT.....	90
Gambar 5.24. Tes PH menurut cadangan sel telur.....	90
Gambar 5.25. Tes PH menurut gangguan kesuburan suami.....	90

- Gambar 5.26.** Estimasi Kaplan Meier : Survival Keberhasilan FIV tahun 2006-2008
di klinik Yasmin RSCM berdasarkan adanya riwayat kehamilan.....93
- Gambar 6.1.** Distribusi responden menurut umur.....101
- Gambar 6.2.** Distribusi responden menurut IMT..... 109



DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
Tabel 2.1. Penyebab Infertilitas.....	19
Tabel 2.2. Pengobatan Infertilitas.....	20
Tabel 2.3. Penilaian Kualitas Sperma.....	35
Tabel 2.4. Definisi Kualitas Sperma.....	35
Tabel 5.1. Distribusi Responden yang mengikuti FIV di klinik Yasmin, RSCM...	68
Tabel 5.2. Survival keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin, RSCM..	74
Tabel 5.3. Hasil Perhitungan Probabilitas survival keberhasilan FIV tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSCM.....	75
Tabel 5.4. Variabel yang masuk ke dalam model.....	88
Tabel 5.5. Tabel hasil uji kofounding.....	89
Tabel 5.6. Tabel hasil uji interaksi.....	89
Tabel 5.7. Hasil uji asumsi PH.....	91
Tabel 5.8. Hasil Interaksi antara variabel independen dengan faktor infertilitas Suami (sebagai strata).....	92
Tabel 5.9 Hasil analisis multivariat stratified Cox PH.....	92
Tabel 5.10. Model Akhir faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan FIV.....	93
Tabel 6.1. Hubungan antara merokok dengan FIV.....	112

LAMPIRAN

Lampiran 1 : Formulir pengumpulan Data

Lampiran 2 : Hasil Pengolahan data dengan program Stata



DAFTAR ISTILAH DAN DAFTAR SINGKATAN

BB	Berat Badan
Disfungsi	Kelainan
DM	Diabetes Mellitus
FIV	Fertilisasi In Vitro
FSH	Follicel Stimulating Hormon
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
hCG	human chorionic Gonadotropin
ICSI	Intra cytoplasmic sperm Injection
IMT	Indeks Masa Tubuh
LH	Luteinizing Hormone
Pasutri	Pasangan suami isteri
PH	Proporsional Hazard
PMS	Penyakit Menular Seksual
RSCM	RS Cipto Mangunkusumo
TB	Tuberkulosis
TB	Tinggi Badan
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masalah infertilitas sampai saat ini masih merupakan masalah di dalam kesehatan masyarakat. Masalah infertilitas merupakan suatu masalah yang rumit dan kompleks serta melibatkan berbagai macam faktor. Dari sisi pasutri masalah infertilitas meliputi masalah sosial, ekonomi, harga diri dan generasi penerus keluarga. Masyarakat kita akan memandang aneh bila satu keluarga tidak dilengkapi dengan keberadaan seorang anak (Jacoeb,2002).

Upaya peningkatan keluarga sejahtera melalui pengendalian fertilitas telah berhasil dilaksanakan oleh BKKBN sejak tahun 1972 dengan menekan angka fertilitas yang ditandai dengan penurunan tingkat fertilitas dari 5,6 anak pada tahun-tahun 1970-an menjadi 2,4 anak per wanita menjelang tahun 2000. Disamping itu program kesehatan juga telah mampu meningkatkan derajat kesehatan penduduk Indonesia yang ditandai dengan penurunan tingkat kematian bayi dan peningkatan harapan hidup penduduk Indonesia (BPS, 2007).

Perubahan fertilitas ini akan mempengaruhi perkembangan demografi penduduk di Indonesia. Dari beberapa penelitian yang dilakukan oleh BKKBN didapatkan bahwa fertilitas di daerah perkotaan lebih rendah daripada fertilitas di daerah pedesaan (Ananta A, 1996).

Hal ini seiring dengan keadaan terjadinya perubahan sosial di dalam masyarakat, dimana saat ini wanita cenderung untuk menikah pada usia yang lebih tua dibandingkan dengan masa-masa sebelumnya. Perubahan sosial ini juga berdampak

pada perubahan gaya hidup dan kebiasaan saat ini seperti adanya kebiasaan merokok, makanan jenis siap saji, melakukan diet secara berlebihan, kebiasaan minum kopi maupun minum alkohol.

Diperkirakan 12% dari pasangan suami istri (pasutri) akan mengalami kesulitan untuk mendapatkan keturunan. Penurunan angka fertilitas juga akan memberikan dampak terhadap bertambahnya pasangan infertil di masyarakat. Dampak lain dari pengendalian fertilitas juga akan memberikan luaran negatif berupa adanya ketidakhamilan yang diinginkan, sehingga menambah permasalahan seperti keadaan *unsafe abortus*. Adanya *unsafe abortus* yang kadang disertai infeksi panggul akan menyebabkan timbulnya masalah infertilitas primer maupun sekunder (Samsulhadi, et 2005). Dari data yang ada diperkirakan di Indonesia terdapat 2,5 – 5 juta pasangan infertil (Jacob, 1993).

Secara garis besar penyebab infertilitas dapat dibagi menjadi 4 kategori, yaitu :
(i). Infertilitas yang diakibatkan karena faktor wanita, (ii). Infertilitas yang diakibatkan oleh karena faktor pria, (iii). Infertilitas yang diakibatkan oleh karena kombinasi antara faktor pria dan wanita, dan (iv). Infertilitas yang diakibatkan oleh karena faktor yang tidak diketahui.

Pada umumnya 90% pasangan suami istri muda akan mengalami kehamilan pada satu tahun pertama setelah melakukan hubungan seksual yang teratur tanpa menggunakan alat kontrasepsi. Oleh karena itu umumnya penanganan infertilitas dilakukan setelah 1 tahun setelah pasutri tersebut berupaya untuk memiliki keturunan.

Faktor lamanya menikah ini adalah langkah awal kapan pengobatan infertilitas sebaiknya dimulai, meski ada sebagian pendapat yang menyatakan bahwa penanganan

tersebut harus dilakukan lebih dini terutama pada pasangan-pasangan yang wanitanya berusia lebih dari 35 tahun. (Hinting et al., 2001).

Beberapa penyebab infertilitas pada wanita adalah akibat gangguan ovulasi (25%) sehingga menyebabkan cadangan sel telur yang tidak normal, adanya kerusakan tuba (15%), dan adanya endometriosis (10%). Gangguan infertilitas pada suami berkontribusi sebagai penyebab pada 25%-40% kasus infertilitas. Faktor utama yang terkait dengan infertilitas pada pria adalah keadaan spermatozoa. Gangguan pada kualitas sperma akan berakibat keadaan subfertil ataupun infertilitas pada pria.

Walaupun demikian tetap masih ada penyebab infertilitas yang masih belum dapat didiagnosis pada 20% kasus infertilitas yang ada. Hal ini disebabkan oleh karena sejumlah kelainan masih belum dapat dideteksi dengan menggunakan peralatan yang tersedia sekarang (Brinsden and Rainsbury, 1992).

Dengan semakin berkembang dan majunya ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran kini sebagian besar penyebab infertilitas telah dapat diatasi dengan pemberian obat ataupun operasi. Walaupun demikian sebagian lagi dari penanganan infertilitas harus ditangani dengan teknik rekayasa reproduksi atau yang dikenal teknik reproduksi bantuan (TRB) mulai dari inseminasi buatan, pembuahan buatan tandur alih gamet intra tuba (TAGIT), tandur alih zigot intratuba (TAZIT), tandur alih pronuklei intra tuba (TAPIT), fertilisasi in vitro (FIV), suntik spermatozoa intrasitoplasma (SSIS) atau dengan rekayasa reproduksi yang baru yaitu *kloning* (Speroff et al., 2006).

Bagi pasutri yang sulit mendapatkan anak, maka teknik fertilisasi in vitro (FIV) atau bayi tabung telah memberikan harapan yang sangat besar untuk mendapatkan keturunan. Bayi pertama yang lahir menggunakan teknik bayi tabung pertama sekali dilaporkan oleh Steptoe dan Edward pada tahun 1976 dan 1978. Sejak itulah akhirnya

teknik bayi tabung berkembang dengan sangat pesat dan jutaan kehamilan telah berhasil diperoleh (Brinsden and Rainsbury, 1992).

Keberhasilan pengobatan dengan fertilisasi in vitro sangat dipengaruhi oleh berbagai keadaan organ reproduksi pasutri, karakteristik individu dan proses fertilisasi itu sendiri yang sangat kompleks. Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi keberhasilan kehamilan dengan fertilisasi in vitro (bayi tabung). Pada pusat-pusat pelayanan fertilisasi in vitro di di pusat pelayanan bayi tabung manapun di dunia didapatkan angka keberhasilan fertilisasi in vitro berkisar antar 20%-40 % (Cohen et al., 2005). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan di RSAB Harapan Kita didapatkan angka kehamilan sebesar 27% pada tahun 1987-2001 (Assited Reproductive Technology).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Soebijanto dkk tahun 2005 didapatkan kemungkinan kehamilan pada usia 19-26 tahun adalah sebesar 50%, dan menurun menjadi 40 % pada golongan usia 27-34 tahun serta < 30% pada golongan usia 35-39 tahun. Dari penelitian Litsen dkk tahun 2007 didapatkan usia kurang dari 35 tahun memiliki angka kehamilan antara 39%-52% dibandingkan pada usia lebih dari 35 tahun yaitu antara 24%-28%. Salah satu faktor lain yang berperan adalah jenis infertilitas yang dialami, apakah infertilitas primer maupun infertilitas sekunder. Dimana infertilitas sekunder memberikan hasil yang lebih baik pada fertilisasi in vitro (Templeton et al, 1996 dan Stolwijk et al, 2000).

Pada penelitian yang dilakukan Pandian dkk, 2005 didapatkan kehamilan spontan terjadi setelah 3 tahun mengalami infertilitas. Sehingga berdasarkan hal ini pengobatan infertilitas dengan fertilisasi in vitro sebaiknya setelah 3 tahun mengalami infertilitas.

Agar dapat memperoleh angka kehamilan yang tinggi, maka berbagai teknik-teknik baru diciptakan pada prosedur fertilisasi in vitro seperti teknik ICSI. Hal tersebut di atas dilakukan dengan tujuan untuk mendapatkan sel telur dan embrio yang berkualitas baik sehingga diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan program bayi tabung (Gosden and Yin, 2006).

Masih terbatasnya upaya penanganan infertilitas oleh BKKBN sebagai lembaga yang juga memiliki fungsi mengatur perkembangan kependudukan dan pembangunan keluarga sejahtera serta Departemen Kesehatan melalui Permenkes no 379/1990 yang menyebutkan bahwa program pelayanan bayi tabung memerlukan investasi yang mahal sehingga belum merupakan prioritas di Departemen Kesehatan serta angka keberhasilan yang rendah, dan belum adanya informasi yang memadai mengenai fertilisasi in vitro di Indonesia serta biaya yang dibutuhkan tidak sedikit maka peneliti bermaksud mengetahui faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro.

Saat ini terdapat kurang lebih tujuh RS yang memiliki fasilitas pelayanan kesehatan bayi tabung (fertilisasi invitro). Fasilitas bayi tabung pertama di Indonesia didirikan di RS Harapan Kita pada tahun 1985, yang kemudian berkembang pada pusat pelayanan kesehatan lainnya. Klinik Reproduksi Yasmin adalah salah satu klinik dengan fasilitas pelayanan bayi tabung pada RSUPN Cipto Mangunkusumo, yang didirikan pada tahun 1993. Dan sejak tahun tersebut klinik ini menyediakan berbagai pelayanan kesehatan untuk mengatasi masalah infertilitas. Dengan dukungan tenaga ahli yang profesional, fasilitas diagnostik yang memadai dan sebagai pusat rujukan nasional maka klinik Yasmin dianggap dapat mewakili gambaran yang ada pada klinik

fertilisasi in vitro dan data yang diinginkan untuk penelitian ini akan lebih mudah didapatkan serta data yang tersedia lengkap.

Sehingga pada akhirnya diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap perbaikan mutu kualitas pelayanan, mulai dari upaya penegakkan diagnosis, penentuan kriteria pasangan yang mengikuti fertilisasi invitro, kelengkapan catatan medis serta pengembangan teknik fertilisasi pada pusat-pusat pelayanan fertilisasi in vitro.

1.2. Rumusan Masalah

Sehubungan dengan semakin meningkatnya permasalahan infertilitas dan bertambahnya pelayanan fertilisasi in vitro di Indonesia dimana saat ini data epidemiologi yang lengkap mengenai faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas belum banyak dilaporkan. Dan saat inipun penelitian tentang keberhasilan fertilisasi in vitro di Indonesia masih sangat jarang dilakukan.

Hal lain yang sangat penting bahwa fertilisasi in vitro merupakan upaya terakhir dari rekayasa reproduksi yang dapat dilakukan dalam penanganan infertilitas dan memiliki tingkat keberhasilan hanya berkisar 30-40% serta biaya yang dibutuhkan cukup mahal, maka perlu diketahui faktor-faktor yang akan berpengaruh pada keberhasilan fertilisasi in vitro dengan mempertimbangkan faktor waktu terjadinya kehamilan. Dari uraian diatas penelitian tentang faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas menjadi menarik dan penting untuk dilakukan, karena itu dipandang penting untuk melakukan penelitian mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro khususnya di klinik bayi tabung Yasmin, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo.

1.3. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan perumusan masalah diatas maka pertanyaan penelitian yang diajukan adalah faktor-faktor apa saja yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum:

Tujuan utama penelitian ini adalah mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan (riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya infertil, lamanya perkawinan, usia isteri, cadangan sel telur, obesitas, riwayat endometriosis, kebiasaan merokok pada isteri, infertilitas suami dan teknik ICSI) kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro.

1.4.2. Tujuan khusus :

1. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya riwayat kehamilan sebelumnya
2. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut lamanya infertilitas
3. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut lamanya perkawinan
4. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut usia isteri
5. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut jumlah cadangan sel telur

6. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya obesitas pada isteri
7. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan faktor pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya endometriosis
8. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya kebiasaan merokok pada isteri
9. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya masalah infertilitas pada suami
10. Mengetahui perbedaan keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro menurut ada tidaknya penggunaan teknik ICSI
11. Mengetahui faktor-faktor apa saja yang berpengaruh terhadap keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro pada saat seluruh variabel yang diamati dikontrol.

1.5. Manfaat penelitian

1. Bagi Peneliti

Menambah ilmu dan wawasan serta pengalaman dalam melakukan penelitian khususnya tentang faktor-faktor yang mempengaruhi pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro.

2. Bagi Pihak Pemberi Pelayanan Reproduksi Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan evaluasi dan bermanfaat untuk meningkatkan kualitas dan efektifitas fertilisasi *in vitro* sebagai salah satu upaya penanganan masalah infertilitas di Indonesia.

3. Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai salah satu penelitian awal untuk penelitian-penelitian selanjutnya untuk kemajuan ilmu pengetahuan dibidang fertilisasi *in vitro* di Indonesia.

1.6. Ruang Lingkup Penelitian

Penelitian ini adalah salah satu penelitian di bidang kesehatan masyarakat yang hasilnya nanti diharapkan dapat dipergunakan untuk memberikan masukan kepada para pemberi penyedia pelayanan kesehatan infertilitas dalam rangka peningkatan kualitas kesehatan reproduksi di Indonesia.

Penelitian ini dalam ruang lingkup penelitian epidemiologi, yaitu studi follow dimana tidak dilakukan intervensi dalam bentuk apapun. Pada penelitian ini akan dipelajari faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi *in vitro*.

Lokasi penelitian di Klinik Bayi Tabung Yasmin, Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo yang merupakan salah satu klinik infertilitas yang ada saat ini. Dipilihnya RSCM sebagai tempat penelitian karena merupakan rumah sakit pusat rujukan nasional dan juga merupakan rumah sakit pendidikan, dimana tersedia prosedur baku untuk penanganan dengan kasus infertilitas.

Unit analisis adalah pasangan infertilitas yang mendapatkan pengobatan dengan fertilisasi in vitro di klinik Bayi tabung Yasmin RSCM sejak 1 Januari 2006 sampai 30 April 2008. Periode pengamatan ini dipilih setelah dilakukan observasi kelengkapan data di unit rekam medis RSCM karena pada penelitian ini data yang akan digunakan adalah data sekunder. Adapun metodologi penelitian yang akan digunakan adalah kohort retrospektif dan generalisasi dari hasil penelitian ini hanya akan menggambarkan populasi pasangan infertilitas yang mendapatkan pengobatan di RSCM.

Disadari bahwa faktor-faktor yang mempengaruhi pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro dipengaruhi oleh berbagai faktor yang bisa berdiri sendiri ataupun saling terkait satu sama lain serta bisa terukur maupun tidak terukur. Karena keterbatasan waktu, biaya dan kemampuan maka penelitian ini hanya akan dibatasi pada beberapa faktor yang dapat digali dari data informasi data sekunder yang ada.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Reproduksi Manusia

Dalam siklus reproduksi manusia, manusia tumbuh mulai dari bayi hingga dewasa, dimana selanjutnya mencapai usia pubertas kemudian menikah dan kemudian melakukan reproduksi kembali untuk menghasilkan bayi sebagai penerus keturunan.

Siklus tersebut akan terjadi bila seluruh individu yang terlibat memiliki kemampuan untuk melakukan reproduksi atau dapat menghasilkan individu baru. Hal ini disebut sebagai fertilitas. Ada beberapa individu mengalami gangguan dalam kemampuannya untuk bereproduksi yang disebut sebagai infertilitas.

Proses reproduksi manusia dimulai sejak masuknya sperma ke vagina pada saat hubungan seksual. Dimana sperma tersebut akan bermigrasi melalui serviks dan kavum uteri ke tuba falopi, dimana terdapat ovum sehingga terjadilah proses fertilisasi. Setelah proses fertilisasi ini maka embrio akan berpindah dari tuba falopi menuju kavum uteri dan bernidasi di kavum uteri

Dengan kata lain pengertian dari kemampuan reproduksi seorang manusia meliputi 2 aspek yaitu potensi fertilitas dari masing-masing individu dan proses fertilisasi itu sendiri. Tentunya masing-masing aspek dipengaruhi berbagai macam faktor sehingga proses reproduksi/kehamilan itu dapat terjadi. Pada keadaan infertilitas pasangan suami istri (pasutri) tidak dapat bereproduksi secara permanen ataupun tidak permanen yang disebabkan oleh berbagai macam faktor yang mempengaruhinya. Pada masa ini permasalahan infertilitas sudah menjadi masalah kesehatan mengingat jumlah pasangan yang memiliki masalah dalam hal bereproduksi semakin meningkat dan

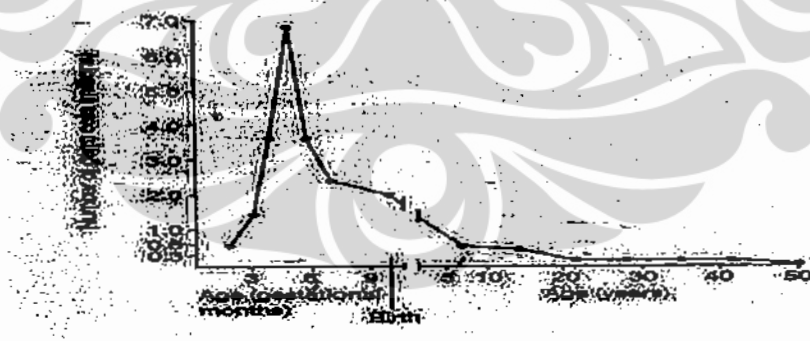
diperkirakan mencapai 2,5 juta pasutri (Jacob, 1993). Untuk menjelaskan masalah infertilitas maka perlu diketahui tentang beberapa hal seperti 1) fertilitas, 2) fertilisasi alamiah, 3) proses konsepsi alamiah, 4) proses nidasi hasil konsepsi, 5) infertilitas dan 6) fertilisasi in vitro.

2.2. Fertilitas

Fertilitas seorang perempuan dan laki-laki dimulai setelah ia memasuki masa remaja. Pada perempuan ditandai dengan datangnya haid pertama, sedangkan pada pria dimulai dengan terjadinya mimpi basah.

Kemungkinan kehamilan pada wanita setelah usia akhir 20an tahun menurun seperti terlihat pada gambar dibawah ini, sedangkan fertilitas pada pria relatif kurang dipengaruhi usia, namun umumnya terjadi penurunan setelah usia akhir empat puluhan (Soebijanto et al., 2005).

Gambar 2.1. Hubungan usia dan jumlah sel telur (sumber Keck et al, Conservative infertility Management, 2007; 11)



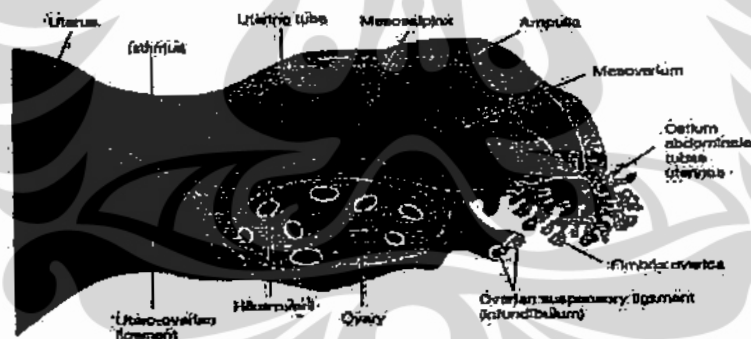
Pada pria terjadi juga perubahan-perubahan petanda kesuburan seiring dengan meningkatnya umur (Kidd, 2001). Kidd pada penelitiannya mendapatkan bahwa dengan meningkatnya umur pria didapatkan penurunan dari volume semen (air mani),

motilitas sperma dan morfologi normal sperma, tetapi tidak ditemukan penurunan konsentrasi spermatozoa. Sehingga disimpulkan fertilitas pada suami relatif kurang dipengaruhi oleh usia, namun terlihat penurunan fertilitas pada usia setelah tigapuluhan (Soebijanto et al., 2005).

2.3. Fertilisasi alamiah

Untuk setiap proses fertilisasi/kehamilan bergantung kepada keberhasilan pembuahan sel telur oleh spermatozoa yang terjadi di tuba falopi, kemudian hasil pembuahan ini akan dibawa menuju rahim setelah tiga hari proses konsepsi dan kemudian bernidasi pada dinding permukaan rahim. Kehamilan dengan hasil bayi lahir hidup dapat diharapkan terjadi pada sekitar 30% wanita (Jacob, 2002).

Gambar 2.2. Organ reproduksi Wanita (sumber Keck et al, Conservative infertility Management,2007;110)



Adapun proses fertilisasi/kehamilan tersebut dipengaruhi juga berbagai faktor berikut seperti kondisi spermatozoa, kondisi ovum, proses pembuahan ovum (konsepsi) dan proses nidasi hasil konsepsi. Dimana masing-masing komponen dipengaruhi oleh berbagai hal. Proses ini juga sangat kompleks dan sangat bergantung pada berbagai proses lainnya seperti proses ovulasi, viabilitas spermatozoa dan perjalanan sel telur dalam saluran reproduksi wanita. Dimana semua ini dipengaruhi juga oleh sistim

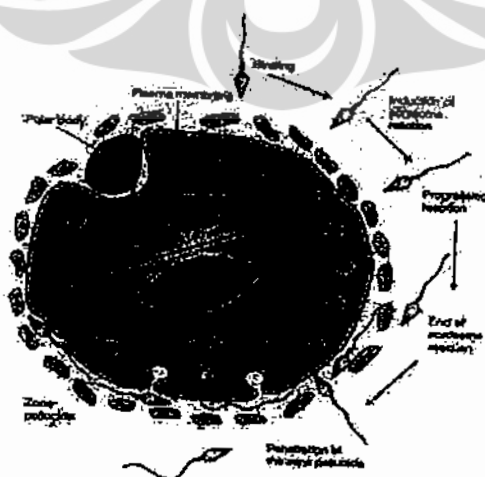
endokrin, waktu dan frekuensi hubungan seksual serta keadaan kesehatan umum setiap pasangan (Wiknjosastro, 1992).

2.4. Proses konsepsi alamiah

Proses konsepsi alamiah terjadi di tuba fallopi, dimana sel telur yang matang berjumlah 1 buah akan dibuahi oleh spermatozoa. Hanya satu spermatozoa yang telah mengalami proses kapitasi dapat menembus zona pellucida, yang kemudian dengan mekanisme tertentu zona ini tidak dapat ditembus oleh spermatozoa lainnya. Dari sini proses fertilisasi terjadi secara alamiah yang kemudian terjadilah pembelahan zigot (Wiknjosastro et al., 1992).

Siklus ovulasi umumnya antara 26-36 hari, dimana ovulasi terjadi antara 12-16 hari sebelum periode menstruasi berikutnya. Bagi wanita dengan siklus menstruasi 28 hari maka ovulasi akan terjadi pada hari ke 14 dan setelah ovulasi sel telur dapat bertahan selama 24 jam, sedangkan spermatozoa setelah ejakulasi akan bertahan sampai lebih dari 7 hari pada saluran kelamin (Wiknjosastro et al., 1992).

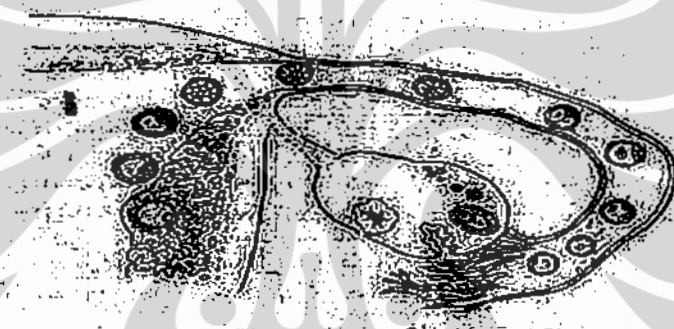
Gambar 2.3. Proses fertilisasi (sumber Keck et al, Conservative infertility Management, 2007;24)



2.5. Proses Nidasi Hasil Konsepsi

Setelah proses fertilisasi zygot tersebut terus membelah dan sampai pada kavum uteri pada saat stadium blastula. Blastula ini kemudian akan berkembang menjadi trofoblas yang mempunyai kemampuan menghancurkan dan mencairkan jaringan serta menemukan endometrium. Hal ini yang disebut sebagai proses nidasi. Umumnya nidasi terjadi di dinding depan atau belakang uterus, dekat fundus uteri. Jika nidasi ini terjadi maka barulah dinyatakan adanya kehamilan (Wiknjosastro et al., 1992).

Gambar 2.4. Proses Nidasi (sumber : Buku ilmu Kebidanan Wiknjosastro et al; 1992; 60)



2.6. Infertilitas

Infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan pasangan suami istri untuk menghasilkan kehamilan dan kelahiran bayi hidup setelah melakukan hubungan seksual secara teratur dalam waktu satu tahun tanpa menggunakan alat kontrasepsi (Keck, Tempfer, Hugues, 2007). Ketidakmampuan istri menjadi hamil dapat disebabkan oleh gangguan sistem reproduksi istri atau suami atau keduanya (Jacoeb, 1993).

Jenis-jenis infertilitas yaitu (Jacoeb, 1993) :

- a. infertilitas primer

adalah infertilitas yang terjadi pada pasutri yang telah berhubungan seksual secara teratur selama 1 tahun tanpa menghasilkan kehamilan .

b. Infertilitas sekunder adalah infertilitas yang terjadi pada pasutri yang pernah mengalami kehamilan tetapi gagal untuk hamil kembali setelah berhubungan seksual secara teratur selama 1 tahun

c. Infertilitas idiopatik

Adalah bentuk infertilitas yang setelah pemeriksaan lengkap kedua pasangan dinyatakan normal dan ditangani selama 2 tahun tetapi tidak juga menghasilkan kehamilan.

Dari data yang ada diketahui penyebab infertilitas sebesar 61% berasal dari faktor istri sedangkan sebanyak 36% berasal dari faktor suami. Adapun penyebab infertilitas faktor istri adalah kelainan tuba (15%), gangguan ovulasi (21%), endometriosis (8%) kelainan organ reproduksi lainnya (8%), faktor psikis (8%) dan 15% sebabnya tidak diketahui (Excellence, 2004).

Pemeriksaan infertilitas harus dilakukan secara bersamaan pada suami dan istri karena pasangan suami istri harus dianggap sebagai satu kesatuan biologis. Umumnya pemeriksaan dilakukan pada pasangan yang sudah berupaya untuk hamil dalam satu tahun atau lebih menjalani pernikahannya. Meskipun demikian tidak jarang pemeriksaan ini dikerjakan lebih awal misalnya pada pasangan yang baru menikah pada usia yang lebih tua (lebih dari 35 tahun) atau keadaan tertentu yang telah dikeluhkan sebelumnya misalnya amenorea dan disfungsi seksual (Forti and Krausz, 1998).

Evaluasi pasangan infertil harus dilakukan dengan prosedur dan tahapan yang baik, dengan cara terbaru dan mempunyai nilai diagnostik yang tinggi, sehingga dapat

dibuat suatu prosedur pengobatan yang tepat. Hal ini perlu dilakukan agar tidak menimbulkan kerugian pada pasien dari segi waktu, biaya, kondisi psikologi maupun peluang untuk hamil (Jacoeb, 1993).

Sebagaimana layaknya pasien lainnya pemeriksaan pada kasus infertilitas juga meliputi anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang.

2.6.1. Penegakkan diagnosis pada pasangan Infertilitas

2.6.1.1. Anamnesis

Pada anamnesis perlu digali mengenai masalah kehamilan sebelumnya, penggunaan kontrasepsi, masalah PMS dan lainnya. Perlu juga diketahui masalah infertilitas yang timbul apakah merupakan infertilitas primer atau infertilitas sekunder. Karena seringkali pada pasien dengan infertilitas sekunder sering terlambat berobat dan jarang menyelesaikan pengobatannya (Excellence, 2004).

Anamnesis tentang riwayat obstetrik juga harus diteliti, dicatat jumlah kehamilan dan hasilnya, waktu untuk setiap kehamilan, komplikasi kehamilan atau persalinan serta lama menyusui. Risiko oklusi tuba dan adhesi intra uterin mungkin berkaitan dengan komplikasi pasca abortus dan pasca partus. Perlu juga digali riwayat keputihan dan riwayat haid, terutama yang berhubungan dengan siklus haid, lama haid dan ada tidaknya nyeri haid. Hal lain yang perlu diketahui adalah riwayat hubungan seksual, baik teknik maupun frekuensi. Adanya riwayat operasi sebelumnya terutama operasi pada rongga peritoneum dan pelvis dan riwayat medikamentosa tertentu perlu juga diketahui. Adanya infeksi kronik seperti penyakit TB dan DM perlu dicatat saat anamnesis termasuk beberapa kebiasaan seperti merokok, minum minuman beralkohol, lingkungan dan pekerjaan tertentu (Forti and Krausz, 1998).

2.6.1.2. Pemeriksaan fisik

Secara umum TB dan BB diukur untuk menentukan Indeks masa tubuh, karena BB lebih atau kurang dapat mempengaruhi ovulasi. Pemeriksaan fisik umum dari wanita harus dapat menyingkirkan setiap kelainan yang pada organ reproduksi dan menyingkirkan kontraindikasi kehamilan (Forti and Krausz, 1998).

2.6.1.3. Pemeriksaan penunjang

Beberapa pemeriksaan penunjang harus dikerjakan tergantung dari hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik sebelumnya, pemeriksaan laboratorium darah dan urin rutin guna menyingkirkan kemungkinan penyakit sistemik seperti anemia, TB, DM, kelainan hati dan kelainan ginjal (Excellence, 2004).

Pemeriksaan utama lainnya adalah pemeriksaan profil hormonal untuk menilai fungsi aksis hipotalamus hipofisis ovarium kaitannya dengan fungsi ovulasi. Pada umumnya diperiksa hormon FSH, LH, E2, P, PRL dan T4. Kegagalan ovulasi dapat berupa hiperprolaktinemia, hipogonadotropin - hipogonadisme, hipergonadotropinhipogonadisme, anovulasinormogonadotropin (Forti and Krausz, 1998).

Lebih lanjut dilakukan pemeriksaan faktor uterus, tuba, dan peritoneum seperti USG, HSG, endoskopi baik untuk diagnostik maupun terapi. Bila dibutuhkan dapat ditambahkan pemeriksaan biopsi endometrium dan imunologi (Forti and Krausz, 1998).

2.6.2. Penyebab infertilitas

Untuk mengetahui bagaimana penanganan dalam hal infertilitas maka perlu kita ketahui dahulu penyebabnya. Pada dasarnya penyebab infertilitas juga meliputi dua aspek yaitu fertilitas dari masing-masing individu yang tentunya dipengaruhi berbagai faktor mulai dari faktor lingkungan, pekerjaan, faktor individu, sampai dengan faktor

organ reproduksi serta proses dari fertilisasi itu sendiri sehingga menghasilkan kehamilan (Excellence, 2004).

Faktor penyebab infertilitas dari sisi fertilitas individu dapat meliputi mulai dari karakteristik individu baik suami dan isteri yaitu umur terutama umur isteri, lama menikah, riwayat kehamilan sebelumnya, faktor psikologis, kebiasaan merokok dan minum alkohol, keadaan lingkungan, pekerjaan serta indeks masa tubuh sedangkan faktor penyebab dari proses fertilisasi meliputi karakteristik organ reproduksi seperti gangguan ovulasi, oklusi tuba, cadangan sel telur kelainan serta kualitas sperma pada suami (Excellence, 2004).

Sekitar 15% pasangan memiliki > 1 faktor penyebab infertilitas dan seringkali walaupun telah dilakukan pemeriksaan menyeluruh, masih terdapat 25% pasangan yang tidak diketahui penyebab infertilitasnya, kasus ini digolongkan pada *unexplained infertility* (Keck, Tempfer, Hugues, 2007).

Diantara semua faktor tersebut hanya beberapa yang dapat diukur dan cukup mempunyai peranan penting. Penyebab kasus infertilitas secara keseluruhan dapat dilihat ada tabel 2.1.

Tabel 2.1. Penyebab infertilitas (sumber (Keck, Tempfer, Hugues, 2007), *Conservative Infertility Management*, 2007;2)

Category	Cumulative Pregnancy Rates after				
	MFR	6mo	12 mo	24 mo	60 mo
Superfertility	60	100	-	-	-
Normal fertility	20	74	93	100	-
Moderate subfertility	5	26	46	71	95
Severe subfertility	1	6	11	21	45
Infertility	0	0	0	0	0

2.6.3. Pengobatan Infertilitas

Penanganan penderita infertilitas umumnya sangat tergantung pada penyebab infertilitas itu sendiri. Oleh karena itu penilaian awal sangat menentukan tindakan yang akan diambil. Setiap kelainan yang dijumpai pada saat pemeriksaan harus diobati seperti pada tabel 2.2. dibawah ini.

Tabel 2.2. Pengobatan infertilitas (dari berbagai literatur)

Suami	Infertilitas	Pengobatan
	Infertilitas	Aspirasi atau eksisi
	Infertilitas	Ligasi
	Infertilitas	Dihindari
	Infertilitas	Dihindari
	Infertilitas	Operasi pintas
Isteri	Infertilitas	FSH/HCG
	Infertilitas	Tuberkulostatika
	Infertilitas	Operasi; koagulasi listrik/laser, progesteron, danazol, medroksi progesteron asetat, antiprogesterin
	Infertilitas	Operasi konservatif
	Infertilitas	Hiosin; Amil-nitrit
	Infertilitas	Operasi rekonstruksi; FIV
Keduanya	Infertilitas	Pemicuan ovulasi
	Infertilitas	TAGIT, FIV, inseminasi intraperitoneal langsung

Pengobatan pasangan dengan masalah infertilitas haruslah dicari penyebabnya terlebih dahulu, pilihan fertilisasi in vitro merupakan pilihan terakhir setelah seluruh kemungkinan penyebab telah diatasi (Jacoeb, 1993).

2.7. Fertilisasi in vitro

Fertilisasi in vitro (FIV) merupakan suatu proses pembiakan (kultur) dilaboratorium dari hasil inseminasi spermatozoa ke sel ovum yang diambil dengan cara aspirasi langsung dari folikel matang yang ada di ovarium sehingga membentuk embrio yang kemudian akan di tandur alihkan kedalam rahim (uterus) melalui serviks atau trans servikal. Dasar kerja FIV cukup sederhana yaitu tuba falopi sebagai tempat

bertemuinya ovum dan spermatozoa yang tidak normal digantikan secara buatan pada kondisi laboratorium dengan pengawasan yang ketat sampai terjadinya pembuahan dan perkembangan awal embrio. Proses pembuahan ini dilakukan di cawan biakan dibantu mikroskop khusus. Sel telur yang sudah dibuahi (zigot) dibiarkan 2-3 hari didalam inkubator agar membelah diri menjadi 4-8 sel (embrio).

Setelah itu embrio dimasukkan dan dinidasikan ke dalam uterus dan proses perkembangan embrio diharapkan dapat berlangsung seperti kehamilan biasa. Istilah bayi tabung sebetulnya tidak terlalu tepat karena bayi yang dilahirkan tidak selamanya berada dalam tabung (Jacoeb, 2002).

Saluran telur sebagai tempat terjadinya pembuahan sangat berperan dalam keberhasilan pembuahan. Fungsi saluran telur adalah :

1. Mengumpulkan sel telur ketika dilepaskan dari ovarium pada masa sekitar pertengahan siklus haid
2. Mengangkut spermatozoa dari rahim menuju ujung luar saluran telur tempat spermatozoa bertemu dengan sel telur dan terjadi pembuahan
3. Menyediakan bahan makanan (nutrisi) dan mengangkut embrio dalam perkembangan dini dari saluran telur ke rongga rahim

Alasan utama dari FIV adalah untuk mengambil alih fungsi normal saluran telur dengan cara memintaskan kerusakan atau sumbatan pada saluran telur yang telah mengakibatkan fungsi saluran telur itu terganggu sehingga menyebabkan kegagalan kehamilan alami. Dengan mempertemukan spermatozoa dan sel telur di luar tubuh dan kemudian dilanjutkan dengan mentandur alihkan embrio hasil pembuahannya ke rahim maka masalah tersebut dapat diatasi.

Dengan mempertimbangkan berbagai masalah dan kendala yang dihadapi oleh pasangan infertilitas maka pengobatan dengan fertilisasi in vitro merupakan pilihan yang tepat pada kasus-kasus oligospermia berat, oklusi tuba bilateral dan infertilitas yang idiopatik (tidak diketahui penyebabnya), hal ini didukung oleh penelitian yang menyatakan melakukan fertilisasi in vitro secepatnya lebih efektif daripada menunggu konsepsi secara spontan. Pada penelitian yang dilakukan di Canada maka terjadi peningkatan kelahiran hidup 21 kali pada pasangan yang melakukan fertilisasi in vitro (Voorhis, 2006).

2.7.1. Prosedur FIV

Perlu diingat bahwa FIV merupakan salah satu teknik rekayasa reproduksi berteknologi tinggi. Oleh karena itu cara tersebut hanya dilakukan pada pasutri yang tidak berhasil ditolong dengan penanganan infertilitas biasa.

Prosedur dalam program FIV terdiri atas beberapa tahap yang meliputi 1) persiapan, 2) stimulasi ovarium, 3) pengambilan sel telur, 4) pengambilan sperma, 5) inseminasi, 6) kultur embrio, dan 7) transfer embrio.

2.7.1.1. Persiapan pasien

Sebelum mengikuti program FIV pasangan suami istri harus memenuhi kriteria / indikasi yaitu (Brinsden, Rainsbury, 1992):

1. Infertilitas disebabkan oleh faktor pria yang tidak dapat dikoreksi dengan tindakan operatif / medikamentosa atau tidak dapat diatasi dengan tindakan inseminasi intra uterin
2. Infertilitas disebabkan oleh faktor tuba yang tidak dapat dikoreksi atau setelah dilakukan operasi rekonstruksi dalam waktu 1 tahun tidak terjadi kehamilan

3. Infertilitas disebabkan oleh endometriosis yang tidak dapat dikoreksi atau setelah dikoreksi dengan tindakan operasi dilanjutkan inseminasi intra uterin tetapi tidak terjadi kehamilan
4. Infertilitas yang tidak terjelaskan dalam waktu 3 tahun dan tindakan medikamentosa maupun inseminasi intra uterin tidak menghasilkan kehamilan
5. Kegagalan fungsi ovarium karena proses kanker dimana sebelumnya sel telur atau embrio telah dibekukan
6. Adanya penyakit yang diturunkan secara genetik (*single gene disease*)

Dilakukan pemeriksaan hormonal pada hari ke-3 haid (FSH dan E2) untuk menentukan respons terhadap stimulasi ovarium yang berhubungan dengan keberhasilan program FIV. Nilai FSH > 12 mIU / ml dan E2 > 80 pg / ml mencerminkan respons yang buruk terhadap stimulasi ovarium dan terjadinya kehamilan (Brinsden, Rainsbury, 1992).

Analisis sperma dilakukan untuk merencanakan tindakan fertilisasi yang akan dilakukan apakah secara konvensional atau dengan menggunakan teknik *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) (Jacob, 2002).

2.7.1.2. Stimulasi ovarium

Sejak ditemukannya preparat gonadotropin pada tahun 1980-an maka tindakan stimulasi ovarium banyak menggunakan obat golongan ini dengan harapan dapat menghasilkan sel telur yang lebih banyak dibandingkan dengan siklus natural. Untuk mencegah lonjakan LH yang prematur diberikan juga GnRH agonis atau GnRH antagonis. Meta analisis antara tahun 1985-1999 membuktikan bahwa preparat rekombinan FSH memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan hMG (Meldrum, 2006).

Saat ini banyak metoda yang digunakan dalam stimulasi ovarium yang dapat digunakan pada kondisi yang berbeda-beda. Siklus natural pada program FIV memberikan *embryo transfer rate* sebesar 45.5%, *ongoing pregnancy rate* sebesar 7.2%, dan *cycle cancellation rate* sebesar 29%. Efek samping *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) dan kehamilan ganda lebih rendah pada siklus natural (Excellence, 2004).

Protokol yang terbanyak digunakan dalam stimulasi ovarium saat ini adalah *long protocol* di mana dilakukan penekanan terhadap fungsi hipofisis dan ovarium sejak fase midluteal sampai kadar estradiol < 50 pg/ml. Setelah tercapai kondisi tersebut baru dilakukan stimulasi dengan menggunakan gonadotropin. Dosis gonadotropin yang digunakan amat tergantung pada usia pasien, berat badan, nilai FSH, dan jumlah folikel antral.

Protokol lain yang digunakan dalam stimulasi ovarium adalah *short protocol* dimana pemberian GnRH agonist dilakukan pada hari ke-2 haid bersamaan dengan pemberian gonadotropin. Dibandingkan dengan *long protocol*, metoda ini memiliki angka kehamilan yang lebih rendah (Meldrum, 2006).

Selama proses stimulasi ovarium dilakukan tindakan monitoring untuk memantau jumlah dan pertumbuhan folikel melalui ultrasonografi serta pemeriksaan hormon estradiol. Pengaturan dosis obat, kegagalan stimulasi, penentuan waktu *oocyte retrieval* sangat tergantung dari monitoring ini. Untuk maturasi oosit 34-36 jam sebelum dilakukan *oocyte retrieval* dilakukan penyuntikan hCG rekombinan atau dari urin.

Gambar 2.5. teknik Fertilitasi in vitro (sumber; Voorhis et al; In vitro fertilization; NJEM;356;4 p 381)



2.7.1.3. Pengambilan sel telur (*Oocyte retrieval*)

Tindakan pengambilan sel telur dilakukan bila telah dijumpai minimal 3 buah folikel berdiameter 20 mm. Tindakan ini dapat dilakukan secara transvaginal dengan panduan ultrasonografi. Untuk menghilangkan rasa nyeri selama tindakan dapat dilakukan pemberian anestesia atau hanya analgesia saja. *Studi Randomized Control Trial* (RCT) membuktikan bahwa tindakan pengambilan sel telur yang dilakukan dengan anestesia akan mendapatkan jumlah oosit yang lebih banyak dibandingkan dengan analgesia saja, tetapi tidak ada perbedaan dalam kejadian kehamilan. Sedangkan tindakan *flushing* yang dilakukan selama pengambilan sel telur dapat meningkatkan rasa nyeri dan waktu yang diperlukan karena itu tindakan ini hanya direkomendasikan pada pasien yang memiliki jumlah oosit ≤ 3 (Excellence, 2004).

2.7.1.4. Pengambilan sperma

Pada kasus dimana sperma tidak bisa didapatkan dari ejakulasi, maka pengambilan sperma akan dilakukan melalui epididimis atau testis. Biasanya hal ini dilakukan pada kondisi azoospermia (baik obstruksi maupun non obstruksi), disfungsi ereksi atau kegagalan ejakulasi. Berbagai tindakan operatif dalam pengambilan sperma antara lain:

- *Percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA)*
- *Testicular sperm aspiration (TESA)*
- *Testicular sperm extraction (TESE)*
- *Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA)*

2.7.1.5. Inseminasi

Pada pasangan dengan jumlah spermatozoa suami normal umumnya pembuahan dilakukan dengan cara inseminasi ke dalam cawan biakan. Hanya 1/10 dari 1000 spermatozoa yang dibutuhkan untuk membuahi sel telur (Jacoeb, 2000).

Pada keadaan tertentu dinding sel telur sukar ditembus permatozoa sehingga sel telur tidak dapat dibuahi. Sehingga perlu dibantu dengan cara menyuntikkan langsung spermatozoa ke dalam kantung cairan telur (sitoplasma). Cara ini dikenal dengan nama teknik ICSI. Tindakan ini menjadi pilihan pada pasangan dengan suami tanpa spermatozoa (azoospermia) ataupun memiliki spermatozoa yang sangat sedikit (oligospermia) (Jacoeb, 2000).

2.7.1.6 Kultur embrio dan transfer embrio

Setelah dilakukan inseminasi maka tindakan selanjutnya adalah melakukan observasi untuk memastikan apakah terjadi fertilisasi atau tidak. Kemudian setiap 24 jam dilakukan penilaian pembelahan sel pada embrio. Waktu yang tepat dan stadium embrio yang harus ditransfer sampai saat ini masih menjadi perdebatan. Beberapa

penelitian menyebutkan bahwa transfer embrio yang dilakukan pada hari ke-3 akan memberikan kehamilan yang lebih baik dibandingkan hari ke-2. Hal yang sama akan terjadi bila transfer embrio dilakukan pada stadium *blastocyst* (hari ke-5).

Walaupun Cochrane review belum menyatakan bahwa *blastocyst* transfer akan menghasilkan kehamilan yang lebih baik (OR 0,86, 95% CI 0,57-1,29) (Sallam, 2005, Oatway et al., 2005).

Saat ini banyak dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengembangkan teknik transfer embrio sehingga diharapkan dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya kehamilan. Beberapa teknik yang sering digunakan antara lain adalah pembersihan serviks, pengisian kandung kencing, penggunaan *soft catheter*, *dummy transfer*, dilatasi serviks atau *ultrasound guided embryo transfer* (Buckett, 2006). Keberhasilan kehamilan akan dinilai 2 minggu pasca transfer embrio.

2.7.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro

2.7.2.1. Umur

Kesuburan wanita sangat dipengaruhi oleh umurnya dan relatif terjadi pada kurun waktu yang singkat. Meskipun kesuburan suami juga dipengaruhi oleh umurnya tetapi kurun waktu untuk proses tersebut masih cukup panjang (Soebijanto, Rusdianto, Affandi, 2005).

Kemungkinan kehamilan pada usia 19-26 tahun sebesar 50% bila hubungan seksual dilakukan pada 2 hari sebelum ovulasi, dan kemungkinan ini menurun menjadi 40 % pada golongan usia 27-34 tahun serta < 30% pada golongan usia 35-39 tahun (Soebijanto et al., 2005).

Pada kehamilan 20 minggu seorang janin wanita mempunyai 7 juta oosit. Saat dilahirkan jumlah oosit tersebut hanya tinggal 1 juta dan ketika usia remaja hanya

250.000 - 300.000. Pada usia 20 – 30 tahun jumlah oosit antara 100.000 - 200.000, selanjutnya jumlah oosit terus menurun pada usia 35 tahun hanya ditemukan 10.000 oosit (Wiknjastro, 1992, Soebijanto et al., 2005). Penurunan terus berlanjut dan pada usia 40 tahun hanya ditemukan sekitar 1000-2000 oosit, sedangkan pada masa perimenopause (>45 tahun) oosit hanya tinggal beberapa puluh saja.

Data dari penelitian menunjukkan bahwa dari semua parameter kesuburan suami tidak ada yang menurun sebelum pada usia 45-60 tahun. Sehingga umur suami pengaruhnya kecil pada kesuburan pasangan. Sebaliknya pengaruh umur isteri sangat berpengaruh pada kesuburan, dimana terdapat 3 teori yang menjadi dasar hal ini yaitu menurunnya jumlah cadangan sel telur, angka kejadian mutasi sel telur dan kepekaan ovarium terhadap rangsangan gonadotropin. Pada tahun 2001 di AS angka kelahiran hidup per transfer embrio pada program fertilisasi in vitro-embrio transfer (FIV-ET) 41,1% pada umur isteri 35-37 tahun; 25,4% pada umur isteri 38-40 tahun.; 14,5% pada umur 41-42 tahun; 5,9 % pada umur 43 tahun dan 2,9 % pada umur 44 tahun atau lebih (Soebijanto, Rusdianto, Affandi, 2005).

2.7.2.2. Riwayat Kehamilan sebelumnya

Pada pasangan suami istri usia muda umumnya probabilitas untuk terjadinya konsepsi dalam satu siklus reproduksi adalah berkisar antara 20-25%. Secara alamiah 15-20% kehamilan akan berakhir dengan keguguran dimana sebanyak 50-60% terjadi akibat kelainan kromosom. Dalam setiap siklus ovulasi hanya sebanyak 30% pasangan yang fertil dapat mengalami kehamilan dan hanya 30% yang bertahan sampai kelahiran (Speroff et al., 2006).

Dari data CDC tahun 2002 didapatkan konsistensi angka kehamilan pada fertilisasi in vitro lebih tinggi pada wanita yang pernah hamil dibandingkan dengan

wanita yang belum pernah hamil. Wanita yang pernah hamil tetapi mengalami keguguran memiliki angka kehamilan sama dengan wanita dengan usia yang sama dan tidak pernah hamil sebelumnya (Voorhis et al, 2006).

Diantara wanita usia 40 tahun atau lebih muda yang telah melakukan fertilisasi *in vitro* pertama kali didapatkan angka kehamilan lebih tinggi sedikit dibandingkan dengan wanita yang telah melakukan fertilisasi *in vitro* lebih dari 1 kali atau lebih yang tidak menghasilkan kehamilan (Voorhis, et al 2006).

Sesuai hasil penelitian yang dilakukan oleh Templeton dkk, 1996 dan Stolwijk dkk tahun 2000 riwayat kehamilan sebelumnya merupakan nilai prognostik yang baik bagi keberhasilan fertilisasi *in vitro*.

2.7.2.3. Lamanya mengalami infertilitas

Lamanya mengalami infertilitas berkaitan dengan upaya terjadinya kehamilan melalui fertilisasi secara alamiah ataupun berbantuan.

Pada penelitian yang dilaksanakan Litsen dkk tahun 2007 didapatkan lamanya keadaan subfertilitas < 2 tahun memiliki angka kehamilan sebesar 46%, pada 2-3 tahun sebesar 48%, menurun pada 3- 4 tahun sebesar 45 %, pada 4-6 tahun sebesar 42% dan lebih dari 6 tahun sebesar 41%.

Pada penelitian yang dilakukan Aucky Hinting membandingkan lama infertilitas dengan angka kehamilan pada kelompok yang dirawat dengan perawatan konvensional dan kelompok yang dirawat dengan teknik reproduksi bantuan (TRB). Hasil yang didapatkan pada kelompok dengan TRB angka kumulatif kehamilan 56,8% pada lama infertilitas 1 tahun, 32 % pada lama infertilitas sama atau lebih 2 tahun, 29,9% pada 3 tahun 23,3% pada 4 tahun dan 19,7% pada 5 tahun (Hinting dkk, 2002).

2.7.2.4 Lamanya menikah

Lama menikah juga mempunyai arti prognosis pada penatalaksanaan infertilitas. Lama menikah menunjukkan petanda tingkat kesuburan berikutnya (Jacoeb, 2002).

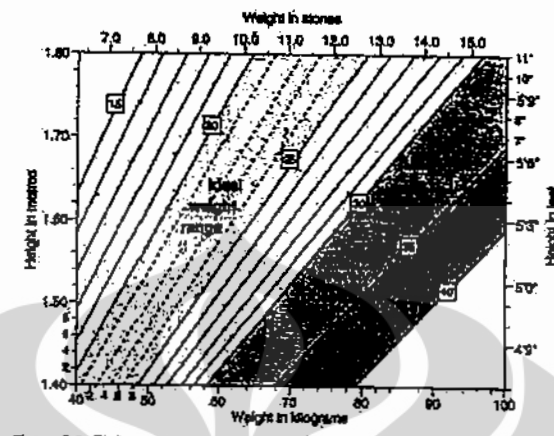
Pada populasi umum (termasuk juga populasi yang mengalami masalah infertilitas) sebanyak 84% pasangan usia subur akan mengalami kehamilan dalam 1 tahun dengan jadwal hubungan seksual yang teratur, angka ini akan meningkat menjadi 92% pada tahun kedua dan 93% pada tahun ketiga. Fertilitas dapat juga diukur dengan menghitung kemungkinan kehamilan pada setiap siklus menstruasi yang disebut sebagai fekunditas (Excellence, 2004).

Sekitar 1 dari 5 pasangan akan hamil dalam satu tahun pertama pernikahan dengan hubungan seksual yang normal dan teratur (Samsulhadi, 2005). Pada penelitian yang dilakukan di populasi yang infertil pun maka angka kehamilan kumulatif tanpa pengobatan didapatkan sebesar 27,4% setelah 1 tahun menikah (Voorhis et al, 2006).

2.7.2.5. Obesitas

Obesitas (indeks massa tubuh 25-30) atau penurunan berat badan yang drastis dapat menyebabkan dan mempengaruhi keberhasilan berbagai modalitas terapi dalam kasus infertilitas, termasuk dapat meningkatkan risiko abortus. Obesitas akan menurunkan kesuburan wanita disebabkan karena adanya peningkatan serum leptin dan serum insulin, yang secara sama-sama mengakibatkan terjadinya oligoovulasi/anovulasi dan kualitas oosit jelek yang diduga akibat kadar serum LH yang selalu tinggi. Obesitas pada pria meskipun terjadi perubahan hormonal kurang lebih sama seperti pada wanita tetapi dampaknya pada spermatogenesis tidak sejelas pada wanita (Forti and Krausz, 1998).

Gambar 2.6. Kurva BMI menurut WHO
(sumber :Balen, et al;Infertility in Practice;2003;28)



2.7.2.6. Kebiasaan merokok

Kebiasaan merokok pada wanita juga dapat menurunkan fertilitas. Rokok mempengaruhi kesuburan wanita tergantung pada dosis/jumlah rokok yang dihisap setiap harinya. Wanita perokok sedang dengan rokok kurang atau sama dengan 20 batang perhari maka kesuburan menurun tinggal 75% dibandingkan wanita bukan perokok. Kesuburan ini akan menurun terus menjadi 57% pada wanita perokok berat (Klonoff-Cohen, 2005).

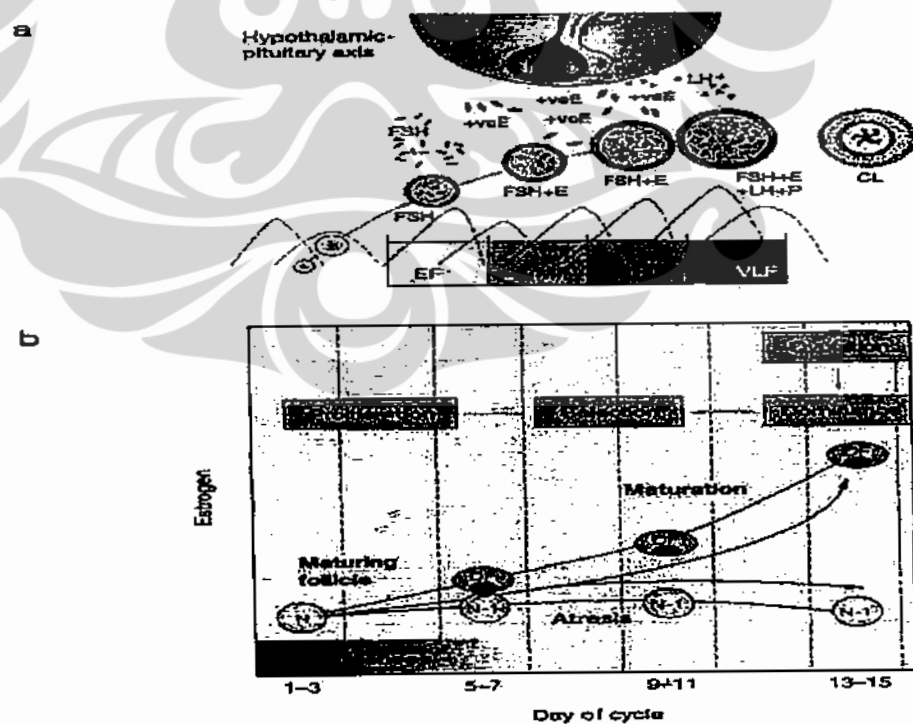
Bagaimana rokok dapat mempengaruhi kesuburan wanita hal ini diduga melalui beberapa mekanisme. Nikotin diduga menyebabkan meningkatnya amplitudo gelombang uterotuba dimana hal ini terbukti pada wanita perokok angka kejadian kehamilan ektopik lebih tinggi dibandingkan wanita bukan perokok. Hal lain melalui kadar nikotin yang ada maka rokok akan mempengaruhi proses ovulasi melalui umpan balik hipotalamus, hipofisis dan ovarium (Forti and Krausz, 1998).

2.7.2.7. Cadangan Sel telur

Kondisi sel telur sangat ditentukan oleh proses ovulasi yang terjadi. Proses ovulasi merupakan suatu siklus ovulasi yang berjalan setelah masa pubertas. Pada saat

seorang wanita memasuki usia pubertas maka terdapat kurang lebih 400.000 folikel primordial, yang kemudian pada setiap siklus ovulasi menjadi atresia sehingga mengakibatkan jumlah folikel ini terus berkurang sampai dengan masa menopause nanti. Pada setiap siklus ovulasi folikel primordial ini akan menjadi folikel de Graaf yang merupakan sel telur yang matang dan siap berovulasi. Pada ovulasi folikel yang matang dan yang mendekati permukaan ovarium pecah dan melepaskan ovum ke rongga perut dan kemudian akan ditangkap oleh fimbriae ovarium masuk kedalam tuba fallopii. Proses mulai dari pematangan folikel primordial menjadi folikel de Graaf sampai dengan sel telur siap dibuahi juga melibatkan berbagai sistem hormonal yang melibatkan korteks serebri, hipotalamus, hipofisis dan ovarium dan juga dipengaruhi oleh kelenjar tiroid, korteks adrenal dan kelenjar endokrin lainnya (Brinsden, Rainsbury, 1992).

Gambar 2.7 : Siklus ovum dan hubungan secara hormonal (sumber Keck et al, Conservative infertility Management, 2007;14)



Gangguan ovulasi ditemui pada 40% dari pasangan infertil. Diagnosis adanya gangguan ovulasi secara klinis dapat diketahui dengan tidak adanya siklus haid yang teratur. Siklus haid yang teratur dengan variasi 2 hari 95% merupakan adanya tanda ovulasi yang teratur pula. Bila didapatkan siklus haid yang tidak normal maka kemungkinan besar juga terdapat masalah dalam proses ovulasi yang berupa oligoovulasi atau anovulasi (Speroff, Glass, Kase, 1999).

2.7.2.8. Endometriosis

Pengertian dari endometriosis adalah kelainan pada organ reproduksi wanita yang ditandai dengan adanya pertumbuhan kelenjar dan stroma endometrium yang tidak normal di luar rongga rahim. Kasus endometriosis mempunyai angka kejadian sekitar 10% pada populasi umum dan sekitar 50% pada wanita infertil (Speroff, 2006).

Endometriosis dapat dijumpai pada wanita tanpa keluhan apapun dengan insidens berkisar antara 2-22% dan pada wanita dengan keluhan nyeri pelvis sebesar 40-60% serta pada wanita subfertilitas/infertilitas sebesar 20-40% (*Assited Reproductive Technology*).

Endometriosis ini mempunyai gejala klinik yang sangat bervariasi baik macam keluhannya dan gradasinya. Secara singkat hubungan endometriosis dengan infertilitas adalah (Forti and Krausz, 1998):

1. Perlekatan genitalia interna dan perubahan struktur anatomi
2. Gangguan fungsi endometrium akibat adanya endometriosis
3. Autoantibodi pada penderita endometriosis
4. Cacat imunitas pada penderita endometriosis
5. Cacat faktor implantasi

Keberhasilan fertilisasi in vitro pada penderita endometriosis telah menjadi kontroversi sejak awal konsep fertilisasi in vitro diperkenalkan. Beberapa penelitian melaporkan angka kehamilan yang sama pada wanita dengan endometriosis maupun dengan adanya penyakit lain (Jones et al. 2000). Tetapi penelitian lain menyatakan respon kehamilan yang rendah dan keberhasilan kehamilan yang rendah pada penderita endometriosis (Wardle et al. 1985).

Penelitian terakhir menunjukkan terdapat 3 kelompok data yang menghasilkan outcome fertilisasi in vitro pada penderita endometriosis. Kelompok pertama menunjukkan tidak ada pengaruh keberhasilan fertilisasi in vitro pada penderita endometriosis. Kelompok kedua menunjukkan adanya respon yang rendah, jumlah oosit yang sedikit, dan angka fertilisasi yang rendah fertilisasi in vitro yang dilakukan pada penderita endometriosis dibandingkan indikasi lainnya. Kelompok ketiga adalah kelompok dengan angka kehamilan yang rendah pada wanita dengan endometriosis (Azem et al. 1999 dan Garrido et al. 2000)

Beberapa penelitian juga memperlihatkan perbedaan derajat berat/ringanya endometriosis terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro (Pal et al. 1998). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan Aboulghar dkk tahun 2003 didapatkan penderita endometriosis derajat III dan IV yang sebelumnya dilakukan operasi kista endometriosis memiliki angka keberhasilan fertilisasi in vitro lebih tinggi.

2.7.2.9. Gangguan Infertilitas pada pria

Untuk mendapatkan spermatozoa yang berkualitas baik maka beberapa hal sangat terkait erat dengan bagaimana produksi dari spermatozoa. Fungsi reproduksi laki-laki menyangkut soal fungsi testis yang pada dasarnya dikendalikan oleh SSP

melalui proses hipotalamus-hipofisis-testis, keadaan epidimis, kelenjar seks dan berbagai hormon yang berkaitan dengan fungsi testis (Excellence, 2004).

Kelainan pada sperma berupa jumlah yang kurang (oligospermia), gerakannya lemah dan lambat (astenozoospermia) atau bentuknya yang abnormal (teratozoospermia). Dalam hubungan seksual normal kehamilan baru dapat terjadi bilamana jumlah sperma 20 juta/ml atau lebih dan bergerak aktif (Excellence, 2004).

Umumnya faktor infertilitas pada suami dapat dilihat dengan hasil analisa sperma. Faktor suami meliputi 35% dari pasangan infertilitas. Terdapat tiga tanda utama untuk menilai kualitas semen sperma yaitu konsentrasi, motilitas dan morfologi (Jacoeb, 1993).

Tabel 2.3. Penilaian kualitas spermatozoa (sumber Fertility assessment and treatment for people with the fertility problems, clinical guideline; 2004;39)

WHO Reference Values for Semen Analysis, 2000	
	Reference Values
Volume	2.0 ml or more
Ejaculation time	Within 60 minutes
pH	7.2 or more
Sperm Concentration	20 million spermatozoa per millilitre or more
Total Sperm Number	40 million per ejaculate or more
Motility	50% or more motile (grades a and b) or 25% or more with progressive motility (grade a) within 60 minutes of ejaculation
Morphology	15% or 30% ***
Vitality	75% or more live
White blood cells	Fewer than 1 million per millilitre
Grade a*	: rapid progressive motility (sperm moving swiftly, usually in a straight line)
Grade b**	: slow or sluggish progressive motility (sperm may be less linear in their progression)
***	: Currently being reassessed by the WHO, in the interim, the proportion of the normal forms accepted by laboratories in the UK is either the earlier WHO lower limit of 30% or 15% based on strict morphological criteria.

Tabel 2.4. : Definisi kualitas sperma (sumber Fertility assessment treatment for people with the fertility problems, clinical guideline; 2004;39)

Definitions Relating to Sperm Quality

Terms	Definitions
Normozoospermia	Normal ejaculate as defined by the WHO reference values
Oligozoospermia	(Sperm concentration) less than WHO reference values
Asthenozoospermia	Less than the WHO reference values for motility

Teratozoospermia	Less than the WHO reference values for morphology
Oligoastheno-teratozoospermia	Signifies disturbance after all three variables (combinations of only two prefixex may also be used)
Azoospermia	NO spermatozoa in the ejaculate
Aspermia	No ejaculate
Microzoospermia	Few sperm recovered after centrifugation

Dari data yang ada dari RS Harapan Kita pada 170 siklus fertilisasi in vitro didapatkan peluang kehamilan pada kelompok dengan perolehan sperma $\geq 500.000/\text{ml}$ adalah sebesar 30% dan pada kelompok dengan perolehan sperma $< 500.000/\text{ml}$ adalah 7%.

2.7.2.10. Teknik ICSI dan Non ICSI

Dalam hubungan seksual alamiah sperma yang diejakulasikan hanya sperma yang terdapat pada kauda epididimis distal dan vasa deferens yang kemudian dapat membuahi ovum. Sperma harus mampu menembus organ reproduksi wanita, bergerak masuk ke kavum uteri sampai ke tuba falopi, kemudian berpenetrasi dengan sel telur dan berfusi dengan oosit. Hal lain yang dialami sperma dalam organ reproduksi wanita adalah mempersiapkan diri berinteraksi dengan ovum dengan cara sperma berkapitasi, maka sperma akan terikat dengan zone pellucida dan reaksi akrosom dimulai. Sesudah reaksi akrosom lengkap dimana seluruh enzimnya telah dilepaskan maka sperma mulai melakukan penetrasi zona, kemudian berfusi, dekondensasi kromatis dan membentuk pronekleus jantan (Wiknjosastro, 1992).

Tindakan ICSI pertama kali dilakukan oleh Palermo et al tahun 1992. Penemuan tindakan ini sekaligus merupakan titik balik dalam dunia FIV terutama dalam penanganan infertilitas yang disebabkan faktor pria. Awalnya indikasi ICSI terbatas pada kasus oligozoospermia, azoospermia atau kualitas semen yang buruk. Saat ini

indikasi penggunaan ICSI telah meluas pada kegagalan FIV berulang, kegagalan fertilisasi dan faktor lainnya (Retzloff and Hornstein, 2003).

Tindakan ICSI di Eropa yang dilakukan pada tahun 1993-1994 menunjukkan bahwa keberhasilan fertilisasi bila sperma diambil dari ejakulasi mencapai 64% sedangkan bila sperma diambil dari epididimis atau testis keberhasilan fertilisasi mencapai 62.5% dan 52%. Dari seluruhnya 90% dapat dilakukan transfer embrio dan 19-22% terjadi kehamilan (Excellence, 2004).

Studi di Cornell sejak tahun 1995 dari 10.000 kasus ICSI yang dilakukan, 76% terjadi fertilisasi, 85% pasien mendapatkan embrio yang baik dan angka kehamilan mencapai 50%. Walaupun begitu luaran kehamilan pada ICSI sama baiknya dengan FIV konvensional bila dilakukan pada pria yang normozoospermia (Gosden and Yin, 2006).

Bila tindakan ICSI dilakukan pada sperma yang imatur (studi di Cornell) *clinical pregnancy rate* mencapai 69% dari 198 kasus embrio transfer sedangkan pada kasus *frozen sperm* ICSI kehamilan mencapai 57% dari 369 pasangan. Tindakan ICSI dapat juga dilakukan pada kasus kegagalan fertilisasi yang dikenal dengan sebutan *rescued ICSI* tetapi tindakan ini sudah tidak direkomendasikan lagi (Gosden and Yin, 2006).

2.8. Analisis survival

Analisis survival adalah kumpulan prosedur statistik untuk analisa data dimana variabel outcome yang diteliti adalah waktu sampai munculnya suatu kejadian (time to event). Dalam analisis survival variable waktu (time) dapat berarti waktu survival. Karena variabel ini menunjukkan waktu seseorang untuk bertahan hidup dalam periode

waktu tertentu. Waktu (time) bisa berupa tahun, bulan, minggu atau hari dari awal pengamatan terhadap subyek sampai terjadinya suatu kejadian (event). Kejadian (event) bisa berupa kematian, insiden penyakit, kekambuhan, kesembuhan, kembali bekerja, atau kejadian lain yang ingin diteliti yang mungkin terjadi pada subyek. Analisis survival adalah kumpulan prosedur statistik untuk analisa data dimana variabel outcome yang diteliti adalah waktu sampai munculnya suatu kejadian (time to event) (Kleinbaum, 1996).

2.8.1. Data sensor

Data lamanya waktu sampai kejadian (*time to event*) biasanya diperoleh dari suatu studi yang prospektif longitudinal baik bersifat observasional maupun eksperimen. Penelitian longitudinal biasanya dibatasi periode waktu observasinya sehingga dalam periode waktu penelitian tersebut akan diperoleh keterangan apakah kejadian yang ingin dilihat tersebut ada atau tidak. Ada kalanya kita sulit mengetahui berapa lama tepatnya waktu satu subyek sampai kejadian itu terjadi, dalam hal ini dapat disebut sebagai sensor. Dengan kata lain sensor terjadi ketika kita mempunyai beberapa informasi tentang survival time individu tetapi kita tidak tahu secara persis tentang *survival time* individu tersebut.

Terdapat dua macam sensor yaitu sensor kanan (*right censor*) dan sensor kiri (*left censor*) sensor kiri adalah tidak diketahuinya titik awal dengan tepat, contoh klasik adalah tidak diketahuinya kapan seseorang terinfeksi HIV/AIDS namun yang diketahui adalah waktu hasil test HIV/AIDS nya dilakukan dan kejadian kematiannya dapat didefinisikan dengan jelas. Sensor kanan adalah tidak diketahuinya kapan kejadian berlangsung setelah awal studi diketahui dengan jelas. Sensor kanan biasanya terjadi karena beberapa hal :

1. Seseorang tidak mengalami kejadian sampai studi berakhir (*studi end no event*)
2. Observasi hilang dari pengamatan lanjutan (*lost to follow up*) pada saat studi masih berjalan
3. Seseorang keluar dari studi karena kematian atau kejadian namun bukan kejadian yang diteliti, misalnya kejadian yang diteliti stroke namun subyek yang meninggal karena reaksi obat

2.8.2. Tujuan survival analisis

Analisis survival bertujuan :

1. Mengestimasi dan menginterpretasikan fungsi survivor dan atau fungsi hazard dari data survival
2. Membandingkan fungsi survivor dan atau fungsi hazard
3. Melihat hubungan atau pengaruh variabel independent terhadap *survival time*, sehingga nantinya dapat dilakukan intervensi guna memperpanjang kehidupan.

2.8.3. Istilah dan notasi

Waktu disebut sebagai waktu hidup atau *survival time* dan disimbolkan dengan huruf T_m sedangkan kejadian disebut sebagai failure, disimbolkan dengan d dan diberi kode 1 untuk kejadian dan 0 untuk sensor. Kehidupan subyek secara agregat akan membentuk suatu fungsi tersendiri dan disebut sebagai fungsi survival disimbolkan dengan $S(t)$. Komplemen dari hidup adalah mati dimana mati menjadi sinonim hazard (sesuatu yang berbahaya atau tak aman) dan fungsi dari kematian disebut sebagai fungsi hazard, disimbolkan dengan $h(t)$

Pada fungsi survival $S(t)$ kita dapat menghitung berapa peluang untuk mengalami hidup lebih lama dari waktu tertentu t dan dapat ditulis dengan $S(t) = P(T > t)$

T	S (T)
1	S (1) = P(T>1)
2	S (2) = P (T>2)

Pada perhitungan peluang tersebut dihitung peluang bersyarat yaitu lamanya waktu hidup yang diamati berikutnya bersyarat waktu hidup tertentu yang telah berhasil ditempuh. Bila kita dari komplementnya, maka akan diperoleh peluang failure atau kejadiannya. Peluang kejadian ini bisa dituangkan dalam peluang bersyarat diatas yaitu $P = P (r \leq T, t + dt | T \geq t)$

Peluang survival kumulatif bila digambarkan akan membentuk garis lengkung sigmoid dari atas ke bawah. pada kenyataannya karena waktu observasi atau pengamatan tidak dapat terus menerus maka gambar grafiknya akan membentuk garis patah-patah seperti anak tangga. Disini peluang survival kumulatif bernilai antara 0 dan 1 dan diartikan memang sebagai peluang atau probabilitas. Komplemen peluang hidup adalah peluang mati (hazard). Berkaitan dengan perhitungan diatas maka batas dari peluang bersyarat dibandingkan selisih waktu hidup yang ditempuh merupakan hazard : $h (t) = \lim ((t, = T, t + \delta t | T = 1) / \delta t)$ Dapat diartikan disini bahwa hazard dibaca sebagai rate yaitu peluang bersyarat pada periode tertentu bernilai antara 0 sampai ∞

Sebagai contoh fungsi hazard kematian pada orang yang sehat adalah garis linier mendatar horisontal, yang berarti peluang untuk mati bagi orang yang sehat adalah sama disetiap waktu. Namun peluang mati untuk pasien pasca operasi akan berfungsi garis lengkung dari atas ke bawah yaitu masa kritis yang tinggi peluang matinya namun bila telah melewati masa kritis peluang matinya akan lebih mendatar (Kelsey et al., 1996),(Kleinbaum, 1996).

2.8.4. Metode analisis survival

Secara umum metode analisis survival yang sering dipakai adalah metode tabel kehidupan (*life table*) dan metode *product limit* (Kaplan Meier)

2.8.4.1. Metode *life table*

Penggunaan metode ini dengan cara menentukan interval waktu yang dikehendaki. Syarat dan asumsi yang harus dipenuhi pada metode ini adalah saat awal pengamatan harus jelas, efek yang diteliti harus jelas dan harus berskala nominal dikotom (dianggap sebanding dengan pengukuran dengan skala kateogikal), *lost to follow up* harus independen terhadap efek. Resiko untuk terjadi efek tidak tergantung pada tahun kalender dan risiko tersebut pada interval waktu yang dipilih dianggap sama. Untuk menentukan probabilitas kesintasan dapat dilakukan dengan beberapa langkah :

1. Menghitung probabilitas yang mengalami kejadian untuk setiap interval waktu, yaitu :

$$q_i = d_i / (n_i - (1/2)w_i)$$

q_i = probabilitas meninggal pada interval i

d_i = jumlah yang meninggal pada interval i

n_i = jumlah subyek pada awal interval i

w_i = jumlah subyek yang hilang pada interval i

2. Menghitung probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$p_i = 1 - q_i \text{ dimana } p_i = \text{probabilitas survival pada interval } i$$

3. Menghitung kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$S_i = p_1 \times p_2 \times p_3, \dots$$

4. Menghitung standar error menurut Greenwoods pada kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$SE(S_i) = S \sqrt{\sum q_i/n_i - d_i(1/2)w_i}$$

2.8.4.2. Metode Kaplan Meier

Pada metode ini tidak dikelompokkan dalam interval tertentu sehingga dapat digunakan pada analisis survival dengan jumlah subyek lebih sedikit dan efek yang dihitung tepat pada saat ia terjadi dengan anggapan bahwa keadaan tersebut sebanding dengan pengukuran berskala numerik. Lama pengamatan disusun dari yang terpendek hingga terpanjang dengan catatan subyek yang tersensor diikutsertakan.

Metode Kaplan Meier atau product limit ini berdasar pada dua konsep sederhana yaitu penderita yang tersensor dihitung *at risk* nya hanya sampai pada saat ia tersensor dan peluang untuk hidup sama dengan peluang hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua dan seterusnya.

Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode *Life Table* adalah dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan waktu ketahanan hidup secara tepat bukan dibuat berdasarkan kelas interval.

Perkiraan kesintasan dapat dihitung dengan langkah-langkah :

1. Membuat daftar kapan kejadian terjadi dan menghitung jumlah subyek yang beresiko pada waktu setiap failure (kegagalan)
2. Menghitung probabilitas kejadian yang meninggal pada setiap waktu kegagalan

$q_i = d_i/n_i$, dimana i adalah waktu kegagalan

3. Menghitung probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan
 $p_i = 1 - q_i$
4. Menghitung kumulatif probabilitas ketahanan pada setiap waktu kegagalan
 $S_i = p_1, p_1-1, p_1-2, \dots$
5. Menghitung kemaknaan hubungan dua variabel dengan menggunakan uji *log rank* yaitu dengan cara membandingkan jumlah kejadian observasi dengan jumlah kejadian yang diharapkan yang mengikuti distribusi kaid kuadrat dengan derajat kebebasan (Kleinbaum, 1996)

2.8.4.3. Cox Proportional Hazard

Cox propotional hazard model sangat populer digunakan dalam analisis ketahanan hidup karena:

1. Dapat mengestimasi hazard ratio tanpa perlu diketahui $h_0(t)$ atau baseline hazard function
2. Dapat mengestimasi $h_0(t)$, $h(t,x)$ dan fungsi survivor meskipun $h_0(t)$ tidak spesifik
3. Cox model robust sehingga hasil dari cox model hampir sama dengan hasil model parametrik

Formula Cox Proportional Hazard Model $H(tX) = h_0(t) \cdot \exp(a + B_i X_i)$

Formula model cox menyatakan hazard pada waktu t adalah merupakan hasil dari 2 kuantitas. Pada bagian perama disebut baseline hazard function sedangkan pada kuantitas kedua disebut eksponensial yang dinyatakan dengan e hingga jumlah linier dari $b_i x_i$ dimana jumlah tersebut adalah p yang menerangkan variabel X .

Hal terpenting pada formula tersebut adalah perhatian terhadap asumsi proportional hazard yaitu baseline hazard adalah fungsi dari t dimana ekspresi eksponensial meliputi X tetapi tidak melibatkan t . X disini disebut dengan time independent X (X tidak tergantung waktu) dimungkinkan bahwa X juga melibatkan waktu bila ini terjadi maka X disebut time dependent variabel model ini disebut extended cox model.

Asumsi pada model cox proportional hazard adalah hazard ratio yang membandingkan dua kategori dari prediktor yang konstan pada setiap satuan waktu. Apabila asumsi ini tidak dipenuhi maka model yang dipakai disarankan regresi cox dengan time dependent covariat atau extended Cox model. Secara umum asumsi ini dapat diuji dengan membuat plot log minus log (LML) fungsi ketahanan hidup. Pada plot ini fungsi untuk setiap strata tidak boleh saling berpotongan. Uji ini dapat dilakukan dengan membuat interaksi antara variabel independent dengan waktu survival kemudian lihat signifikansinya (Cox and Oakes, 1984).

2.9. Kerangka teori

Berdasarkan berbagai literatur dan hasil penelitian yang telah diuraikan sebelumnya, maka disusunlah suatu kerangka teori mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan kehamilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas.

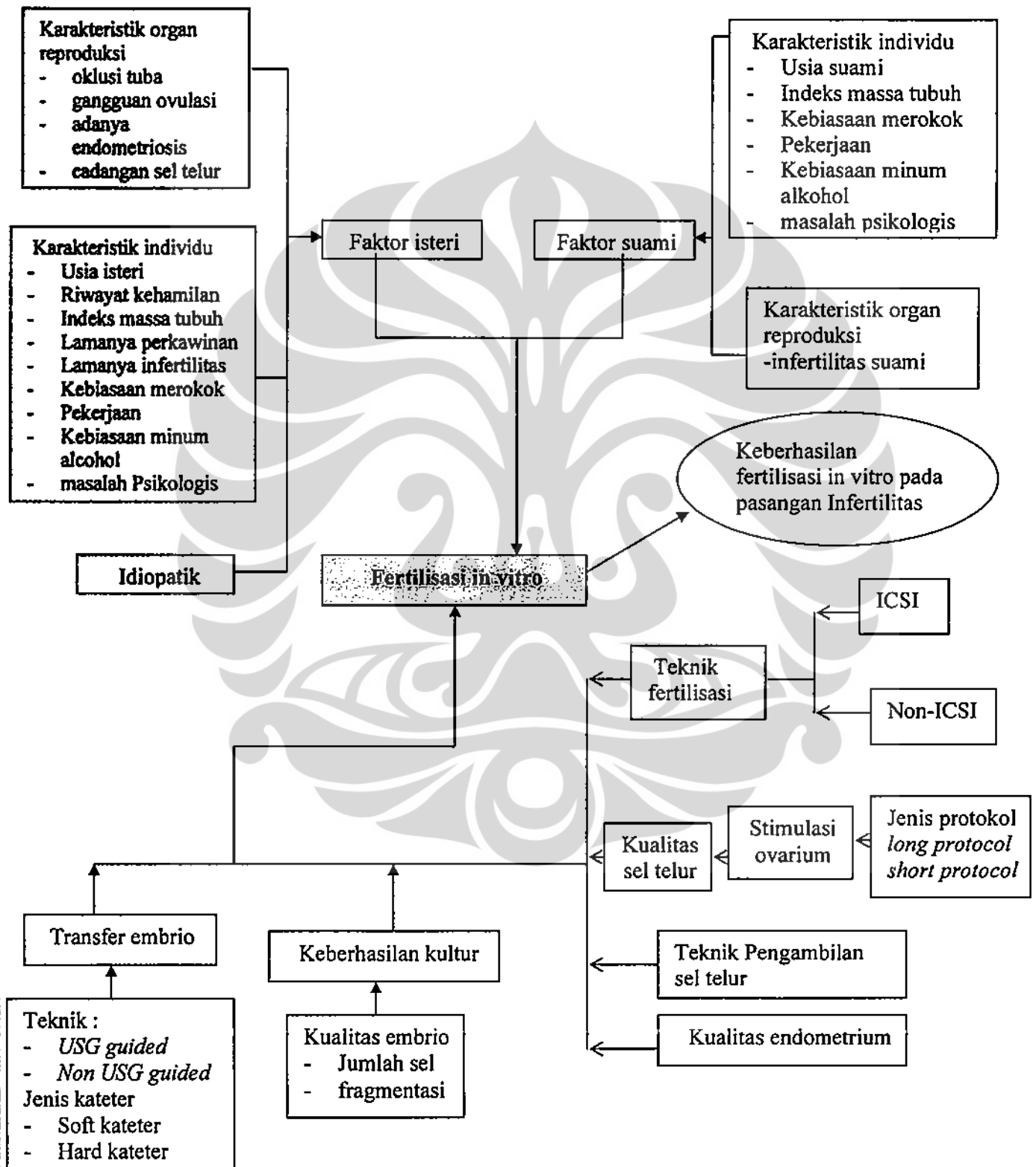
Keberhasilan kehamilan pada program fertilisasi in vitro sangat dipengaruhi oleh kondisi pasien, baik faktor suami maupun istri dan faktor teknik yang digunakan dalam program ini. Faktor suami meliputi usia, indeks massa tubuh, kebiasaan merokok dan minum minuman beralkohol serta kualitas sperma. Sedangkan faktor istri

meliputi karakteristik organ reproduksi (tuba fallopii dan endometrium), usia, riwayat kehamilan sebelumnya, indeks massa tubuh, lamanya infertilitas, kebiasaan merokok dan minum minuman beralkohol.

Prosedur dalam fertilisasi *in vitro* yang mempengaruhi kehamilan adalah teknik fertilisasi (konvensional atau ICSI), pemilihan protokol stimulasi ovarium (*long protocol* atau *short protocol*), teknik kultur embrio dan transfer embrio (terpandu USG atau tidak).

Pemilihan teknik stimulasi ovarium dan pengambilan sel telur yang tepat akan menghasilkan sel telur dengan kualitas yang baik. Bila dilakukan teknik fertilisasi dan kultur yang tepat akan didapatkan pula embrio yang baik. Teknik ICSI khusus dilakukan pada pasien dengan kualitas sperma yang tidak baik. Selanjutnya bila telah didapatkan embrio yang baik maka kehamilan sangat tergantung dari teknik transfer embrio yang baik (terpandu USG atau tidak).

Gambar 2.8. Kerangka Teori : Faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro



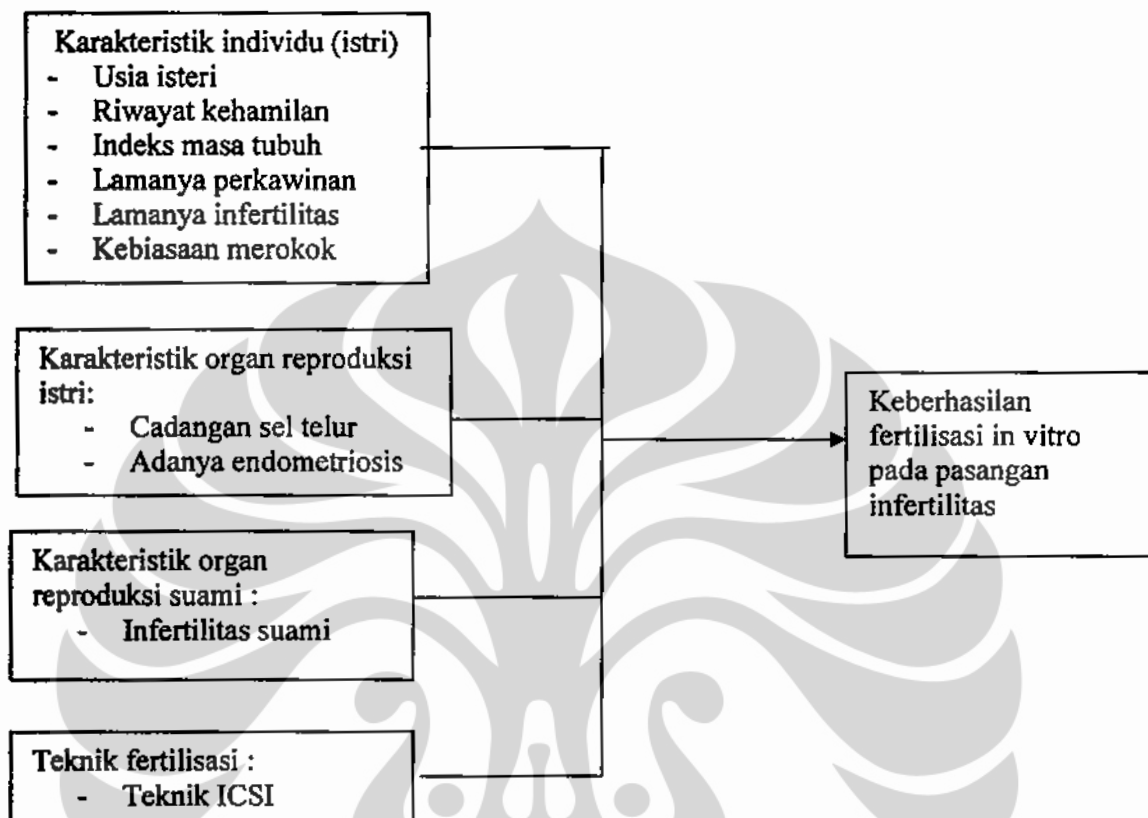
BAB III

KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL DAN HIPOTESIS

3.1. Kerangka Konsep

Pada penelitian ini akan dilakukan analisis berbagai faktor yang mempengaruhi pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro di RSCM. Kerangka konsep dikembangkan berikut berdasarkan tinjauan kepustakaan dan kerangka teori pada bab sebelumnya. Adapun yang menjadi variabel independen adalah pengaruh riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya infertilitas, usia isteri, cadangan sel telur, ada tidaknya obesitas pada isteri, ada tidaknya riwayat endometriosis, ada tidaknya kebiasaan merokok pada isteri, ada tidaknya infertilitas suami dan teknik fertilisasi in vitro (ICSI atau konvensional). Sedangkan yang termasuk variabel dependen adalah waktu sampai terjadinya kejadian kehamilan (*time until an event occurs*).

Gambar 3.1. Kerangka Konsep



Selain itu terdapat beberapa variabel yang berpengaruh terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro tidak termasuk dalam ruang lingkup penelitian yaitu pekerjaan, infertilitas idiopatik, infeksi genital, gangguan ovulasi, pengaruh alkohol, faktor psikologis dan teknik fertilisasi in vitro. Alasan tidak dimasukkan dalam penelitian ini adalah karena faktor-faktor tersebut akan sulit diperoleh datanya karena keterbatasan data yang ada pada rekam medik.

3.2.Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan riwayat kehamilan sebelumnya dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat kehamilan

1. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara pasangan dengan lamanya infertilitas kurang atau sama dengan 3 tahun berbeda dengan pasangan dengan lamanya infertilitas lebih dari 3 tahun
2. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara pasangan dengan lamanya perkawinan kurang atau sama dengan 1 tahun dibandingkan dengan pasangan dengan lamanya perkawinan lebih dari 1 tahun
3. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan usia kurang atau sama dengan 35 tahun dibandingkan dengan wanita dengan usia lebih dari 35 tahun
4. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan cadangan sel telur normal dibandingkan wanita dengan cadangan telur tidak normal
5. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan obesitas dibandingkan wanita yang tidak obesitas

6. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan endometriosis dibandingkan wanita tanpa endometriosis
7. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara wanita dengan kebiasaan merokok dibandingkan dengan wanita tanpa kebiasaan merokok
8. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara pria dengan masalah infertilitas dibandingkan pria tanpa masalah infertilitas pada suami
9. Terdapat perbedaan tingkat keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro antara teknik ICSI dibandingkan dengan teknik non-ICSI
10. Adanya pengaruh berbagai faktor (pengaruh riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya infertil, lamanya perkawinan, usia isteri, cadangan sel telur, ada tidaknya obesitas pada isteri, ada tidaknya riwayat endometriosis, ada tidaknya kebiasaan merokok pada isteri, ada tidaknya infertilitas suami dan ada tidaknya teknik ICSI yang digunakan) terhadap keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro.

3.3. Variabel dan Definisi Operasional

3.3.1. Variabel dependen

Keberhasilan kehamilan adalah kehamilan yang terjadi dan diagnosis oleh dokter ahli dan tercatat dalam rekam medis dan dinyatakan dengan

pemeriksaan biokimia yaitu pada hasil pemeriksaan darah didapatkan β hCG >10 mIU/ml.

a. Sukses/event : Kehamilan

Cara ukur : observasi catatan/rekam medis rumah sakit

Hasil ukur : failure (gagal) = tidak hamil atau hilang dari pengamatan (tidak diketahui status kehamilannya hingga akhir penelitian (=cencor)
sukses (berhasil) = hamil

Alat ukur : Formulir penelitian

Skala : nominal

b. Survival time : waktu (hari) yang dihitung sejak responden mulai pengobatan infertilitas sampai dengan akhir pengamatan.

Cara Ukur : observasi catatan/rekam medis dari rumah sakit

Alat ukur : Formulir penelitian

Skala : rasio

3.3.2. Variabel independen

1. Usia isteri adalah usia responden saat mengikuti pengobatan infertilis.

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : umur dalam tahun yang kemudian dikategorikan menjadi 2 golongan yaitu: 0= ≤ 35 tahun dan 1= > 35 tahun

Skala ukur : nominal

2. Riwayat kehamilan adalah riwayat kehamilan yang pernah menghasilkan kelahiran hidup sebelum pasangan suami istri melakukan pengobatan infertilitas

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = tidak pernah hamil
1 = pernah hamil

Skala ukur : nominal

3. Lamanya infertil : lamanya satu pasangan belum mendapatkan kehamilan mulai dari awal perkawinan (infertilitas primer) atau mulai dari kehamilan anak terakhir (infertilitas sekunder) setelah 1 tahun melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa menggunakan alat kontrasepsi

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : lamanya infertilitas dalam satuan waktu yang kemudian dibagi menjadi 2 kategori yaitu
0 = ≤ 3 tahun
1 = > 3 tahun

Skala ukur : nominal

4. Lamanya Perkawinan : lamanya perkawinan pasangan suami-istri berdasarkan surat nikah.

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : lamanya perkawinan dalam satuan waktu yang
kemudian dibagi menjadi 2 kategori yaitu

0 = ≤ 1 tahun

1 = > 1 tahun

Skala ukur : nominal

5. Indeks masa tubuh adalah perbandingan antara berat badan responden wanita (dalam kg) dengan tinggi badan kuadrat (dalam meter per segi).

Dinyatakan obesitas bila $IMT > 25 \text{ kg/m}^2$

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : indeks masa tubuh dalam satuan kg/m^2 yang
kemudian dibagi menjadi 2 kategori yaitu

0 = ≤ 25 = tidak obesitas

1 = > 25 = obesitas

Skala ukur : nominal

6. Kebiasaan merokok adalah ada/tidaknya kebiasaan merokok pada responden isteri.

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = tidak ada

1 = ada

Skala ukur : nominal

7. Cadangan sel telur adalah normal/tidaknya sel telur yang terdapat dalam indung telur responden wanita. Dapat dilihat dari pemeriksaan

ultrasonografi atau profil hormon FSH dan E2 pada haid hari ke-2. Cadangan sel telur normal didefinisikan bila nilai FSH < 10 , E2 < 75 dan jumlah folikel antral pada pemeriksaan USG > 10 folikel. Sedangkan cadangan sel telur tidak normal bila dijumpai nilai FSH > 10 atau E2 > 75 atau pada pemeriksaan USG jumlah folikel antral < 10 folikel atau bila salah satu dari ketiga indikator tersebut tidak normal.

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = tidak normal

1 = normal

Skala ukur : nominal

8. Adanya endometriosis adalah ada tidaknya penyakit endometriosis pada isteri

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = tidak ada

1 = ada

Skala ukur : nominal

9. Infertilitas suami adalah kegagalan kehamilan yang disebabkan oleh faktor sperma suami. Hal ini dapat dilihat dari jumlah, pergerakan atau bentuk dari sperma. Dikatakan suami fertil bila jumlah sperma $> 20.000.000 / \text{cc}$, pergerakan sperma $> 50\%$ dan jumlah sperma normal $> 30\%$

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = ada

1 = tidak ada

Skala ukur : nominal

10. ICSI adalah teknik pembuahan dalam fertilisasi in vitro yang dilakukan dengan cara menyuntikkan satu buah sperma ke dalam satu buah sel telur.

Cara ukur : Observasi catatan rekam medis

Alat ukur : formulir penelitian

Hasil ukur : 0 = ICSI

1 = Non ICSI

Skala ukur : nominal

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu studi follow up dengan menggunakan desain studi kohort retrospektif pada pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro pada tahun 2006- 2008 sampai dengan kehamilan atau sampai batas akhir pengamatan. Dalam melakukan analisa data metode statistik yang akan digunakan adalah analisis kesintasan. Hal ini penting untuk melihat bukan saja efeknya tetapi juga kontribusi waktu terhadap terjadinya efek/kehamilan merupakan bagian yang terpenting dalam keberhasilan fertilisasi in vitro.

Desain kohort yang dipilih dalam penelitian ini karena memiliki kelebihan dibandingkan desain studi observasional lainnya yaitu karena kesesuaiannya dalam inferensi kausal sehingga dapat memprediksi faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas.

4.2. Populasi dan Sampel

Populasi adalah keseluruhan dari unit didalam pengamatan yang akan kita lakukan (Sabri, Hastono, 2006). Populasi penelitian adalah seluruh pasangan infertilitas yang melakukan pengobatan infertilitas sampai dengan fertilisasi in vitro di RSCM mulai periode 1 Januari 2006 – 30 April 2008. Sedangkan sampel adalah sebagian dari populasi yang nilai/karakteristiknya kita ukur dan yang hanya kita pakai untuk menduga karakteristik dari populasi (Sabri, Hastono, 2006). Sehingga sampel pada penelitian ini adalah pasangan infertilitas yang mendapatkan pengobatan dan

melakukan fertilisasi in vitro di RSCM mulai periode 1 Januari 2006 – 30 April 2008, terpilih secara sampling dan memenuhi kriteri inklusi

4.3. Besar sampel

Dalam analisis faktor-faktor yang mempengaruhi, probabilitas untuk tetap bertahan selama waktu t atau lebih dapat dituliskan dengan persamaan :

$$S(t) = e^{-\lambda t}$$

Besar sampel yang diperlukan untuk menguji hipotesis beda 2 rate diturunkan dengan menggunakan rumus uji hipotesis beda proporsi dengan mengganti P dengan λ , sehingga diperoleh rumus besar sampel untuk uji hipotesis beda 2 rate (Mulyani, 2007).

Perhitungan untuk memperoleh besar sampel yang dibutuhkan dengan menggunakan rumus Gross dan Clark (1985) sehingga peneliti dapat memulai penelitian pada tanggal tertentu dan subyek dapat direkrut selama waktu penelitian berlangsung dan perekrutan subyek serta pengamatan berlangsung selama periode waktu tertentu (Ariawan, 1998).

$$N = \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2 f(\lambda)} + Z_{1-\beta} \sqrt{f(\lambda_1) + f(\lambda_2)}]^2}{[\lambda_1 - \lambda_2]^2}$$

$$f(\lambda) = \frac{\alpha^3 T}{\lambda T - 1 + e^{-\lambda T}}$$

Keterangan

$Z_{1-\alpha/2}$ = tingkat kemaknaan sebesar 5% (1.96)

$Z_{1-\beta}$ = kekuatan uji sebesar 80% (0,84)

λ = rate kehamilan

λ_1 = rate kehamilan kelompok terpajan

λ_2 = rate kehamilan kelompok tak terpajan

α = 0,05 (two tail)

$1 - \beta$ = 0,8 untuk $\beta = 0,2$

T = masa pengamatan (28 bulan)

Hasil perhitungan sampel minimal berdasarkan rumus diatas untuk beberapa variabel yang akan diteliti adalah seperti tabel dibawah ini

NO	Variabel	P1	P2	λ_1	λ_2	rata2 λ	n/kel	n total	n tot + 10%
1	Lamanya infertilitas ≤ 3 tahun	0.4	0.2	0.9	1.6	1.25	16	31	35
2	Lamanya perkawinan ≤ 1 tahun	0.4	0.2	0.9	1.6	1.25	16	31	35
3	cadangan sel telur normal	0.4	0.2	0.9	1.6	1.25	16	31	35
4	obesitas	0.4	0.2	0.9	1.6	1.25	16	31	35
5	endometriosis	0.6	0.3	0.51	1.2	0.86	11	22	24
6	kebiasaan merokok	0.9	0.45	0.11	0.8	0.46	3	5	6
7	infertilitas suami	0.6	0.3	0.51	1.2	0.86	14	27	30
8	ICSI	0.5	0.25	0.69	1.4	1.05	21	41	46
9	usia isteri < 35 tahun	0.41	0.205	0.89	1.6	1.25	36	72	80

Keterangan P1 dan P2 didapatkan dari berbagai penelitian yang dilakukan di luar Indonesia (voorhis, 2006; Samsulhadi, MOGI vol 31; Smith S, JAMA, 2003; Metwally, 2007)

Berdasarkan perhitungan jumlah sampel dari tabel diatas maka jumlah minimal sampel yang dibutuhkan adalah 72, tetapi peneliti menambahkan sebesar 10% dari total sampel penelitian dengan tujuan penyesuaian jumlah sampel bila nanti pada saat pengumpulan data didapatkan data/ jawaban yang tidak sesuai. Karena penelitian ini menggunakan data sekunder maka ada kemungkinan data/jawaban yang ada pada rekam medis tidak lengkap, atau bertentangan antara satu variabel dengan variabel lainnya serta data tidak logis. Untuk maksud tersebut maka total minimal jumlah sampel yang dibutuhkan adalah sebesar 80 sampel.

4.4. Kriteria inklusi dan eksklusi

4.4.1. Kriteria inklusi

1. Pasangan infertilitas yang mengikuti FIV pada klinik Yasmin RSCM Jakarta
2. Pasangan infertilitas yang mengikuti FIV pada kurun waktu 1 Januari 2006 – 30 April 2008
3. Pasangan suami istri yang sah secara hukum perkawinan di Indonesia

4.4.2. Kriteria eksklusi

Pasangan yang sudah memenuhi karakteristik inklusi tetapi tidak diikutsertakan oleh karena suami meninggal atau rekam medis yang tidak lengkap

4.5. Lokasi dan waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di klinik Yasmin RSCM, Jakarta, karena merupakan salah satu klinik bayi tabung yang ada di Indonesia. Diharapkan dengan adanya dukungan tenaga yang profesional dan RSCM merupakan salah satu RS pendidikan, maka diharapkan sudah ada protap baku untuk penanganan kasus infertilitas yang didukung oleh catatan rekam medis yang lengkap. Karena data yang akan digunakan adalah data sekunder maka waktu pengambilan data adalah selama 2 bulan yaitu mulai bulan Mei- Juni 2008 dirasakan cukup memadai untuk mengumpulkan sampel sejumlah 80.

4.6. Instrumen Pengumpulan Data

Karena data yang akan digunakan adalah data sekunder yang berasal dari rekam medis penderita maka diperlukan suatu alat untuk merangkum berbagai informasi yang

tersedia pada rekam medis penderita. Sehingga digunakanlah alat pengumpul data dengan menggunakan suatu formulir pengumpulan data.

4.7. Cara Pengumpulan Data

Data sekunder dari rekam medis penderita akan dimasukkan kedalam formulir pengumpulan data, sehingga akan memudahkan peneliti dalam mengumpulkan data yang dibutuhkan untuk dianalisa.

4.8. Teknik dan analisis data

4.8.1. Pengolahan Data

Data dari hasil penelitian ini berupa data kuantitatif dan data kualitatif, dimana pengolahan data akan menggunakan analisa statistik dengan memanfaatkan program komputer yang ada

a. Editing

Agar mempermudah pengolahan data setiap formulir pengumpulan data yang ada akan diperiksa oleh peneliti, diteliti kelengkapannya sehingga data yang hilang atau yang kurang dapat diperoleh kembali

b.Koding

Setelah formulir pengumpulan data diperiksa, dikoding untuk memudahkan *entry* data kedalam *software* yang akan digunakan, lalu dilakukan pembersihan data

4.8.2. Analisa Data

Setelah data benar-benar lengkap dan dapat diolah, maka seluruh data akan diikutsertakan dalam proses analisis. Data akan diolah dengan menggunakan STATA

Vr 9 dengan menggunakan pendekatan survival analysis. Pada penelitian ini akan dilakukan analisis data secara bertahap yaitu :

I. Analisa Univariat

Analisa univariat dilakukan untuk melihat distribusi tiap-tiap variabel yang digunakan dalam penelitian ini, baik variabel terikat maupun variabel bebas yaitu dengan melihat distribusi frekuensi pada setiap kelompok.

II. Analisis Bivariat

Analisis ini bertujuan untuk melihat hubungan dan besar hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat dengan menggunakan metode life table dan Kaplan Meier dengan Log rank untuk melihat uji perbedaan antar kelompok yang menyatakan bahwa dua kurva pada situasi yang sama secara statistik sama atau berbeda.

1. Metode *Life Table*

Metode ini juga dikenal dengan nama metode actuarial. Dalam metode ini probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi dihitung dengan menentukan interval waktu yang dikehendaki. Syarat dan asumsi yang harus dipenuhi pada metode ini adalah saat awal pengamatan harus jelas, efek yang diteliti jelas dan berskala nominal dikotom (dianggap sebanding dengan pengukuran skala kateogikal), *lost to follow up* harus independen terhadap efek. Resiko untuk terjadi efek tidak tergantung pada tahun kalender dan risiko tersebut pada interval waktu yang dipilih dianggap sama. Asumsi yang berlaku pada metode ini adalah subyek yang hilang pada pertengahan interval dan probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi pada satu periode tidak bergantung pada probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi pada periode lainnya. Untuk menentukan probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi dapat dilakukan dengan beberapa langkah :

1. Menghitung probabilitas yang mengalami kejadian untuk setiap interval waktu, yaitu :

$$q_i = d_i / (n_i - (1/2)w_i)$$

q_i = probabilitas meninggal pada interval i

d_i = jumlah yang meninggal pada interval i

n_i = Jumlah subyek pada awal interval i

w_i = jumlah subyek yang hilang pada interval i

2. Menghitung probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$p_i = 1 - q_i$$

3. Menghitung kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$S_i = p_1, p_1 - 1, p_1 - 2, \dots$$

4. Menghitung standar error menurut Greenwood pada kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$SE(S_i) = S_i \sqrt{\sum q_i / (n_i - (1/2)w_i)}$$

2. Metode Kaplan Meier

Perhitungan probabilitas ketahanan hidup dalam metode ini tidak dilakukan dengan pengelompokan menurut interval waktu tertentu sehingga dapat digunakan pada analisis ketahanan hidup dengan jumlah subyek yang sedikit dan dihitung tepat pada saat event (kejadian) terjadi, sehingga diasumsikan keadaan tersebut sebanding dengan pengukuran berskala numerikal. Lama pengamatan disusun dari yang terpendek hingga terpanjang dengan catatan subyek yang tersensor diikutsertakan. Metode Kaplan Meier atau *product limit* ini berdasar pada dua konsep yaitu penderita yang tersensor dihitung *at risk* nya hanya sampai pada saat ia tersensor dan peluang

untuk hidup 2 bulan sama dengan peluang hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua dan seterusnya.

Kelebihan metode ini dibandingkan dengan metode Life table adalah dapat memberikan proporsi faktor-faktor yang mempengaruhi yang pasti karena menggunakan waktu faktor-faktor yang mempengaruhi secara tepat bukan dibuat berdasarkan kelas interval. Perkiraan faktor-faktor yang mempengaruhi dapat dihitung dengan langkah-langkah :

1. Membuat daftar kapan kejadian terjadi dan menghitung jumlah subyek yang beresiko pada waktu setiap failure (kegagalan)
2. Menghitung probabilitas kejadian yang hamil pada setiap waktu kegagalan $q_i = d_i/n_i$, dimana i adalah waktu kegagalan
3. Menghitung probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi pada setiap waktu kegagalan

$$p_i = 1 - q_i$$
4. Menghitung kumulatif probabilitas faktor-faktor yang mempengaruhi pada setiap waktu kegagalan

$$S_i = p_1, p_1-1, p_1-2, \dots$$
5. Menghitung standar error pada kumulatif probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan

$$SE(SI) = \sqrt{d_i/n_i (n_i - d_i)}$$

Dalam metode Kaplan Meier perhitungan kemaknaan hubungan 2 variabel dilakukan dengan menggunakan uji log rank yaitu dengan membandingkan jumlah kejadian observasi dengan jumlah kejadian yang diharapkan. Hasil pengujian mengikuti distribusi kai kuadrat dengan derajat bebas = 1 (kleinbaum,2006). Nilai

batas kemaknaan uji Log Rank pada $\alpha = 0,05$; $df = 1$ adalah 3,84. Bila nilai log rank $\geq 3,84$ berarti terbukti adanya hubungan statistik antar variabel yang dihubungkan.

Untuk memperoleh estimasi Kaplan Meier, harus mempertimbangkan risk set dari individu-individu yang sementara dipelajari pada setiap waktu t , pada saat event terjadi. Secara umum probabilitas survive hingga dan termasuk event j adalah :

$$S (ij) = S (t(j-1)) \times s_{t1} \times s_{t2} \times \dots \times s_{tj}$$

Secara umum analisis survival adalah kumpulan prosedur statistik untuk analisis data dimana variabel outcomenya adalah waktu sampai terjadinya event (time to event). Pada saat melakukan suatu analisis survival biasanya merujuk pada variabel waktu sebagai survival time. Dan secara khusus merujuk suatu kejadian (event) sebagai failure, sementara dalam keadaan dimana beberapa informasi mengenai individu diketahui namun tidak mengetahui dengan pasti waktu survivalnya, maka hal ini disebut sebagai sensor (*censoring*).

Untuk menyatakan bahwa dua kurva pada situasi yang sama secara statistik sama atau berbeda digunakan metode uji yang paling populer yaitu Log rank test. Log rank tes adalah suatu test yang menggunakan kriteria statistik yang menyediakan seluruh perbandingan kurva Kaplan Meier.

$$\text{Log-rank statistic} = \frac{(O^2 - E^2)^2}{\text{Var}(O^2 - E^2)}$$

III. Analisa multivariat

Analisis multivariat dilakukan untuk melihat hubungan variabel dependen dengan faktor-faktor yang mempengaruhi dengan memperhatikan kovariat lainnya.

Sebelum variabel kandidat dimasukkan dalam model multivariat terlebih dahulu dilakukan uji asumsi proporsional hazard dengan menggunakan teknik grafik,

Goodness-of Fit (GOF) melalui uji global test dan time dependen covariat untuk mengetahui terpenuhi atau tidaknya asumsi proportional hazard tersebut. Uji tersebut dilakukan untuk mengetahui apakah kandidat model mempunyai risiko kematian (hazard) yang sama/konstan (porposional) sepanjang waktu dan dapat dianalisa dengan permodelan Regresi Cox Proportional hazard, atau harus menggunakan model *stratified Cox* atau *extended Cox regression*, bila variabel yang diuji memiliki risiko kematian yang tidak sama/konstan sepanjang waktu.

Dalam metode stastitik adanya efek modifikasi diidentifikasi sebagai bentuk interaksi variabel kovariat dengan variabel independen. Penentuan adanya interaksi dilakukan dengan uji ratio likelihood dengan formula :

$$\Delta G = -2 (\log \text{likelihood tanpa interaksi} - \log \text{likelihood dengan interaksi})$$

Jika pada nilai pada hasil akhir $\geq 3,84$ (memiliki $P \leq 0,05$ sesuai tabel kai kuadrat X^2 pada derajat bebas 1 maka dikatakan ada interaksi. Tetapi bila nilai $\Delta G < 3,84$ (memiliki nilai $p > 0,05$; $df = 1$) berarti tidak ditemukan interaksi dan variabel interaksi tersebut tidak dimasukkan dalam model multivariat.

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan efek kofounding dari masing-masing variabel penelitian. Variabel kofounding adalah variabel yang mempengaruhi besarnya/merancukan hubungan antara variabel independen dan variabel dependen.

Dalam metode statistik pengujian kofounding dilakukan dengan melihat perubahan HR (Δ HR) sebelum dan sesudah variabel kofounding diperhitungkan dalam hubungan variabel independen dan variabel dependen. Bila nilai Δ HR $< 10\%$ maka variabel tersebut bukan variabel kofounding dan dapat dikeluarkan dari model multivariat karena tidak memiliki pengaruh pada hubungan antara variabel independen

dan variabel dependen. Pada analisis multivariat akan dihasilkan model regresi Cox yaitu

$$h(t) = h_0(t) \exp \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p$$

Model regresi Cox proportional hazard berbentuk $h(t)$ atau fungsi hazard dapat digunakan untuk memprediksi hasil akhir dari kejadian kehamilan bila kategori variabel bebas yang ada dalam model dipenuhi. Bila variabel independen merupakan variabel kategori maka dibuat dummy tabel (variabel baru) dengan kategori yang baru dan dengan menetapkan satu kelompok sebagai kelompok acuan untuk memudahkan interpretasi.

Pada desain penelitian kohort retrospektif yang dianalisis dengan metode faktor-faktor yang mempengaruhi akan dihasilkan nilai Hazard Ratio (HR) yaitu besarnya risiko failure satu kelompok terhadap kelompok lain (kategori) pada satu variabel.

Untuk mengetahui variabel kemungkinan hubungan dari tiap variabel bebas-variabel bebas (lebih dari satu variabel) dengan variabel terikat dilakukan analisa multivariat. Analisis multivariat dilakukan setelah seluruh variabel independen dianalisa secara bivariat dan secara substansi atau statistik mempunyai hubungan yang signifikan dengan variabel terikatnya. Dengan analisis multivariat diharapkan akan diperolehnya efek murni dari faktor variabel bebas terhadap variabel terikat setelah secara bersama di kontrol oleh variabel lainnya.

4.9. Etika Penelitian

Proposal penelitian ini akan diajukan kepada Direktur RSCM untuk mendapatkan persetujuan. Pada penelitian ini akan dilakukan secara retrospektif pada rekam medis pasangan infertilitas yang berobat pada klinik Yasmin RSCM.

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Pelaksanaan Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta yang bertujuan mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan (riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya infertil, lamanya perkawinan, usia isteri, cadangan sel telur, obesitas, riwayat endometriosis, kebiasaan merokok pada isteri, infertilitas suami dan teknik ICSI) kehamilan pasangan infertilitas. Pelaksanaan penelitian dilakukan selama bulan Mei-Juni 2008. Dengan lama pengamatan adalah 28 bulan dari 1 Januari 2006- 30 April 2008.

Informasi seluruh variabel penelitian diperoleh melalui penelusuran rekam medis termasuk informasi tentang keberhasilan fertilisasi in vitro, dilanjutkan dengan memasukkan data dan pengolahan data. Dari sampel sebanyak 129 pasangan, diketahui 33 (25,58%) orang mengalami kehamilan, 4 (3%) orang *loss to follow up* (LTFU) dan 92 (71%) orang tidak mengalami kehamilan setelah mengikuti program fertilisasi in vitro.

Pasangan yang berhasil mengalami kehamilan selanjutnya disebut *event*, sementara untuk kategori *sensor* adalah pasangan yang tidak mengalami kehamilan (hingga akhir waktu observasi) atau tidak dapat ditelusuri (*loss to follow up*).

Dengan demikian dalam analisis survival yang dilakukan responden tersebut diikutkan didalam analisis berdasarkan kontribusi waktu yang diberikannya sampai dengan batas waktu observasi terakhir. Hal ini merupakan salah satu keunggulan analisis survival bila dibandingkan metode analisis lainnya (Kleinbaum, 2005).

5.2. Analisis Univariat

Pada tahap ini karakteristik responden dijelaskan melalui distribusi dan frekuensi. Karakteristik yang dimaksud adalah usia, riwayat kehamilan sebelumnya, lamanya mengalami infertilitas, lamanya menikah, indeks masa tubuh, adanya kebiasaan merokok, keadaan cadangan sel telur (ovum), ada tidaknya endometriosis, gangguan infertilitas pada suami dan teknik ICSI seperti yang terlihat pada tabel.

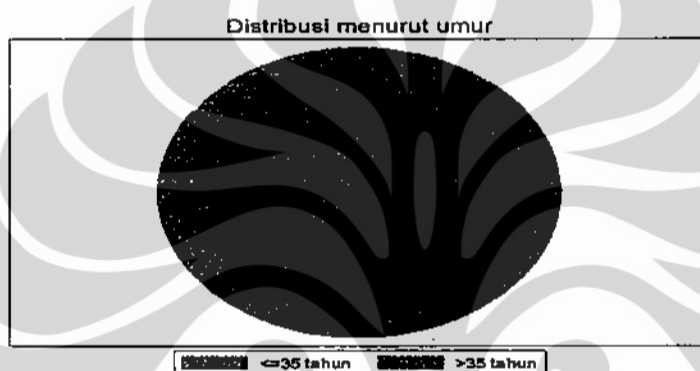
Tabel 5.1. Distribusi responden yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo 1 Januari 2006 – Agustus 2008

Variabel	Jumlah n = 129	Dalam %	Event n= 33
1. Usia			
<= 35 tahun	71	55,04	22
>35 tahun	58	44,96	11
2. Riwayat kehamilan sebelumnya			
Tidak pernah	106	82,17	21
Pernah	23	17,83	12
3. Lama infertilitas			
<= 3 tahun	22	17,05	7
> 3 tahun	107	82,95	26
4. Lama menikah			
<= 1 tahun	6	4,65	2
> 1 tahun	123	95,35	31
5. IMT			
<= 25	120	93,02	33
> 25	9	6,98	0
6. Kebiasaan merokok			
Tidak merokok	125	96,9	32
Merokok	4	3,1	1
7. Cadangan sel telur			
Tidak normal	53	41,09	9
Normal	76	58,91	24
8. Adanya Endometriosis			
Tidak ada	106	83,46	30
Ada	21	16,54	3
9. Gangguan infertilitas suami			
Ada	72	55,81	19
Tidak ada	57	44,19	14
10. Teknik ICSI			
Tidak ICSI	4	3,15	0
ICSI	123	96,85	33

5.2.1. Usia responden

Dari Penelitian ini diketahui bahwa usia wanita saat mengikuti program fertilisasi in vitro sebanyak 55 % berusia ≤ 35 tahun, dan yang mengikuti pada usia $>$ dari 35 tahun adalah sebesar 45% dengan umur rata-rata (mean) 34,8 tahun, median 35 tahun dan rentang usia muda adalah 22 tahun dan tertua 48 tahun.

Gambar 5.1. Distribusi Reponden menurut usia



5.2.2. Riwayat Kehamilan

Hanya 17,83% responden pernah memiliki riwayat hamil sebelumnya dan sebagian besar pasangan yang mengikuti program fertilisasi in vitro tidak memiliki riwayat kehamilan sebelumnya (sebesar 82,3%).

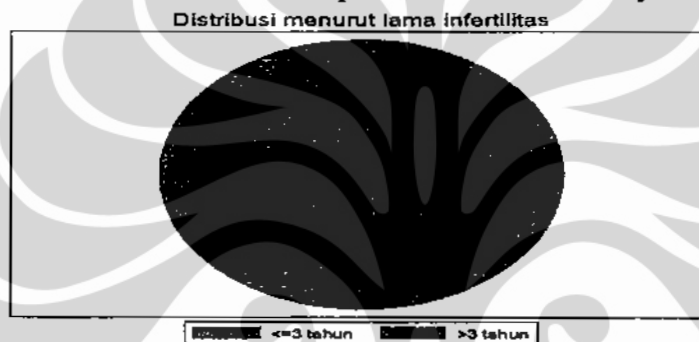
Gambar 5.2. Distribusi Reponden menurut riwayat kehamilan



5.2.3. Lamanya Infertilitas

Lamanya pasangan usia subur ini telah mengalami infertilitas lebih dari 3 tahun sebanyak 82,95% dan hanya sebagian kecil yang mengalami infertilitas kurang dari 3 tahun (17,05%). Dengan lama infertilitas rata-rata (mean) adalah 7,15 tahun, dengan median 7 tahun dan rentang lamanya infertilitas adalah 0,25 tahun dan yang terlama adalah 22 tahun.

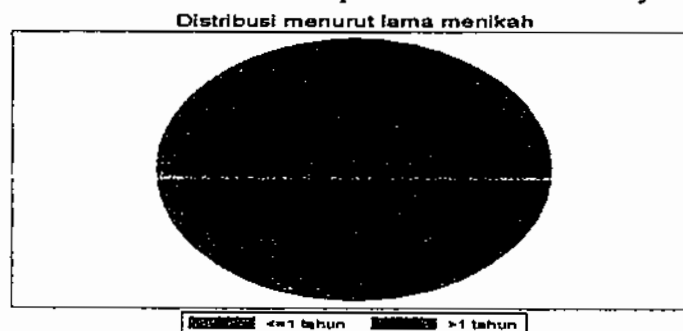
Gambar 5.3. Distribusi Reponden menurut lamanya infertilitas



5.2.4. Lamanya Menikah

Sedangkan untuk variabel lamanya menikah responden terbanyak adalah telah menikah lebih dari 1 tahun sebanyak 95,35 % dan hanya 4,65% yang usia pernikahannya kurang dari 1 tahun. Angka rata-rata (mean) untuk usia pernikahan adalah 7,6 tahun dan median sebesar 7,25 tahun. Rentang usia pernikahan termuda adalah 0,25 tahun dan tertua adalah 22 tahun.

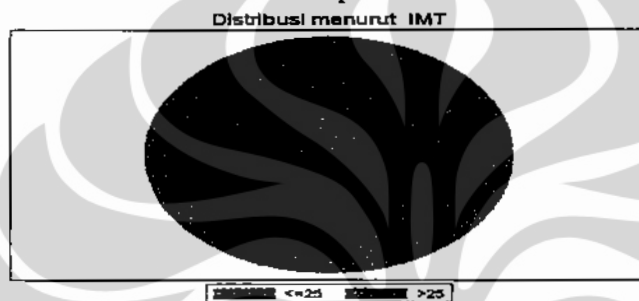
Gambar 5.4. Distribusi Reponden menurut lamanya menikah



5.2.5. Indeks Masa Tubuh

Untuk indeks masa tubuh (IMT) sebagian besar responden memiliki IMT kurang dari 25 kg/m² yaitu sebanyak 93,02% dan hanya 6,98% yang memiliki IMT lebih dari 25 kg/m². Yang dimasukkan IMT lebih dari 25 kg/m² adalah responden (istri) yang memiliki keadaan yang dikategorikan sebagai obesitas.

Gambar 5.5. Distribusi Reponden menurut IMT



5.2.6. Kebiasaan Merokok

Sebagian besar responden tidak memiliki kebiasaan merokok (96,9%) dan yang memiliki kebiasaan merokok hanya 3,1 %.

Gambar 5.6. Distribusi Reponden menurut Kebiasaan Merokok



5.2.7. Cadangan Sel Telur

Untuk keadaan cadangan sel telur sebanyak 58,91 % responden memiliki cadangan sel telur di ovarium dengan kondisi normal dan hanya 41,09% yang memiliki cadangan sel telur yang tidak normal di ovum.

Gambar 5.7. Distribusi Reponden menurut Cadangan Sel Telur



5.2.8. Adanya Endometriosis

Untuk keadaan dengan endometriosis sebagian besar responden tidak memiliki endometriosis (83,26%) hanya sebagian kecil yaitu sebesar 16,54% yang memiliki masalah endometriosis.

Gambar 5.8. Distribusi Reponden menurut Adanya Endometriosis



5.2.9. Gangguan Infertilitas Pada Suami

Dari 129 responden terdapat 44,19% responden yang tidak memiliki faktor gangguan infertilitas pada suami dan sekitar 55,81 % responden dengan suami yang memiliki gangguan infertilitas.

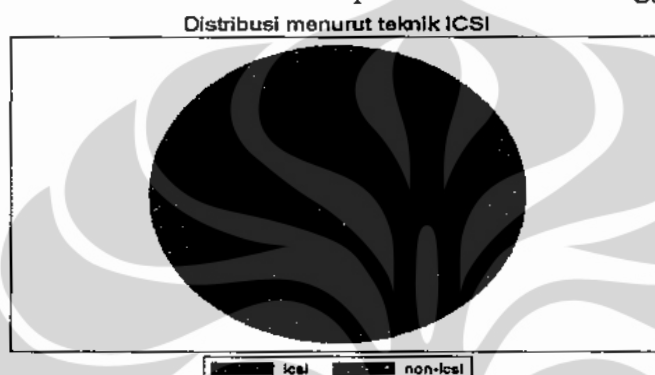
Gambar 5.9. Distribusi Reponden menurut Gangguan Infertilitas Pada Suami



5.2.10. Teknik Fertilisasi (ICSI dan Non ICSI)

Dari tabel diatas diketahui teknik fertilisasi yang digunakan terbanyak adalah dengan menggunakan teknik ICSI sebesar 96,85% dan sisanya adalah dengan menggunakan teknik non ICSI (3,15%).

Gambar 5.10. Distribusi Reponden menurut Gangguan Infertilitas Pada Suami



Dari hasil perhitungan secara keseluruhan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro bagi pasangan yang mengikuti program FIV berdasarkan waktu (hari) kesintasannya dengan menggunakan metode Kaplan Meier memperlihatkan keseluruhan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro hanya 25% dalam 52 hari dan 50 % dalam 66 hari dan sebesar 75 % dalam 98 hari pengamatan.

5.2.11. Survival keberhasilan fertilisasi in vitro

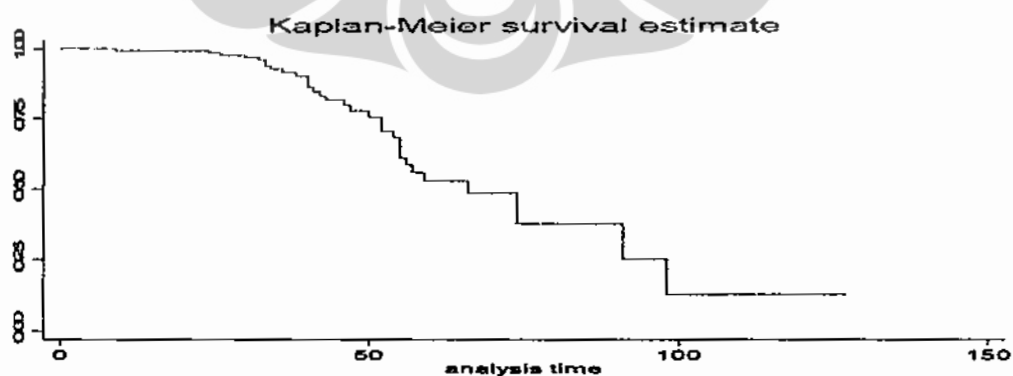
Pada tabel 5.2 dan gambar 5.11. memperlihatkan keseluruhan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in Vitro berdasarkan waktu (hari) survivalnya. Dari 5473 *person-time* terdapat 33 kejadian (event) sehingga insidens rate dari keberhasilan fertilisasi in vitro adalah $33/5473 = 0,006$. Berikut hasil perhitungan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan waktu (hari) survivalnya dengan menggunakan metode Kaplan Meier.

Tabel 5.2. Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo

Waktu survival (hari)	Σ Populasi beresiko	Σ event	Σ sensor	Probabilitas survival (%)	95% CI *
9	128	1	0	99,2	94,58-99,89
26	112	1	0	97,51	92,46-99,19
35	84	0	4	92,46	85,41-96,17
39	68	0	2	90,01	82,09-94,55
42	57	1	3	83,01	73,07-89,54
49	36	0	2	77,65	66,24-85,61
56	24	1	1	58,68	43,96-70,78
59	19	1	2	53,07	37,91-66,11
66	12	1	0	48,65	32,22-62,96
70	11	0	1	48,65	32,55-62,96
73	10	0	1	48,65	32,55-62,96
84	4	0	1	37,84	20,57-55,03
91	3	1	0	25,22	6,69-49,49
98	2	1	0	12,61	0,97-39,66
127	1	0	1	12,61	0,97-39,66

Dari tabel 5.11 diatas terlihat probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro adalah 16,99% (42 hari/6 minggu), 41,32% (56 hari/8 minggu), 48,65% (66 hari/9.4 minggu), 74,78% (91 hari/13 minggu) dan 87,39% (127 hari/18 minggu).

Gambar 5.11. Estimasi Kaplan-Meier : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo



Dari gambar 5.11 diatas terlihat penurunan survival cukup besar setelah hari ke 40 dan terus menurun hingga hari ke 127. Dari total responden 129 pasangan sebanyak

33 pasangan (25,58%) mengalami kehamilan (event) dan sebanyak 96 pasangan (74,42%) adalah sebagai sensor. Dimana median ketahanan hidup pada 66 hari pengamatan dengan selang CI 32,55-62,96, yang berarti hampir 50% dari responden sampai hari ke 66 masih belum mengalami kehamilan sejak mengikuti program fertilisasi in vitro ini.

5.3. Analisis Bivariat

Pada tahap analisis bivariat dimaksudkan untuk mengetahui perbedaan probabilitas kesintasan pada masing-masing variabel independen dengan menggunakan metode Kaplan Meier dan uji yang digunakan adalah uji log rank. Sementara untuk mengetahui keberhasilan fertilisasi in vitro hingga akhir pengamatan menggunakan analisis cox regression. Hasil analisis terlihat dalam tabel dibawah ini.

Tabel 5.3. Hasil Perhitungan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo

Variabel	Jumlah n= 129	Jumlah event n = 33	Survival 42 hari	Survival 66 hari	Survival 127 hari	p- value	HR	95% CI*
1. Usia						0,769		0,43- 1,87
<= 35 tahun	71	22	82,05	50,12	11,93		1,00	
>35 tahun	58	11	84,75	38,93	38,93		0,896	
2. Riwayat kehamilan						0,015		1,15- 4,89
Tidak pernah	106	21	87,03	54,96	22,9		1,00	
pernah	23	12	68,28	32,51	32,51		2,374	
3. Lama infertilitas						0,838		0,39- 2,13
<= 3 tahun	22	7	77,57	56,56	56,56		1,00	
> 3 tahun	107	26	84,7	46	17,25		0,916	
4. Lama menikah						0,882		0,21- 3,78
<= 1 tahun	6	2	66,67	66,67	66,67		1,00	
> 1 tahun	123	31	84,21	47,17	12,23		0,897	
5. IMT						0,056		0
<= 25	120	33	81,9	46,06	46,06		1,00	
> 25	9	0	100	100	100		1,63e-16	

6. Kebiasaan merokok						0,664		0,09-4,77
Tidak merokok	125	32	83,67	47,61	12,34		1,00	
merokok	4	1	75	75	75		0,647	
7. Cadangan ovarium						0,043		1-4,6
Tidak Normal	53	9	91,59	65,99	52,79		1,00	
Normal	76	24	77,20	36,58	36,58		2,16	
8. Adanya Endometriosis						0,266		0,15-1,7
Tidak ada	106	30	80,37	45,16	11,29		1,00	
Ada	21	3	94,44	64,76	64,76		0,517	
9. Infertilitas suami						0,157		0,81-3,34
Ada	72	19	93,53	52,12	52,12		1,00	
Tidak Ada	57	14	67,32	44,18	44,180		1,61	
10. Teknik ICSI						0,721		0
Tidak ICSI	4	0	100	100	100		1,00	
ICSI	123	33	82,82	48,54	12,58		8.25e+13	

5.3.1. Hubungan usia dengan tingkat keberhasilan FIV

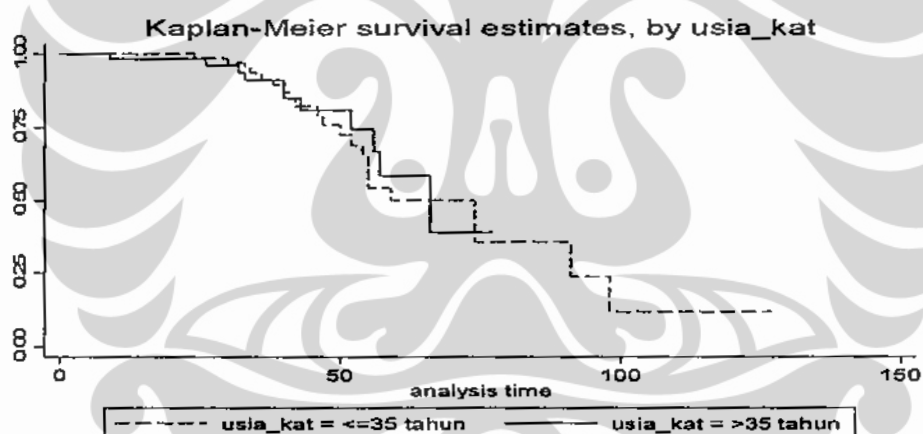
Dalam analisis bivariat variabel umur dikategorikan menjadi 2 kelompok berdasarkan nilai mediannya dan referensi yang ada yaitu 35 tahun. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang berusia ≤ 35 tahun memiliki probabilitas tidak hamil lebih rendah pada hari ke 42 pengamatan sebesar 82,05% dibandingkan pada kelompok usia > 35 tahun didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 84,75%. Dari median survival responden usia ≤ 35 tahun pada hari ke 59 sedangkan untuk usia > 35 tahun adalah pada hari 66. Dari hasil tersebut tampak responden dengan usia ≤ 35 tahun memiliki probabilitas keberhasilan relatif lebih tinggi daripada kelompok responden > 35 tahun, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,769$). Dengan demikian

tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan kelompok umur responden.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui pasangan dengan usia ≤ 35 tahun memiliki resiko keberhasilan 0,896 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok umur > 35 tahun (HR = 0, 896 CI 95%0,43-1,87).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.12. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan kelompok umur

Gambar 5.12. Estimasi Kaplan-Meier : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan kelompok umur



5.3.2. Hubungan riwayat kehamilan dengan tingkat keberhasilan FIV

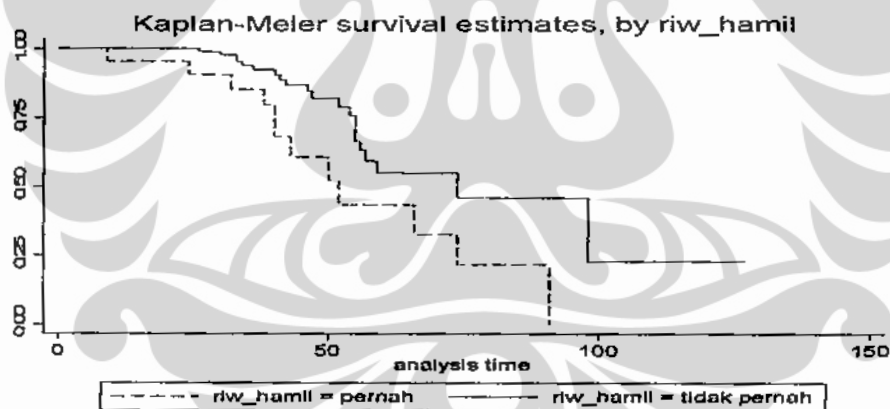
Dalam penelitian ini diketahui adanya riwayat kehamilan sebelumnya memiliki probabilitas tidak hamil lebih rendah sebesar 68,28%, sementara pada responden yang tidak ada riwayat hamil sebelumnya sebesar 87,03% sampai hari pengamatan ke 42.

Dari median survival dengan riwayat kehamilan pada hari ke 50 sedangkan untuk responden dengan tidak ada riwayat kehamilan sebelumnya adalah pada hari 73. Dari hasil tersebut menunjukkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya lebih tinggi probabilitas keberhasilannya dibandingkan dengan responden tanpa riwayat kehamilan

sebelumnya, dan pada uji log rank perbedaan tersebut secara statistik bermakna ($p=0,015$). Dengan demikian terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden dengan adanya riwayat kehamilan sebelumnya memiliki resiko keberhasilan fertilisasi in vitro sebesar 3,374 kali lebih besar dibandingkan dengan responden yang tidak memiliki riwayat kehamilan sebelumnya (HR 2,374 95% CI 1,15-4,89), dan secara statistik bermakna ($p=0,015$). Gambar 5.13. berikut memperlihatkan perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro menurut adanya riwayat kehamilan sebelumnya.

Gambar 5.13. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya



5.3.3 Hubungan Lamanya mengalami infertilitas dengan tingkat keberhasilan FIV

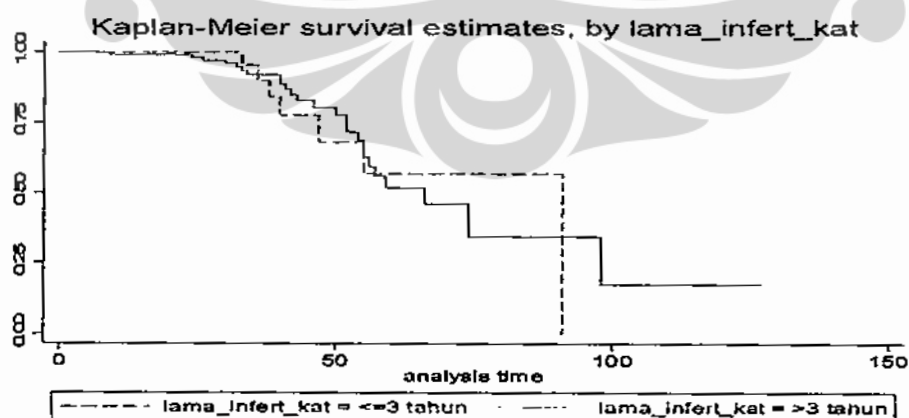
Dalam analisis bivariat variabel lamanya mengalami infertilitas dikategorikan menjadi 2 kelompok berdasarkan referensi yang ada yaitu 3 tahun. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang lamanya mengalami infertilitas ≤ 3 tahun memiliki probabilitas tidak mengalami kehamilan sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 77,57 % sedangkan pada kelompok mengalami infertilitas > 3 tahun didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 84,7 %.

Dari hasil tersebut tampak responden dengan lamanya mengalami infertilitas > 3 tahun memiliki probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok responden ≤ 3 tahun, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,838$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan lamanya mengalami infertilitas responden.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden dengan lamanya mengalami infertilitas ≤ 3 tahun memiliki resiko keberhasilan sebesar 0,916 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok >3 tahun ($HR = 0,916$ CI 95% 0,39-2,13).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.14. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan lamanya mengalami infertilitas

Gambar 5.14. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan lamanya mengalami infertilitas



5.3.4 Hubungan lama menikah dengan tingkat keberhasilan FIV

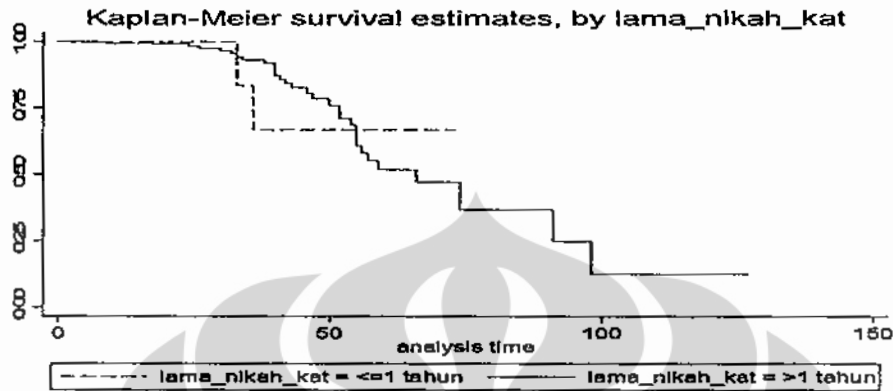
Dalam analisis bivariat variabel lama menikah dikategorikan menjadi 2 kelompok berdasarkan referensi yang ada yaitu 1 tahun. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang lama menikah ≤ 1 tahun memiliki probabilitas mengalami keadaan tidak hamil sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 66,67% sedangkan pada kelompok mengalami lama menikah > 1 tahun didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 82,53 %.

Dari median survival dengan lama menikah ≤ 1 tahun pada hari ke 73 sedangkan untuk responden dengan lama menikah > 1 tahun adalah pada hari 64. Dari hasil tersebut tampak responden dengan lama menikah > 1 tahun memiliki probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok responden ≤ 1 tahun, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,882$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan lama menikah responden.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden dengan lama menikah > 1 tahun memiliki resiko berhasil 0,897 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok ≤ 1 tahun (HR = 0,9 CI 95% 0,21-3,78).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.15. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan lama menikah.

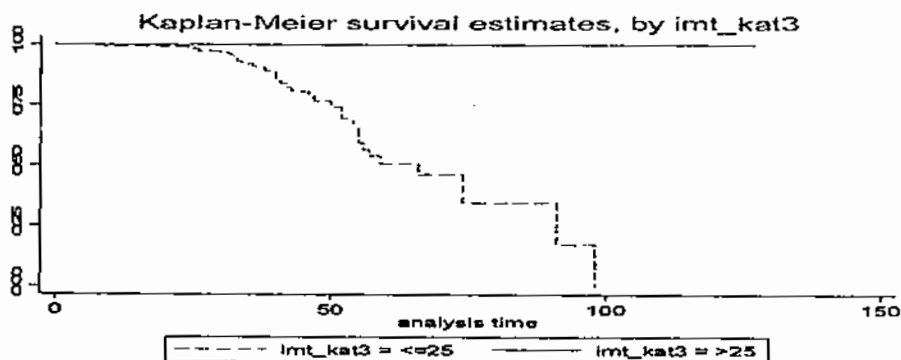
Gambar 5.15. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan lama menikah



5.3.5. Hubungan indeks masa tubuh (IMT) dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel IMT dikategorikan menjadi 2 kelompok berdasarkan referensi yang ada yaitu ≤ 25 dan ≥ 25 . Dari hasil penelitian diketahui bahwa pada hari ke 42 responden yang memiliki IMT ≤ 25 memiliki probabilitas mengalami tidak hamil sebesar 81,9% dibandingkan kelompok ≥ 25 didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 100%. Dari hasil tersebut tampak responden dengan IMT > 25 probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok responden ≤ 25 , namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,056$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan indeks masa tubuh responden.

Gambar 5.16. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan Indeks Masa Tubuh (IMT)



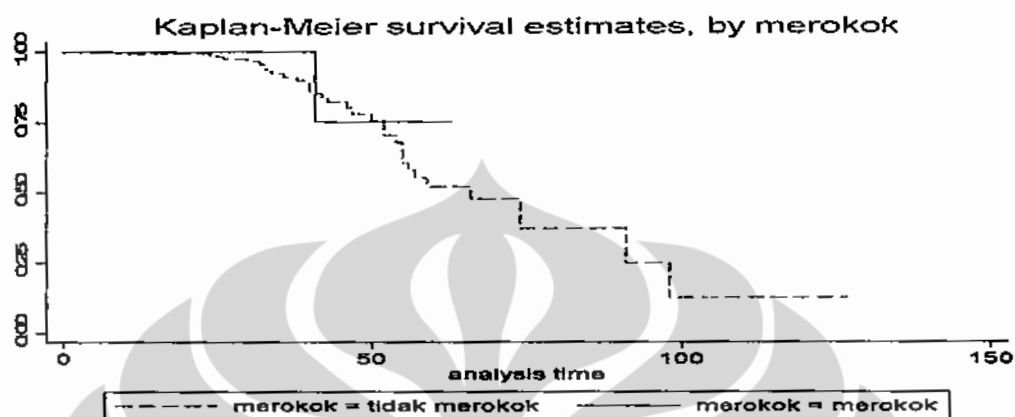
5.3.6. Hubungan adanya kebiasaan merokok dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel adanya kebiasaan merokok dikategorikan menjadi 2 kelompok. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang tidak memiliki kebiasaan merokok memiliki probabilitas mengalami ketidak hamilan sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 81,9 % sedangkan pada kelompok yang memiliki kebiasaan merokok didapatkan probabilitas ketidakhamilan yang lebih rendah yaitu 75 %. Dari hasil tersebut tampak responden dengan tidak memiliki kebiasaan merokok didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang memiliki kebiasaan merokok, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p= 0,664$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan adanya kebiasaan merokok responden.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden adanya kebiasaan tidak merokok memiliki resiko keberhasilan 0,667 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok yang memiliki kebiasaan merokok (HR = 0,667 CI 95% 0,09-4,77).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.17. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan adanya kebiasaan merokok isteri

Gambar 5.17. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan adanya kebiasaan merokok pada isteri



5.3.7. Hubungan cadangan sel ovum dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel cadangan sel ovum dikategorikan menjadi 2 kelompok. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang tidak memiliki cadangan sel ovum yang normal didapatkan probabilitas untuk tidak hamil sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 91,59 % sedangkan pada kelompok yang memiliki cadangan sel ovum yang normal didapatkan probabilitas yang lebih rendah yaitu 77,2%. Dari median survival dengan cadangan sel ovum normal pada hari ke 55 sedangkan untuk responden dengan cadangan sel ovum tidak normal adalah pada hari 127.

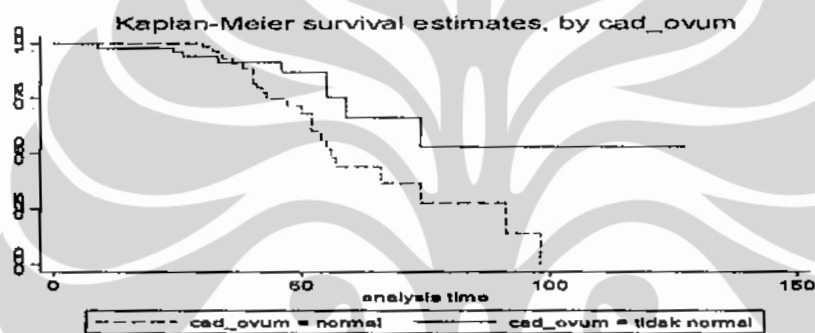
Dari hasil tersebut tampak responden dengan cadangan sel ovum normal didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih baik daripada kelompok dengan cadangan sel ovum yang tidak normal, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut bermakna ($p= 0,043$). Dengan demikian terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan normal tidaknya cadangan sel ovum.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden adanya cadangan sel ovum yang normal memiliki resiko keberhasilan 2,16 kali lebih besar

dibandingkan dengan kelompok memiliki cadangan sel ovum tidak normal (HR = 2,16 CI 95% 1-4,66).

Dan didapatkan perbedaan tersebut secara statistik bermakna. Gambar 5.18. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan cadangan sel ovum

Gambar 5.18. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan cadangan sel ovum



5.3.8. Hubungan endometriosis dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel endometriosis dikategorikan menjadi 2 kelompok. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang tidak memiliki endometriosis didapatkan probabilitas mengalami ketidakhamilan sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 80,37 % sedangkan pada kelompok yang memiliki endometriosis didapatkan probabilitas yang lebih rendah yaitu 94,44 %. Dari median survival dengan adanya endometriosis pada hari ke 77 sedangkan untuk responden dengan tidak adanya endometriosis adalah pada hari 61.

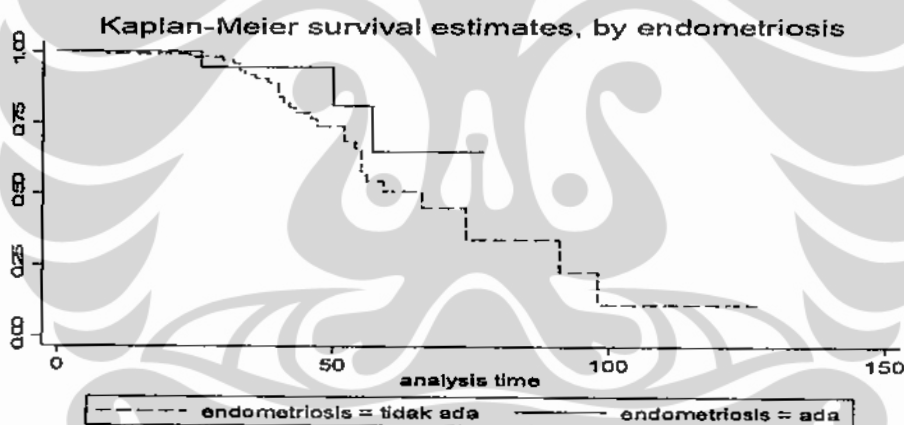
Dari hasil tersebut tampak responden dengan adanya endometriosis didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang tidak memiliki endometriosis, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p= 0,266$).

Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi *in vitro* berdasarkan adanya endometriosis.

Dari hasil analisis bivariat dengan *cox regression* diketahui responden adanya endometriosis memiliki resiko kegagalan 0,52 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok dengan tidak adanya endometriosis (HR = 0,52 CI 95% 0,15 – 1,7).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.19 berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi *in vitro* berdasarkan adanya endometriosis

Gambar 5.19. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi *in vitro* tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan adanya endometriosis.



5.3.9. Hubungan Gangguan infertilitas pada suami dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel gangguan infertilitas pada suami dikategorikan menjadi 2 kelompok. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang tidak memiliki gangguan infertilitas pada suami didapatkan probabilitas tidak hamil sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 67,32% sedangkan pada kelompok yang memiliki gangguan infertilitas pada suami didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 93,53%. Dari median survival dengan adanya gangguan infertilitas pada suami pada

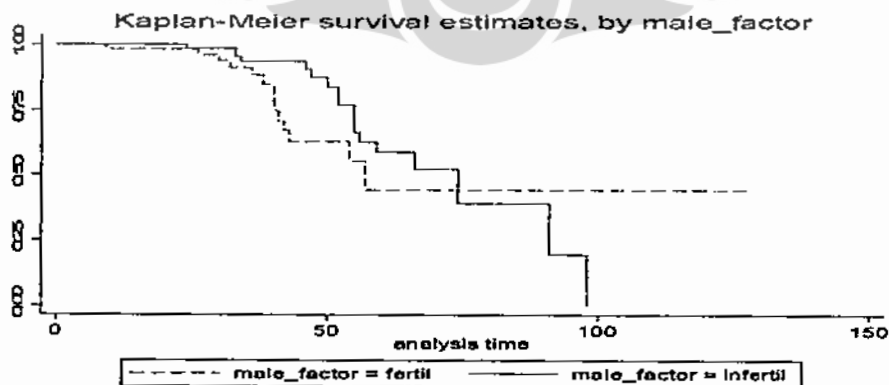
hari ke 66 sedangkan untuk responden dengan tidak adanya gangguan infertilitas pada suami adalah pada hari 54.

Dari hasil tersebut tampak responden dengan adanya gangguan infertilitas pada suami didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang tidak memiliki gangguan infertilitas pada suami, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,157$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan adanya gangguan infertilitas pada suami.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden dengan tidak adanya gangguan infertilitas pada suami memiliki resiko keberhasilan 1,61 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok dengan adanya gangguan infertilitas pada suami ($HR = 1,61$ CI 95% 0,81-3,34).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.20. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan gangguan infertilitas pada suami.

Gambar 5.20. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan adanya gangguan infertilitas pada suami.



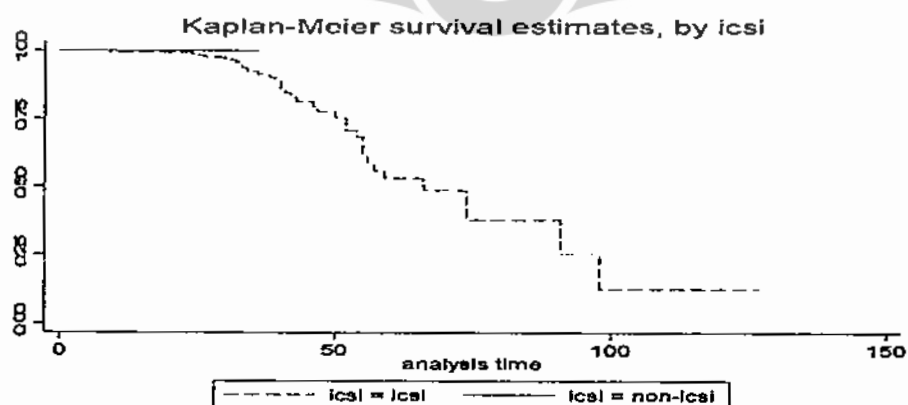
5.3.10. Hubungan teknik ICSI dengan tingkat keberhasilan FIV

Dalam analisis bivariat variabel teknik ICSI dikategorikan menjadi 2 kelompok. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang tidak menggunakan teknik ICSI probabilitas tidak hamil sampai hari ke 42 pengamatan sebesar 100% sedangkan pada kelompok yang dengan teknik ICSI didapatkan probabilitas yang lebih tinggi yaitu 82,82%. Dari hasil tersebut tampak responden tidak dengan teknik ICSI didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang dengan teknik ICSI, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p= 0,721$). Dengan demikian tidak terdapat perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan teknik ICSI.

Dari hasil analisis bivariat dengan cox regression diketahui responden dengan teknik ICSI memiliki resiko keberhasilan 8,25e+13 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok dengan teknik non ICSI (HR =8,25e+13 CI 0%).

Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna. Gambar 5.21. berikut menggambarkan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan teknik ICSI

Gambar 5.21. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan teknik ICSI



5.3. Analisis Multivariat

Analisis multivariat ini dilakukan untuk mendapatkan model terbaik yang dapat menggambarkan pengaruh berbagai faktor terhadap kesintasan keberhasilan fertilisasi in vitro.

Dalam penelitian ini dari hasil analisis bivariat diketahui terdapat 2 variabel independen yang secara signifikan mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro yaitu adanya riwayat kehamilan sebelumnya dan adanya cadangan sel telur. Namun untuk seleksi variabel yang akan diikuti sertakan ke dalam model dipilih dari variabel yang pada analisis bivariat adalah yang memiliki nilai $p < 0,25$. Ketentuan mengambil variabel dengan nilai $p < 0,25$ dimaksudkan agar memberi peluang variabel independen yang mungkin secara bersama-sama dapat memunculkan hubungan yang bermakna dengan variabel dependen. Dari tabel 5.4. dibawah ini terdapat 4 variabel yang menjadi kandidat untuk diikutsertakan ke dalam model awal yaitu variabel riwayat kehamilan, IMT, cadangan sel telur dan adanya gangguan infertilitas pada suami seperti tabel 5.4. dibawah ini.

Tabel 5.4. Variabel yang masuk ke dalam model awal sebagai kandidat

Variabel	p-value	HR	95% CI
1. Riwayat kehamilan	0,015		0,2-0,87
Tidak pernah		1,00	
pernah		0,421	
> 1 tahun			
2. IMT	0,109	0,056	0
≤ 25			
> 25			
3. Cadangan ovarium	0,043	0,463	0,21-0,99
Tidak normal			
normal			
4. Infertilitas suami	0,157	0,61	0,3-1,23
Ada			
Tidak ada			

5.4.1. Analisa Interaksi dan Kofounding

Selanjutnya dilakukan uji apakah ada interaksi dan kofounding di antara keempat variabel ini

Tabel 5.5. Tabel hasil Uji Kofounding

Variabel	HR crude	HR adjusted	Perbedaan
Riwayat hamil	2,37		
IMT		2,29	3,4%
Cadangan Ovum		2,16	8,9 %
Infertilitas suami		2,6	9,7%

Tabel 5.6. Tabel hasil uji interaksi

Variabel	β	SE	P value	HR 95%CI
Riwayat hamil* Cad ovum	-0,406	0834	0,626	0,66 (-2,04-1,2)
Riwayat hamil* IMT	0,582	4,65e+07	1	1,79(-9,11e+07-9,11e+07)
Riwayat Hamil* infertilitas suami	1,47	0,793	0,064	4,233 (0,92-20,59)
IMT* cad ovum	0,374	8,21e+08	1	1,45 (0)

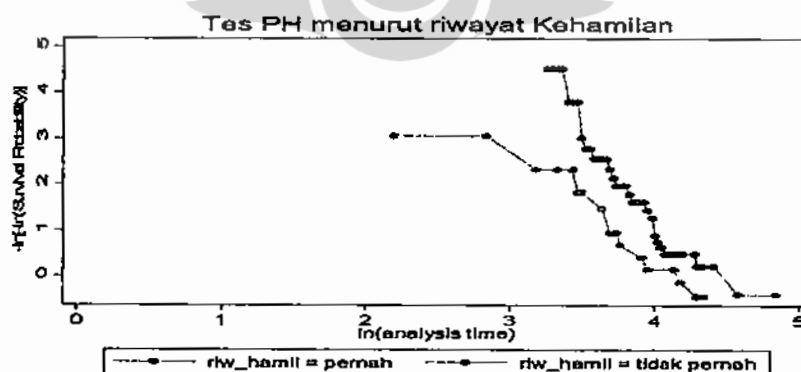
Pada keempat variabel tersebut tidak didapatkan interaksi dan faktor kofounding.

5.4.2. Uji Asumsi Proporsi Hazard

Berikut ini disajikan hasil uji asumsi hazard proportional dengan grafik untuk setiap variabel yang menjadi kandidat dalam permodelan ultivariat.

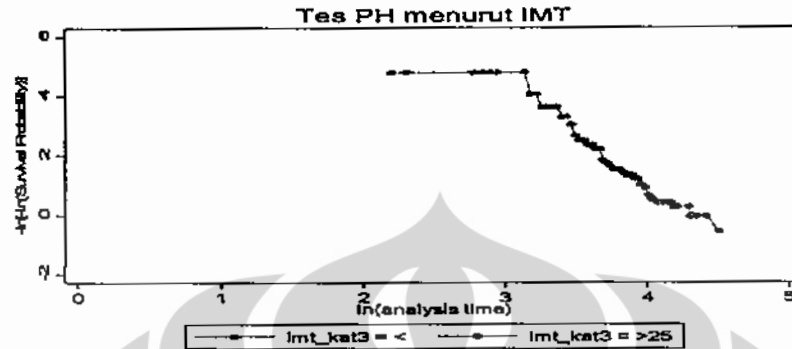
1. Variabel riwayat hamil

Tabel 5.22. Tes PH menurut riwayat kehamilan



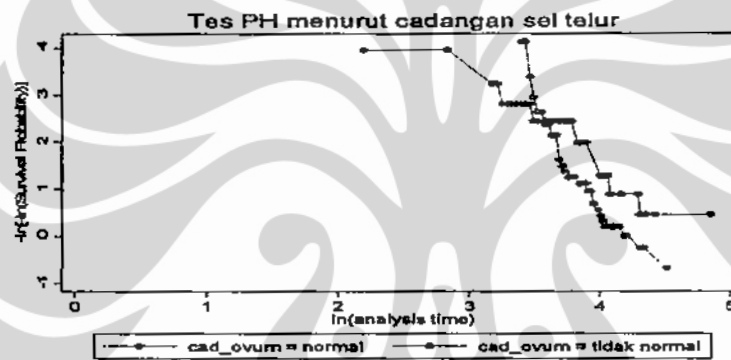
2. Variabel IMT

Tabel 5.23. Tes PH menurut IMT



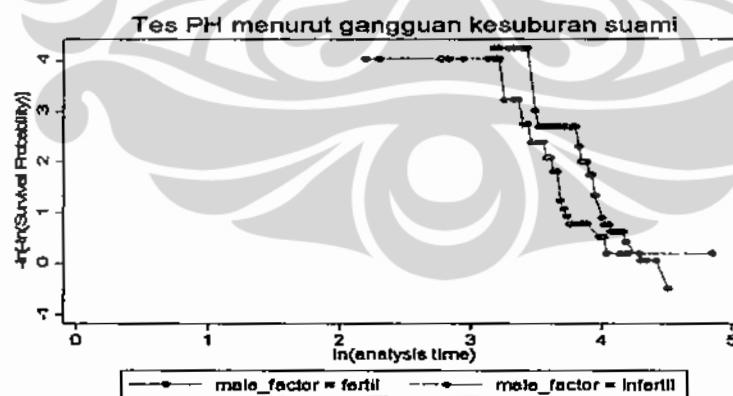
3. Variabel Cadangan Sel Telur

Tabel 5.24. Tes PH menurut cadangan sel telur



4. Variabel Gangguan kesuburan pada suami

Tabel 5.25. Tes PH menurut gangguan kesuburan suami



Pada analisis multivariat, metode analisis cox proportional hazard digunakan untuk memperoleh besarnya hubungan yang bersih antara beberapa variabel independen dengan survival times sebagai variabel dependen. Namun untuk dapat diuji secara multivariat dengan cox regressio/cox proportional hazard maka ke 4 variabel tersebut harus dilakukan uji global test untuk mengetahui terpenuhi tidaknya

asumsi proporsional hazard. Asumsi proporsional terpenuhi bila hasil uji Global test semua variabel memiliki nilai $p > 0,05$. Hasil uji global tes variabel independen dapat dilihat pada tabel 5.7. berikut :

Tabel 5.7. Hasil Uji Asumsi Proporsional Hazard dengan Global Test

Variabel	Chi ²	Df	p-value*	Asumsi proporsional (p>0,05)
Riwayat Kehamilan	0.25	1	0.6167	terpenuhi
IMT	0	1	1	terpenuhi
Cadangan ovarium	1.81	1	0.1779	terpenuhi
Infertilitas suami	5.10	1	0.0240	Tidak terpenuhi

*global test

Dari hasil uji global test terhadap variabel independen pada tabel 5.7. diatas diketahui bahwa variabel yang memenuhi asumsi proporsional adalah riwayat kehamilan, IMT, cadangan sel telur. Dengan demikian analisi multivariat dengan cox proportional hazard tidak dapat dilakukan. Untuk itu analisis multivariat yang digunakan adalah stratified cox (SC) proportional hazard.

Sebelum melakukan permodelan dengan model SC terlebih dahulu menentukan ada tidaknya interaksi antara variabel kandidiat yang telah memenuhi asumsi proporsional hazard dengan infertilitas suami (sebagai strata). Pada tabel 5.8. dibawah ini dapat dilihat hasil interaksi antara variabel infertilitas suami sebagai strata dengan variabel independen lainnya.

Tabel 5.8. Hasil interaksi antara variabel jenis faktor infertilitas suami (sebagai variabel strata) dengan variabel independen lainnya

Model	Log Likelihood	X2 (LRT)	p-value	Keterangan
Riwayat kehamilan + IMT+cadangan ovum (fullmodel tanpa interaksi)	-93,91434			
Full model riwayat kehamilan* infertilitas suami	-93,112587	11,27	0.208	Tidak signifikan
Full model+ IMT* infertilitas suami	- 93,91434	9,66	1	Tidak signifikan
Full model+ cadangan ovum * infertilitas suami	-93,341255	10,81	0,306	Tidak signifikan

Dari hasil uji interaktif diketahui tidak satupun dari variabel independen tersebut yang berinteraksi dengan infertilitas suami sehingga model stratified cox (SC) proportional hazard yang digunakan pada penelitian ini adalah model SC tanpa interaksi.

Dengan menggunakan model SC tanpa interaksi maka koefisien (β) setiap variabel independen sama untuk kedua stratum sehingga estimasi hazard ratio sama juga pada setiap stratum (Kleinbaum, DG., & Klein, M 2005). Berdasarkan multivariate-stratified cox proportional hazard diperoleh hasil sebagaimana terlihat pada tabel 5.9. dibawah ini.

Tabel 5.9. Hasil analisis multivariat-stratified cox proportional hazard faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro.

variabel	β	SE	p-value	Adjusted HR*(95%CI)
Riwayat kehamilan	0,693	0.38	0.07	2 (0,94-4,238)
Cadangan Ovum	0,485	0.40	0.23	1,6 (0,73-3,58)

Selanjutnya dengan backward elimination diperoleh model akhir faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesintasan keberhasilan fertilisasi in vitro. Backward elimination dilakukan secara bertahap dengan cara mengeluarkan variabel dengan nilai

$p > 0,05$, sehingga diperoleh model akhir sebagaimana tampak pada tabel 5.10. dibawah ini.

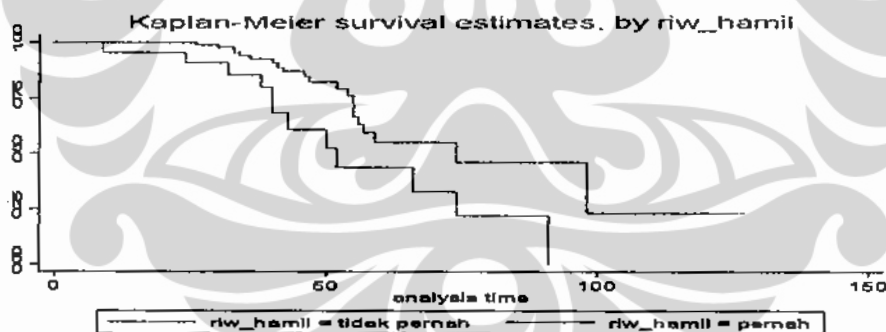
Tabel 5.10. Model akhir Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro

Variabel	β	SE	p-value	Adjusted HR* (95%CI)
Riwayat kehamilan	0,76	0,38	0,047	2,13 (1-4,5)

Dengan demikian model akhir yang menjelaskan faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kesintasan keberhasilan fertilisasi in vitro adalah variabel adanya riwayat kehamilan sebelumnya.

Gambar 5.26. dibawah ini adalah pengaruh riwayat kehamilan sebelumnya terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro responden di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo.

Gambar 5.26. Estimasi *Kaplan-Meier* : Survival keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2006-2008 di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berdasarkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya



Pada gambar 5.26. diatas terlihat jelas perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya. Perbedaan ini dibuktikan dengan uji log rank yang bermakna pada tingkat kepercayaan 95%, $df=1$ dengan p-value 0,04. Pada analisis multivariat dengan stratified Cox Proportional Hazard diperoleh $HR= 2,13$ (95%CI 1-4,5) yang berarti responden yang mengalami keberhasilan lebih besar pada kelompok yang pernah memiliki riwayat kehamilan

sebelumnya sebesar 2,13 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak pernah ada riwayat kehamilan sebelumnya.

5.5. Persamaan model Estimasi Probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro

Berdasarkan hasil analisis sebelumnya maka berikut ini dibuat mode persamaan fungsi survival yang dijelaskan oleh variabel riwayat kehamilan sebelumnya

$$S(t, X) = [S_{OR}(t)] e^{\sum_{i=1}^2 (0.76 \times \text{riwayat hamil})}$$

Pada penelitian ini diketahui :

S (t) = merupakan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro setelah unit waktu ditentukan

t = waktu

SO = baseline survival function

E = nilai eksponensial

X = variabel

Base survival (S₄₂) : adanya gangguan infertilitas=1 =0,944

Tidak adanya gangguan infertilitas = 0 = 0,725

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Keterbatasan Penelitian

6.1.1. Rancangan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro. Untuk mengatasi keterbatasan waktu penelitian dikarenakan waktu observasi yang lama (28 bulan) maka desain yang paling tepat untuk dipilih adalah desain kohort retrospektif.

Penelitian ini merupakan penelitian yang menggunakan data yang berasal dari rekam medis sehingga kualitas data sangat tergantung dengan ketersediaan dan kelengkapan data di dalam rekam medis. Selain itu penggunaan data rekam medis memiliki keterbatasan dalam kualitas data terkait dengan tidak dilakukannya standarisasi cara pengisian rekam medis, namun demikian pengisian rekam medis tersebut dilakukan oleh para ahli klinis dan para medis yang telah berpengalaman dalam bidang infertilitas. Disamping rekam medis pasien terdapat pula tambahan rekam medis khusus untuk pasangan yang mengikuti program fertilisasi in vitro pada klinik Yasmin.

Dengan desain secara kohort retrospektif setiap responden diamati kontribusi waktu dan status mulai dari pasangan tersebut mengikuti program fertilisasi in vitro yang memenuhi kriteria inklusi penelitian ini sampai dinyatakan selesai program fertilisasi in vitro. Dalam penelitian ini setiap responden diamati mulai dari awal pengobatan sehingga terjadi event. Dimana masa pengamatan adalah mulai 1 Januari 2006- 30 April 2008 atau selama 28 bulan.

Pada analisis akhir seluruh sampel tersebut dilakukan analisis berdasarkan kontribusi waktu yang diberikannya sampai observasi terakhir dengan menggunakan analisis kesintasan. dimana hal ini merupakan salah satu keunggulan metode analisis survival bila dibandingkan analisis lainnya. Sehingga pada akhir penelitian dapat diketahui probabilitas keberhasilan dari fertilisasi in vitro berdasarkan waktu pengamatan.

Analisis ini dipilih dengan mempertimbangkan bahwa pada analisis survival kita tidak hanya melihat pengaruh pajanan terhadap terjadinya suatu *outcome* (kejadian) namun juga memperhitungkan kontribusi waktu dari setiap responden yang ikut didalam observasi yang dilakukan.

Untuk melihat ada tidaknya perbedaan probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro diantara responden yang mengikuti fertilisasi in vitro berdasarkan berbagai faktor yang diperkirakan mempengaruhi keberhasilan maka digunakan metode Kaplan Meier. Adapun uji kemaknaan yang digunakan adalah uji log rank. Dan untuk mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh pada keberhasilan fertilisasi in vitro digunakan analisis cox regression.

Salah satu keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dapat dilakukannya perhitungan lebih dari satu siklus fertilisasi in vitro karena terbatasnya jumlah responden yang telah mengikuti program fertilisasi in vitro pada klinik Yasmin yang mengikuti program fertilisasi in vitro lebih dari satu siklus.

Pada penelitian ini sampel penelitian adalah 80 pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro yang berkunjung ke Klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo antara 1 Januari 2006 – 30 April 2008, yang terpilih dan memenuhi kriteria inklusi. Sedangkan populasi penelitian adalah semua pasangan

yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSUPN RSCM selama periode 1 Januari 2006 – 30 April 2008. Jumlah sampel yang diikuti dalam penelitian ini adalah seluruh pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, dimana hal ini melebihi dari jumlah sampel minimal yang dibutuhkan (yaitu 80 responden). Adapun jumlah sampel yang lebih dari jumlah minimal diharapkan dapat mempertinggi tingkat representasi sampel, karena akan makin besar proporsi sampel dari populasi responden yang berobat di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo.

Kontribusi waktu yang diberikan pasien pada penelitian ini sangat bervariasi mulai dari 1- 127 hari, dengan median 66 hari. Jumlah sampel yang diperoleh dalam penelitian ini adalah 139 responden dimana 10 responden tidak dapat diikuti karena ketidaklengkapan data pada rekam medis sehingga hanya 129 responden yang diikuti dalam penelitian ini dengan 4 responden loss to follow up dan 124 responden diikutsertakan didalam analisa. Sehingga hasil dari penelitian ini hanya akan menggambarkan keadaan keberhasilan fertilisasi in vitro pasangan infertilitas pada klinik Yasmin tahun 2006-2008 saja.

Keterbatasan lain tidak didapatkannya informasi mengenai responden yang berasal dari rujukan RS lain dan sudah berapa lama memulai program fertilisasi invitro pada RS tersebut. Diharapkan dengan menggunakan metode analisa survival koontribusi waktu inipun diperhitungkan terhadap variabel yang akan diteliti. Hal ini disebabkan karena keberhasilan fertilisasi in vitro tergantung dari berbagai faktor sehingga kontribusi penanganan yang ada pada klinik Yasmin tetap diikuti dalam analisa.

61.2. Bias Penelitian

a. Bias seleksi

Pada design kohort retrospektif, bias seleksi dapat terjadi bila dalam pemilihan subyek dimana pemilihan subyek menurut status paparan dipengaruhi status penyakit. Pada penelitian ini bias seleksi dikendalikan dengan mengikutsertakan seluruh pasien infertilitas yang ada pada klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo. Dari 129 responden hanya 4 responden yang mengalami *loss to follow up* (< 10%), sehingga diharapkan tidak akan mempengaruhi validitas internal penelitian ini.

b. Bias Informasi

Bias informasi yang mungkin terjadi dalam penelitian ini adalah dalam perbedaan persepsi tentang definisi, pemilihan instrumen pengukuran, dan pada waktu melakukan pengukuran sehingga mengakibatkan penafsiran pengaruh paparan terhadap penyakit. Sehingga dalam penelitian ini terdapat kemungkinan bias misklasifikasi karena status penyakit sudah terjadi dan variabel data hanya diperoleh dari rekam medis yang ada. Salah satu bias informasi lain yang mungkin ada pada penelitian ini adalah informasi responden yang kemudian melanjutkan pengobatan pada pusat fertilisasi in vitro lainnya di luar klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo.

Walaupun sudah terdapat rekam medis standar untuk fertilisasi in vitro tetap terdapat keterbatasan dalam kualitas data terkait dengan pengisiannya yang dilakukan oleh petugas medis dan para medis yang berbeda-beda. Pada penelitian ini digunakan juga formulir pengumpulan data dan data dikumpulkan oleh peneliti langsung serta dilakukan pengecekan kembali saat data di *entry*, bila dibutuhkan akan dilakukan konfirmasi ulang baik dengan menanyakan kembali ke petugas kesehatan ataupun

melihat kembali pada rekam medis, tetap ini tetap tidak dapat mencegah terjadinya kemungkinan adanya bias seleksi.

6.2. Pembahasan hasil Penelitian

6.2.1. Keberhasilan fertilisasi in vitro

Pada penelitian ini jumlah seluruh responden adalah 129 responden dimana diketahui 33 responden (25,58%) mengalami kehamilan, 4 (3%) orang *loss to follow up* dan 92 (71,3%) orang tidak mengalami kehamilan setelah mengikuti program fertilisasi in vitro. Sehingga didapatkan angka insidens rate sebesar 6/1000 fertilisasi in vitro.

Dari hasil perhitungan keseluruhan probabilitas selama masa pengamatan dimulai pada bulan januari 2006-31 April 2008, dengan menggunakan metode Kaplan Meier memperlihatkan keseluruhan probabilitas keberhasilan pasangan yang mengikuti fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSCM adalah 16,99% (42 hari), 41,32% (56 hari), 74,78% (91 hari) dan 87,39% (127 hari) dengan median survival pada hari ke 66. Pada penelitian ini digunakan ukuran waktu hari dibandingkan minggu sebagai satuan karena satuan waktu hari akan menunjukkan akurasi yang lebih baik terhadap hasil, karena bila dalam minggu terdapat kurn waktu antara 1-7 hari.

Keberhasilan kehamilan pada pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo tahun 2006-2008 adalah sebesar 25,58%, dimana angka ini lebih rendah dibandingkan dengan penelitian lain yang dilakukan oleh beberapa pusat infertilitas di Eropa yaitu sebesar 33,9% oleh Van Hooren dkk tahun 2001 dan probabilitas kehamilan di RSAB Harapan Kita pada tahun 2005 adalah sebesar 27% dan beberapa pusat fertilisasi in vitro lainnya.

Pada pusat FIV lainnya angka keberhasilan fertilisasi in vitro tahun 2007 di RS Hasan Sadikin (klinik Aster) sebesar 25% , RSUD Dr Sutomo (klinik Graha Amerta) sebesar 26%, RS Dr Sardjito (klinik Permata Hati) sebesar 27%, RSIA Bunda (klinik Morula)sebesar 28,5%

Hal ini mungkin disebabkan karena pusat pelayanan infertilitas pada tempat tersebut sudah memiliki tenaga medis dan paramedis yang lebih berpengalaman, teknik fertilisasi yang lebih baik, ketersediaan peralatan serta pengalaman yang lebih lama dalam menangani kasus infertilitas dengan melakukan fertilisasi in vitro.

Dimana pengobatan infertilitas dengan fertilisasi in vitro di RSAB Harapan Kita telah dimulai sejak tahun 1987 bahkan di Eropa fertilisasi in vitro sudah dimulai sejak tahun 1978 (Inggris), sedangkan di klinik Yasmin sendiri baru dimulai pada tahun 2004. Walaupun demikian dapat dikatakan bahwa keberhasilan fertilisasi in vitro di klinik Yasmin kurang lebih sama dengan berbagai pusat infertilitas lainnya, tetapi berbagai upaya dapat dilakukan untuk semakin meningkatkan angka keberhasilan.

Sedangkan untuk probabilitas kehamilan menurut kontribusi waktu belum didapatkan penelitian yang serupa terutama pada satu siklus program fertilisasi in vitro. Umumnya penelitian lain mengukur probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro dengan jumlah siklus fertilisasi in vitro lebih dari satu siklus yang dilakukan setiap pasangan infertilitas.

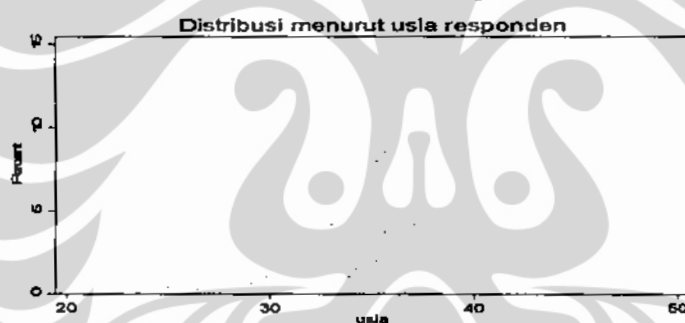
Pada penelitian ini terlihat median survival adalah pada hari ke 66 pengamatan sehingga dapat dikatakan sampai dengan hari ke-66 pengamatan sekitar 50% pasangan infertilitas yang mengikuti fertilisasi in vitro sudah mengalami kehamilan. Dimana diketahui evaluasi kehamilan pertama kali dilakukan umumnya setelah 2 minggu dilakukan transfer embrio atau pada hari ke 42 dan kemungkinan kehamilan pada saat

itu hanya 17%. Sehingga untuk mendapatkan hasil yang maksimal penentuan kehamilan umumnya dilakukan setiap 2 minggu setelah evaluasi pertama sampai dapat dipastikan tidak terjadi kehamilan sesuai tanda-tanda biologis dan hasil pemeriksaan klinis.

6.2.2. Hubungan Usia dengan Keberhasilan FIV

Mayoritas usia istri yang menjadi responden dan mengikuti program fertilisasi *in vitro* di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo berusia antara 30-40 tahun (40%) dengan rentang usia antara minimal 22 tahun dan maksimum 48 tahun seperti terlihat pada gambar dibawah ini.

Gambar 6.1. Distribusi usia responden



Pada penelitian ini dilakukan kategorisasi dari usia berdasarkan *cutt off point* dari referensi yang ada. Sehingga usia kemudian dikelompok menjadi 2 bagian yaitu usia kurang atau sama dengan 35 tahun dan usia lebih dari 35 tahun. Dari hasil penelitian diketahui bahwa responden yang berusia ≤ 35 tahun memiliki probabilitas untuk tidak hamil lebih tinggi pada hari ke 42 sebesar 82,05% dibandingkan pada kelompok usia > 35 tahun didapatkan probabilitas yang lebih rendah yaitu 84,75 %. Dari hasil penelitian tersebut tampak responden dengan usia ≤ 35 tahun memiliki probabilitas keberhasilan relatif lebih tinggi untuk mengalami kehamilan daripada kelompok responden > 35 tahun, dimana terlihat pada median survival 50% kehamilan

pada usia ≤ 35 tahun pada hari pengamatan ke 59 lebih cepat dibandingkan dengan usia > 35 tahun pada hari pengamatan ke 66.

Hal ini sejalan dengan teori dan tinjauan pustaka bahwa wanita pada usia ≤ 35 tahun memiliki keadaan fertilitas yang baik terkait dengan keadaan hormonal, jumlah cadangan sel telur dan keadaan organ reproduksi lainnya. Dimana diketahui setelah usia > 35 tahun jumlah oosit (cadangan sel telur) hanya 10.000 dan terus menurun sampai usia 40 tahun (menopause). Sehingga keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas sangat dipengaruhi oleh usia isteri. Namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,769$). Dan dengan uji cox regression usia isteri ≤ 35 tahun memiliki resiko keberhasilan 0,769 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok umur > 35 tahun, secara statistik tidak bermakna ($HR=0,896$ CI 0,43-1,87).

Hasil Penelitian Soebijanto dkk, 2005 didapatkan kemungkinan kehamilan pada usia 19-26 tahun sebesar 50% dan kemungkinan ini menurun menjadi 40 % pada golongan usia 27- 34 tahun serta $< 30\%$ pada golongan usia 35-39 tahun. Pada tahun 2001 di AS angka kelahiran hidup per transfer embrio pada program fertilisasi in vitro-embrio transfer (FIV-ET) 41,1% pada umur isteri 35-37 tahun; 25,4% pada umur isteri 38-40 tahun.; 14,5% pada umur 41-42 tahun; 5,9 % pada umur 43 tahun dan 2,9 % pada umur 44 tahun atau lebih. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lintsen dkk di Belanda yang dilakukan secara nasional untuk melihat probabilitas kehamilan berdasarkan beberapa faktor didapatkan usia 20-24 (39%), 25-29 (52%), 30-34 (50%), 35-39 (38%) dan 40 - 44 (24%). Dimana hasil ini menunjukkan bahwa pada usia $<$ dari 25 tahun keberhasilan fertilisasi lebih rendah, dimana faktor yang mungkin menjadi penyebab adalah keinginan untuk memiliki anak pada usia muda, gaya hidup dan adanya masalah

berat badan. Dan pada penelitian Vinay Sharma dkk (2002) didapatkan secara bermakna pada usia ≤ 35 tahun probabilitas keberhasilan adalah 37% dan pada usia > 35 tahun 22%.

Dimana perbedaan ini mungkin berkaitan dengan variasi diantara sampel penelitian, desain penelitian, dan dalam pengelompokan umur yang dilakukan sehingga menyebabkan hasil penelitian yang didapatkan berbeda.

Walaupun secara statistik tidak bermakna tetapi secara substansi karena kesesuaian dengan teori yang ada, maka pada penelitian ini dapat memberikan gambaran bahwa usia > 35 tahun merupakan kelompok umur yang keberhasilan fertilisasi in vitronya lebih rendah. Sehingga perlu dilakukan pengkajian awal yang lebih teliti terkait dengan faktor lain yang berhubungan dengan proses fertilisasi in vitro termasuk berbagai teknik yang diperlukan agar dapat memperbesar keberhasilan fertilisasi in vitro tersebut. Sehingga dapat direkomendasikan agar salah satu kriteria dari pengobatan dengan FIV adalah usia sebaiknya kurang dari 35 tahun.

Dari hasil analisa sensitivitas dan spesifisitas dengan menggunakan grafik ROC didapatkan nilai batas usia yang sama dengan nilai yang telah ditetapkan oleh peneliti.

6.2.3. Hubungan riwayat kehamilan dengan FIV

Pada penelitian ini didapatkan adanya riwayat kehamilan sebelumnya relatif lebih tinggi probabilitas keberhasilannya dibandingkan dengan responden tanpa riwayat kehamilan sebelumnya, dan pada uji log rank perbedaan tersebut secara statistik bermakna ($p= 0,015$). Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan tidak ada riwayat kehamilan sebelumnya yakni 85 (88,54%) adalah sensor dan event 21 (63,64%). Kelompok dengan adanya riwayat kehamilan sebelumnya

didapatkan sensor sebesar 11 (11,46%) dan event sebesar 12 ((36,36%). Hanya 20% dari kelompok dengan tidak ada riwayat kehamilan yang mengalami event.

Menurut kelompok riwayat kehamilan diketahui bahwa adanya faktor riwayat kehamilan sebelumnya memiliki resiko yang berbeda terhadap probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro. Dimana hal ini sejalan dengan penelitian lainnya.

Probabilitas kehamilan pada kelompok yang memiliki riwayat kehamilan sebelumnya lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dengan adanya riwayat kehamilan sebelumnya. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain yang dilakukan oleh Lintsen dkk di Belanda yang dilakukan secara nasional untuk melihat probabilitas kehamilan berdasarkan beberapa faktor didapatkan pada infertilitas primer sebesar 44% dan pada infertilitas sekunder sebesar 45% dimana hasil yang ditemukan juga bermakna. Dimana pada penelitian yang dilakukan Templeton dkk (1996) dan Stolwijk dkk (2000) memberikan hasil yang sama terutama bila kehamilan sebelumnya memberikan kelahiran hidup.

Sehingga adanya riwayat kehamilan sebelumnya memiliki resiko keberhasilan kehamilan sebesar 2,374 kali dibandingkan responden yang tidak memiliki riwayat kehamilan sebelumnya (HR =2,374 CI 1,15-4,89) dan secara statistik bermakna. Menurut kelompok reponden dengan riwayat kehamilan sebelumnya dan dengan tidak ada riwayat kehamilan sebelumnya diketahui memiliki risiko yang berbeda terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro.

Probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro pada kelompok dengan adanya riwayat kehamilan sebelumnya lebih baik dibandingkan dengan probabilitas survival keberhasilan fertilisasi in vitro pada kelompok tanpa riwayat kehamilan sebelumnya. Hal ini disebabkan karena pada kelompok dengan adanya riwayat kehamilan

sebelumnya membuktikan bahwa proses fertilisasi pernah terjadi dan berhasil walaupun belum tentu menghasilkan kelahiran hidup. Keberhasilan fertilisasi ini baik yang terjadi karena alamiah ataupun bantuan merupakan bukti adanya kesempatan proses fertilisasi dapat lebih berhasil. Sementara pada kelompok tanpa riwayat kehamilan sebelumnya belum teruji adanya kemungkinan fertilisasi dapat terjadi baik secara alamiah maupun secara berbantuan, oleh sebab itu perlu berbagai perbaikan kondisi pasutri agar proses fertilisasi dapat terjadi secara optimal.

6.2.4. Hubungan lamanya mengalami infertilitas dengan keberhasilan FIV

Pada penelitian tampak responden dengan lamanya mengalami infertilitas ≤ 3 tahun memiliki probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro relatif lebih tinggi daripada kelompok responden > 3 tahun, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,838$).

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan lama infertilitas ≤ 3 tahun adalah sensor sebanyak 15 (15,63%) dan event sebanyak 7 (21,21%). Kelompok dengan lamanya infertilitas > 3 tahun didapatkan sensor sebesar 81 (84,38%) dan event sebesar 26 (78,79%). Dimana kelompok dengan lama infertilitas > 3 tahun merupakan 83% dari responden.

Probabilitas kehamilan pada kelompok yang memiliki lama infertilitas ≤ 3 tahun lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok dengan lama infertilitas > 3 tahun. Dimana kelompok dengan lama infertilitas ≤ 3 tahun memiliki probabilitas kehamilan sebesar 0,92 kali dibandingkan dengan kelompok dengan lama infertilitas > 3 tahun (HR = 0,92 CI 0,39-2,13) secara statistik tidak bermakna. Sehingga menurut kelompok lamanya mengalami infertilitas diketahui bahwa faktor

lamanya mengalami infertilitas kehamilan tidak memiliki resiko yang berbeda terhadap probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Lintsen dkk (2007) di Belanda yang dilakukan secara nasional untuk melihat probabilitas kehamilan berdasarkan beberapa faktor didapatkan secara bermakna pada lamanya mengalami infertilitas pada < 2 tahun (46%), 2-3 tahun (48 %), 3-4 tahun (45%), 4-6 tahun (42%) dan \geq 6 tahun (41 %). Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh karakteristik populasi yang berbeda, desain penelitian, sumber data yang digunakan dan variasi jumlah sampel studi yang digunakan berbeda, pengelompokan lamanya mengalami infertilitas yang berbeda serta kemungkinan adanya faktor kofounding lain yang tidak diteliti sehingga menimbulkan hasil penelitian yang berbeda.

Walaupun secara statistik tidak bermakna tetapi secara substansi hal ini dapat memberikan gambaran lamanya mengalami infertilitas memiliki pengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro, dimana semakin lama pasangan mengalami infertilitas maka probabilitas kehamilan pada fertilisasi in vitro menjadi menurun. Lamanya mengalami infertilitas terkait juga dengan semakin bertambahnya usia isteri yang juga akan mempengaruhi berbagai kondisi organ dan kondisi klinis dari fertilitas seorang wanita.

Dan sesuai teori yang ada sebaiknya untuk memulai fertilisasi in vitro adalah setelah mengalami fertilitas lebih dari 3 tahun atau dapat ditunggu sampai dengan 3 tahun, karena probabilitas keberhasilan kehamilan dengan fertilisasi alaminya dibawah 3 tahun memiliki keberhasilan yang cukup besar. Hal ini penting untuk memberikan waktu kepada pasangan infertil untuk memutuskan keikutsertaan ataupun pilihan

pengobatan dengan fertilisasi in vitro, mengingat biaya yang tidak murah dibandingkan dengan keberhasilan yang masih rendah.

Dari hasil analisa sensitivitas dan spesifisitas dengan menggunakan grafik ROC didapatkan nilai batas lamanya infertilitas yang baru yaitu 7 tahun. Dan setelah dilakukan analisa diketahui tidak bermakna dengan p value = 0,556.

6.2.5. Hubungan lamanya menikah dengan keberhasilan FIV

Pada penelitian ini tampak responden dengan lama menikah ≤ 1 tahun memiliki probabilitas keberhasilan relatif lebih tinggi daripada kelompok responden dengan lama menikah > 1 tahun, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,889$). Dengan cox regresi didapatkan bahwa kelompok dengan lama menikah > 1 tahun memiliki keberhasilan kehamilan 0,897 kali dibandingkan dengan kelompok dengan lama menikah ≤ 1 tahun (HR= 0,897 CI 0,21-2,78) dan secara statistik tidak bermakna. Perbedaan ini kemungkinan disebabkan oleh variasi jumlah sampel studi, sumber data yang digunakan, karakteristik populasi yang diteliti dan kemungkinan adanya faktor kofounding lain yang tidak diteliti dalam penelitian ini.

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan lama menikah ≤ 1 tahun adalah sensor sebanyak 4 (4,17%) dan event sebanyak 2 (6,06%). Kelompok dengan lamanya menikah > 1 tahun didapatkan sensor sebesar 92 (95,83%) dan event sebesar 31 (93,94%). Dimana kelompok dengan lama menikah > 1 tahun merupakan 95 % dari responden.

Dari tinjauan pustaka didapatkan Jacob (2000) didapatkan angka kumulatif kehamilan 56,8% pada lama menikah 1 tahun, 32 % pada lama menikah sama atau lebih 2 tahun, 29,9% pada lama menikah 3 tahun 23,3% pada lama menikah 4 tahun

dan 19,7% pada lama menikah 5 tahun. Dan dari penelitian yang dilakukan oleh Snik dkk (1997) diketahui angka kehamilan spontan di populasi dalam 24 bulan setelah melakukan hubungan seksual secara teratur adalah 27,4% dan setelah 24 bulan sebesar 12,3%.

Pada penelitian ini terlihat bahwa kelompok dengan lama menikah ≤ 1 tahun tidak memiliki resiko keberhasilan fertilisasi in vitro yang berbeda dengan kelompok dengan lama menikah > 1 tahun. Hal ini mungkin disebabkan karena lama menikah berkaitan juga dengan lamanya mengalami infertilitas dan umur dari isteri. Dan mungkin lama menikah bukan faktor yang berpengaruh langsung terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro, karena lama menikah merupakan salah satu kriteria dari diagnosis awal dari infertilitas, tetapi bukan faktor yang berperan langsung pada pilihan pengobatan fertilisasi in vitro. Faktor-faktor lain yang terkait mungkin mempengaruhi hasil penelitian ini adalah faktor suami seperti kebiasaan merokok pada suami, adanya riwayat penyakit pada suami, faktor kejiwaan pasangan tersebut serta faktor sosial budaya seperti kebiasaan melakukan hubungan seksual yang berbeda dengan penelitian sebelumnya.

Dari hasil analisa sensitivitas dan spesifisitas dengan menggunakan grafik ROC didapatkan nilai batas lama menikah yang baru yaitu 7 tahun. Dan setelah dilakukan analisa diketahui tidak bermakna dengan p value = 0,064.

6.2.6. Hubungan Indeks masa tubuh dengan keberhasilan FIV

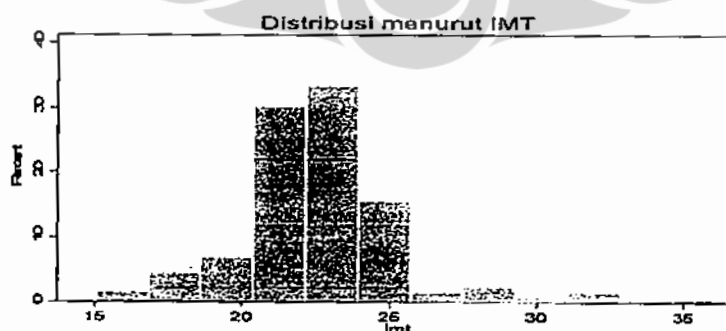
Mayoritas responden yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo memiliki IMT 20-25 kg/m² (45%) dengan rentang IMT antara 15 – 34 kg/m². Pada penelitian ini dilakukan kategorisasi dari IMT berdasarkan cutt off point dari referensi yang ada. Dari hasil penelitian diketahui

bahwa responden yang memiliki IMT ≤ 25 kg/m² memiliki probabilitas keberhasilan kehamilan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok > 25 kg/m² yang sebesar pada hari ke 46 pengamatan, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,056$).

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan IMT ≤ 25 kg/m² adalah sensor sebanyak 87 (90,63 %) dan event sebanyak 33 (100%). Kelompok dengan IMT > 25 kg/m² didapatkan sensor sebesar 9 (9,38%) dan event sebesar 0 (0%). Dari komposisi responden yang terbanyak adalah responden dengan kategori IMT ≤ 25 kg/m² (93,02%). Dari referensi yang ada obesitas (IMT > 25 kg/m²) merupakan faktor resiko yang dapat mempengaruhi kesuburan wanita. Sehingga pada wanita yang memiliki IMT dengan kategori obesitas probabilitas keberhasilan fertilisasi In vitro lebih rendah.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Metwally dkk (2007) didapatkan hasil yang bermakna untuk usia < 35 tahun IMT 20-24,9 (34%), 25-29,9 (33%) dan > 30 (20%) sedangkan pada usia ≥ 35 tahun IMT 20-24,5 (22,4%); 25-29.9 (25%) dan > 30 (28,1%).

Gambar 6.2. Distribusi menurut IMT



Hasil Penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian lain walaupun secara statistik tidak bermakna. Sehingga terlihat kelompok IMT ≤ 25 kg/m² memiliki risiko yang

sama dengan kelompok dengan IMT >25 kg/m² dalam keberhasilan fertilisasi in vitro. Dimana hal ini dapat disebabkan karena karakteristik populasi yang berbeda, desain penelitian, sumber data yang digunakan, variasi jumlah sampel studi yang digunakan berbeda dan penggolongan IMT yang berbeda. Pada penelitian ini jumlah sampel yang memiliki IMT. 25 kg/m² sangat sedikit dan tidak satupun yang mengalami *outcome/event*.

Dalam melakukan penggolongan IMT peneliti menggunakan batasan obesitas dari WHO yang mungkin untuk karakteristik populasi wanita di Indonesia lebih rendah dibandingkan rata-rata di dunia. Tidak adanya event pada kelompok > 25 kg/m² juga mempengaruhi nilai kemaknaan pada uji statistik. Walaupun demikian peneliti tetap mengikutkan variabel IMT ini ke dalam analisa multivariat hanya pada saat pemodelan IMT ini tidak diikutkan dalam analisa model akhir.

Walaupun secara statistik tidak bermakna tetapi terlihat bahwa ada pengaruh IMT terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro, dimana hal ini sesuai juga dengan tinjauan pustaka. Maka intervensi terhadap penanganan obesitas perlu dipertimbangkan dalam keberhasilan fertilisasi in vitro. Pemberian diet yang benar akan berkontribusi terhadap penurunan berat badan dan kesuburan wanita melalui mekanisme hormonal. Sehingga keterlibatan ahli gizi dalam penanganan infertilitas harus menjadi pertimbangan.

Peneliti juga melakukan analisa dengan menggunakan nilai batas obesitas berdasarkan widyapangan dan gizi yaitu ≤ 18 kg/m². Dan setelah dilakukan analisa diketahui tidak bermakna dengan p value = 0,074.

6.2.7. Hubungan kebiasaan merokok dengan keberhasilan FIV

Pada penelitian ini tampak responden dengan tidak memiliki kebiasaan merokok didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang memiliki kebiasaan merokok, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p= 0,664$).

Pada penelitian ini kelompok dengan tidak adanya kebiasaan merokok didapatkan sensor 93 (96,88%) dan event 32 (96,97%). Sedangkan pada kelompok dengan adanya kebiasaan merokok didapatkan sensor sebanyak 3 (3,13%) dan event sebanyak 1 (3,03%).

Dari penelitian ini terlihat bahwa adanya kebiasaan merokok menyebabkan resiko keberhasilan fertilisasi in vitro lebih baik daripada kelompok yang tidak memiliki kebiasaan merokok sebesar 0,647 kali (HR= 0,647 CI 0,09-4,77). Pada penelitian ini kelompok yang memiliki riwayat merokok dan kelompok yang tidak memiliki riwayat merokok secara statistik tidak bermakna sehingga diantara kedua kelompok ini tidak memiliki resiko yang berbeda secara statistik terhadap probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro.

Ini dimungkinkan karena variasi jumlah sampel yang merokok sangat sedikit, desain studi dan juga karena informasi kebiasaan merokok ini hanya berdasarkan informasi dari responden yang terdapat di rekam medis tanpa melakukan wawancara ulang dengan responden.

Beberapa penelitian yang berhubungan dengan kebiasaan merokok dan keberhasilan fertilisasi in vitro seperti tabel 6.1. dibawah ini.

Tabel 6.1. Hubungan antara merokok dengan fertilisasi in vitro

Referensi	Hasil	Kesimpulan
Augood dkk (1998) UK	OR = 0,66 (95%CI1,31-1,91) antara perokok dan non perokok	Terdapat hubungan yang signifikan, fertilitas berkurang menjadi 60%
Crha dkk (2001) Czech	OR kehamilan pada perokok 0,57 dan OR pada non perokok 1,48	Ada pengaruh negatif merokok pada keberhasilan FIV
Elenbogen dkk (1991) Israel	Fertilisasi rate lebih rendah pada perokok 657 vs 1077 (p<0,05)	Merokok memiliki pengaruh pada keberhasilan FIV
El Nemr dkk (1998) UK	Angka kegagalan FIV lebih tinggi pada kelompok perokok 13,9% vs 4,6%	Merokok secara signifikan berpengaruh terhadap kualitas cadangan sel telur pada saat stimulasi ovarium

Dari berbagai penelitian diatas terlihat kebiasaan merokok memiliki pengaruh secara bermakna terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro mulai dari jumlah cadangan sel telur yang ada sampai dengan angka keberhasilan fertilisasi. Walaupun pada penelitian ini hasil yang didapatkan berbeda dan tidak bermakna tetapi kemungkinan terjadinya perbedaan ini adalah disebabkan karena perbedaan karakteristik populasi yang diteliti berbeda, dimana sebagian besar penelitian dilakukan di luar Indonesia yang umumnya wanita memiliki kebiasaan merokok. Sedangkan wanita di Indonesia umumnya tidak memiliki kebiasaan merokok dan adanya sifat ketimuran yang menyebabkan tidak mudahnya menggali informasi mengenai kebiasaan yang kurang baik.

Dalam hal merokok setidaknya ada 3 faktor yang kita gali yaitu lamanya merokok, jumlah rokok per hari yang dikonsumsi dan sudah berapa lama responden berhenti merokok. Data ini tidak didapatkan lengkap pada rekam medis sehingga sulit untuk dilakukan analisa lebih lanjut. Hal lain yang penting adalah umumnya populasi merokok pasif di Indonesia lebih tinggi daripada perokok aktif, sehingga hal ini yang mungkin menjadi penyebab walaupun isteri tidak merokok tetapi sebenarnya mereka

adalah perokok pasif. Dimana perokok pasif memiliki resiko yang lebih buruk daripada perokok aktif. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah apakah pada ke 4 responden yang menyatakan memiliki kebiasaan merokok merupakan faktor kejiwaan sebagai akibat keadaan infertitas yang dimilikinya. Adanya faktor kofounding atau interaksi lain seperti perokok pasif, tingkat pendidikan, status sosial ekonomi dan kebiasaan lainnya seperti minum kopi yang tidak diteliti dalam penelitian ini juga mungkin menyebabkan perbedaan hasil penelitian.

6.2.8. Hubungan cadangan sel telur dengan keberhasilan FIV

Pada penelitian ini tampak responden dengan cadangan sel telur normal didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih baik daripada kelompok dengan cadangan sel telur yang tidak normal, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut bermakna ($p= 0,04$). Dengan cox regresssion diketahui kelompok dengan cadangan sel telur normal memiliki keberhasilan fertilisasi in vitro sebesar 2,16kali dibanding dengan kelompok dengan cadangan sel telur yang tidak normal (HR= 2,16CI 1-4,6).

Pada penelitian ini kelompok dengan cadangan sel telur normal didapatkan sensor 52 (54,17%) dan event 24 (72,73%). Sedangkan pada kelompok dengan cadangan sel telur tidak normal didapatkan sensor sebanyak 44 (45,83%) dan event sebanyak 9 (27,27%). Pada penelitian ini kelompok yang memiliki cadangan sel telur tidak normal dan kelompok yang dengan cadangan sel telur normal secara statistik bermakna sehingga diantara kedua kelompok ini memiliki resiko yang berbeda secara statistik terhadap probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro. Kelompok responden dengan cadangan sel telur normal adalah sebesar 58,9% dari responden.

Pada penelitian yang dilakukan oleh De Placido dkk pada tahun 2000 di Itali didapatkan keberhasilan kehamilan pada fertilisasi invitro pada kelompok dengan cadangan sel telur normal adalah 33,5%, sedangkan pada kelompok dengan cadangan sel tidal normal adalah 15,3%.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian tersebut dimana kelompok dengan cadangan sel telur yang normal memiliki resiko keberhasilan fertilisasi in vitro lebih baik dibandingkan dengan kelompok dengan cadangan sel telur yang tidak normal. Hal ini menunjukkan adanya cadangan sel telur yang normal merupakan faktor yang berperan dalam proses fertilisasi. Kualitas sel telur yang baik akan mempengaruhi proses lanjut dari fertilisasi in vitro sehingga menghasilkan kehamilan dan berakhir pada kelahiran hidup. Adanya cadangan sel telur yang normal berkaitan juga dengan usia wanita dan keadaan hormon wanita. Sehingga penilaian awal mengenai hormon reproduksi merupakan kunci awal untuk menilai apakah ada gangguan ovulasi yang menyebabkan sel telur yang dihasilkan tidak normal.

6.2.9. Hubungan endometriosis dengan keberhasilan FIV

Dari hasil penelitian ini tampak responden dengan tidak adanya endometriosis didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih baik daripada kelompok yang tidak memiliki endometriosis, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,266$). Dengan uji cox regression didapatkan probabilitas kehamilan pada kelompok dengan endometriosis lebih rendah 0,52 kali dibandingkan dengan kelompok tanpa endometriosis (HR =0,52 CI 0,15-1,7).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lintsen et al. tahun 2007 dimana $p=0,11$ didapatkan angka endometriosis merupakan HR 1,05 dengan CI 0,88-1,26.

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan tidak adanya endometriosis dimana sensor sebanyak 76 (80,85%) dan event sebanyak 30 (90,91%). Kelompok dengan adanya endometriosis didapatkan sensor sebesar 18 (19,15%) dan event sebesar 3 (9,09%). Dari komposisi responden yang terbanyak adalah responden dengan tidak adanya endometriosis 106 responden (83,46%).

Pada Penelitian lain yang dilakukan Barnhart K dkk (2002) tentang efek endometriosis pada fertilisasi invitro didapatkan pasien dengan endometriosis secara signifikan memiliki angka kehamilan lebih rendah (OR 0,56 95%CI 0,44-0,7).

Perbedaan secara statistik pada penelitian ini kemungkinan disebabkan adanya variasi sampel yang digunakan pada setiap kelompok pajanan, sumber data yang digunakan sehingga mungkin saja hasilnya secara prosentase dan secara signifikan berbeda.

Dari tinjauan pustaka kita ketahui bahwa endometriosis didapatkan pada 20-40% wanita dengan masalah infertilitas dibandingkan pada wanita tanpa masalah infertilitas hanya sebesar 0,5-5%. Fertilisasi in vitro merupakan salah satu pengobatan endometriosis yang terbaik pada kasus pasangan yang mengharapkan kehamilan, terutama pada keadaan endometriosis yang berat. Tetapi sampai sekarang efektifitas dari fertilisasi in vitro sebagai pengobatan endometriosis masih menjadi perdebatan terutama pada pasien yang sudah dioperasi sebelumnya. Karena adanya berbagai jenis/derajat endometriosis maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh berbagai jenis/derajat endometriosis (*staging*) tersebut terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro. Pada penelitian ini data mengenai derajat endometriosis tidak didapatkan pada rekam medis sehingga tidak bisa dilakukan analisa lebih lanjut.

Disarankan agar dalam rekam medis data mengenai derajat endometriosis ini dapat dijadikan sebagai informasi tambahan.

6.2.10. Hubungan gangguan infertilitas pada suami dengan keberhasilan fertilisasi in vitro

Dari hasil penelitian ini tampak responden dengan tidak adanya gangguan infertilitas pada suami didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih baik daripada kelompok yang memiliki gangguan infertilitas pada suami, setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p = 0,157$). Dengan cox regression didapatkan probabilitas keberhasilan pada kelompok dengan tidak ada gangguan infertilitas pada suami sebesar 1,65 kali ($HR=1,65$ CI 0,81-3,34) secara statistik tidak bermakna.

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan adanya gangguan infertilitas suami dimana sensor sebanyak 53 (55,21%) dan event sebanyak 19 (57,58%). Kelompok dengan tidak adanya gangguan infertilitas suami didapatkan sensor sebesar 43 (44,79%) dan event sebesar 14 (42,42%). Dari komposisi responden adalah responden dengan tidak adanya gangguan infertilitas pada suami sebesar 57 responden (44,19%) dan dengan gangguan infertilitas suami adalah 72 (55,81%).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSAB Harapan Kita tahun 2000 dimana gangguan fertilisasi pada pria secara bermakna mempengaruhi keberhasilan fertilisasi in vitro. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan mungkin dikarenakan variasi sampel antar kelompok yang berbeda, sumber data yang digunakan dan adanya faktor lain yang dapat menjadi kofounding pada gangguan infertilitas suami sehingga mungkin saja hasilnya secara prosentase dan signifikan berbeda. Faktor kebiasaan merokok, minum minuman beralkohol, minum kopi, adanya penyakit

menular seksual, parotitis, pekerjaan yang terpapar pada suhu yang tinggi dan zat kimia, aktivitas atlit dan beberapa obat (obat antihipertensi, antibiotik dan lainnya) merupakan faktor penyebab gangguan infertilitas pada pria (Behre, et al 1997: Speroff 1999).

Dimana data faktor –faktor yang mempengaruhi ini tidak didapatkan pada rekam medis. Disarankan mengingat RSUPN Cipto Mangunkusumo adalah salah satu RS pendidikan bagi dokter umum, dokter spesialis dan dokter subspecialis endokrin dan juga sekaligus pusat penelitian bagi FKUI maka diharapkan informasi ini dapat dilengkapi pada rekam medis.

6.2.11 Hubungan teknik ICSI dengan keberhasilan FIV

Dari hasil penelitian ini tampak responden tidak dengan teknik ICSI didapatkan probabilitas keberhasilan relatif lebih rendah daripada kelompok yang dengan teknik ICSI, namun setelah diuji secara statistik dengan uji log rank perbedaan tersebut tidak bermakna ($p= 0,721$).

Kelompok responden terbanyak didapatkan pada kelompok dengan teknik ICSI dimana sensor sebanyak 90 (95,74%) dan event sebanyak 33 (100%). Kelompok dengan teknik non ICSI didapatkan sensor sebesar 4 (4,26%) dan event sebesar 0 (0%). Dari komposisi responden terbanyak adalah responden dengan menggunakan teknik ICSI sebesar 123 responden (96,85%).

Studi di Cornell sejak tahun 1995 dari 10.000 kasus ICSI yang dilakukan, 76% terjadi fertilisasi, 85% pasien mendapatkan embrio yang baik dan angka kehamilan mencapai 50%.

Dari data RSAB Harapan Kita dimana penggunaan teknik ICSI pada fertilisasi *in vitro* pada keberhasilan kehamilan adalah sebesar 25% dibandingkan dengan teknik konvensional 27%.

Walaupun penggunaan teknik ICSI relatif lebih sulit dibandingkan dengan teknik Non ICSI tetapi memiliki angka keberhasilan pada fertilisasi *in vitro* lebih baik. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang sama walaupun secara statistik tidak bermakna, dimana gambaran hasil penelitian ini berbeda dengan hasil di RSAB Harapan Kita. Hal ini mungkin karena RSAB Harapan Kita telah lama dan lebih berpengalaman dalam melakukan fertilisasi *in vitro* dengan menggunakan teknik konvensional.

Perbedaan hasil secara prosentase dan signifikan pada penelitian ini lebih disebabkan karena variasi pada sampel, dimana pada teknik Non ICSI tidak ada satupun yang mengalami outcome dan jumlah responden yang sangat sedikit (10%).

6.3. Estimasi Keberhasilan fertilisasi *in vitro*

Setelah dilakukan analisis multivariat dan mencari model yang paling tepat untuk mengestimasi keberhasilan fertilisasi *in vitro*, maka didapatkanlah variabel adanya riwayat kehamilan merupakan faktor yang berpengaruh secara bermakna terhadap keberhasilan fertilisasi *in vitro*.

Berdasarkan gambar 5.26. pada bab V, terlihat secara keseluruhan probabilitas keberhasilan fertilisasi *in vitro* dengan responden yang memiliki riwayat kehamilan sebelumnya lebih baik dari responden yang pernah tidak memiliki riwayat kehamilan sebelumnya. Yang secara tidak langsung per definisi dapat diartikan keberhasilan fertilisasi *in vitro* lebih baik pada kelompok infertilitas sekunder dibandingkan dengan

kelompok infertilitas primer. Sehingga pilihan pengobatan fertilisasi in vitro pada kasus-kasus infertilitas sekunder akan lebih baik daripada untuk pengobatan kasus infertilitas primer.

Dari gambar 5.22. dibawah ini terlihat probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro berdasarkan riwayat kehamilan sebelumnya 50% responden akan mengalami kehamilan pada hari ke 52 pengamatan sedangkan pada responden dengan tidak ada riwayat kehamilan dibutuhkan waktu lebih lama agar 50% responden mengalami kehamilan yaitu pada hari pengamatan ke 73. Sedangkan pada hari ke 42 dimana hari tersebut merupakan satu siklus dari protokol pengobatan dengan fertilisasi invitro (6 minggu) didapatkan probabilitas kehamilan hanya 31,82% pada infertilitas sekunder.

Pada penelitian ini dibuat model persamaan fungsi survival keberhasilan fertilisasi in vitro yang berhubungan dengan riwayat kehamilan sebelumnya. Fungsi survival dipilih karena akan memberikan gambaran probabilitas kehamilan dibandingkan dengan fungsi hazard yang hanya memberikan gambaran kecepatan (rate) dari keberhasilan kehamilan FIV dengan pengaruh faktor riwayat kehamilan. Sehingga setiap satuan waktu (hari) probabilitas kehamilan pada FIV akan berbeda sesuai dengan persamaan estimasi tersebut.

Probabilitas keberhasilan fertilisasi in vitro pada wanita dengan riwayat kehamilan sebelumnya lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tanpa riwayat kehamilan sebelumnya. Hal ini dapat dijelaskan bahwa pada wanita dengan adanya riwayat kehamilan sebelumnya menunjukkan adanya bukti pernah terjadi fertilisasi baik secara alamiah ataupun bantuan yang menghasilkan kehamilan. Dimana kita ketahui proses terjadinya kehamilan merupakan suatu proses yang sangat kompleks dan melibatkan berbagai faktor. Sehingga bila kehamilan pernah terjadi sebelumnya maka

kemungkinan terjadinya kehamilan kembali akan lebih besar karena sebagian atau seluruh proses yang kompleks tersebut telah dilalui dan terjadi keberhasilan kehamilan.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

1. Angka Keberhasilan fertilisasi in vitro pada pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo pada tahun 2006-2007 adalah sebesar 25,58% dengan angka insidens 6/1000 fertilisasi in vitro. Secara umum angka ini sama dengan angka keberhasilan pada pusat fertilisasi in vitro di Indonesia maupun di luar negeri.
2. Faktor yang berpengaruh pada keberhasilan kehamilan pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi invitro di klinik Yasmin, RSUPN Cipto Mangunkusumo adalah adanya riwayat kehamilan sebelumnya (p value= 0,047, HR= 2,13 CI 1-4,5)
3. Faktor yang tidak berpengaruh pada survival keberhasilan fertilisasi in vitro di klinik Yasmin, RSCM adalah
 - a. Usia (pvalue=0,769 HR 0,896 CI 0,43-1,87)
 - b. Lamanya mengalami infertilitas (p value=0,838 HR 0,916 CI 0,39-2,13)
 - c. Lamanya menikah (p value=0,887 HR 0,916 CI 0,21-3,78)
 - d. Indeks masa tubuh (p value=0,056 HR 1,63e-16 CI 0)
 - e. Adanya kebiasaan merokok (p value=0,664 HR 0,647 CI 0,09-4,77)
 - f. Cadangan sel telur yang normal (pvalue=0,043 HR 2,16 CI 1-4,6)
 - g. Adanya endometriosis (p value=0,266 HR 0,517 CI 0,15-1,7)
 - h. Adanya gangguan infertilitas pada suami (pvalue=0,157 HR 1,61 CI 0,81-3,34)

- i. Teknik yang digunakan ICSI atau Non ICSI (pvalue= 0, 721 HR 8,25e+13 CI 0)
4. Pasangan infertilitas dengan riwayat kehamilan sebelumnya (infertilitas sekunder) memiliki resiko keberhasilan 2,13 kali (CI 1-4,5) lebih tinggi dibandingkan dengan pasangan infertilitas tanpa riwayat kehamilan sebelumnya (infertilitas primer)
5. Keseluruhan probabilitas keberhasilan pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro di klinik Yasmin RSUPN Cipto Mangunkusumo adalah 16,99% (42 hari), 41,32% (56 hari), 74,78% (91 hari) dan 87,39% (127 hari) dengan median survival pada hari ke 66.

7.2. Saran

Berdasarkan hasil kesimpulan diatas maka dapat direkomendasikan untuk dimanfaatkan oleh pihak terkait saran-saran sebagai berikut:

7.2.1. Bagi Pengelola Klinik Yasmin

1. Faktor riwayat kehamilan merupakan faktor sangat yang berpengaruh terhadap keberhasilan kehamilan pada pasangan infertilitas yang mengikuti program fertilisasi in vitro, sehingga perlu perhatian pada faktor ini pada waktu melakukan pengkajian awal dari pasangan infertilitas walaupun pada pasutri tersebut belum pernah terjadi kelahiran hidup.
2. Upaya untuk meningkatkan angka keberhasilan fertilisasi in vitro saat ini yaitu 25% dengan angka insidens 6/1000 fertilisasi invitro, dapat dilaksanakan dengan mengetahui berbagai faktor yang mempengaruhi keberhasilan dan terus memperbaiki mutu kualitas pelayanan dengan

mengembangkan pengetahuan dan teknik fertilisasi in vitro, memperbaiki prosedur pengobatan fertilisasi in vitro, melengkapi perlengkapan yang dibutuhkan, memperbaiki kualitas pemeriksaan laboratorium dan meningkatkan kemampuan sumber daya manusia dalam hal teknik dan pemeriksaan laboratorium yang berkaitan dengan diagnosis dan tatalaksana pengobatan fertilisasi in vitro berdasarkan faktor yang diteliti pada penelitian ini ataupun pada penelitian lainnya.

3. Walaupun pada penelitian ini didapatkan berbagai faktor yang memiliki pengaruh tetapi secara statistik tidak bermakna maka perlu bagi petugas dan pengelola klinik Yasmin untuk mempertimbangkan faktor-faktor tersebut pada standar penegakkan diagnosis dan tatalaksana infertilitas sehingga mutu pelayanan akan lebih baik yang diharapkan akan semakin meningkatkan angka keberhasilan.
4. Dilihat dari probabilitas secara keseluruhan dimana pada hari ke 42 baru 17% pasangan infertilitas yang melakukan fertilisasi in vitro mengalami kehamilan, maka evaluasi keberhasilan kehamilan pasca transfer embrio dapat terus dilakukan sampai dengan diputuskan oleh tenaga medis/tenaga ahli terjadi atau tidak suatu kehamilan kehamilan, tetapi perlu dipertimbangkan lamanya waktu yang dibutuhkan untuk mengambil keputusan dan faktor kejiwaan pasangan tersebut bila keputusan hamil atau tidak membutuhkan waktu yang lama.
5. Pentingnya perbaikan pengelolaan data rekam medis terutama standarisasi pengisian, kelengkapan data dan penyimpanan rekam medis serta informasi mengenai faktor yang mungkin berpengaruh agar digali lebih rinci (seperti

merokok pasif atau aktif, lamanya merokok, jumlah rokok perhari, lamanya berhenti merokok, stadium dari endometriosis, keadaan endometrium, faktor-faktor yang berhubungan dengan timbulnya gangguan fertilitas pada pria, dan kelengkapan data lainnya) pada rekam medis, karena data tersebut dapat dijadikan sumber informasi yang sangat penting untuk penanganan mutu FIV.

7.2.2. Bagi Pasangan Infertilitas

1. Perlu disadari proses kehamilan merupakan suatu proses yang kompleks sehingga fertilisasi in vitro bukanlah suatu jaminan pasangan infertilitas mendapatkan keturunan.
2. Untuk pasangan infertilitas yang akan mengikuti program fertilisasi invitro agar mengetahui berbagai faktor yang dapat berpengaruh terhadap keberhasilan fertilisasi in vitro dan rendahnya angka keberhasilan kehamilan fertilisasi in vitro itu sendiri (angka insiden= 6/1000).
3. Karena proses fertilisasi in vitro itu sendiri cukup panjang dan kompleks serta keberhasilan yang rendah maka perlu dipersiapkan aspek kejiwaan pasangan infertilitas secara lebih baik.

7.2.3. Bagi Pengelola Program

1. Bagi pengelola program Teknik Reproduksi Berbantuan (TRB) perlu adanya penyebarluasan informasi untuk masyarakat sehingga intervensi masalah fertilisasi in vitro dapat dilakukan pada tahap awal permasalahan infertilitas.
2. Perlu adanya standarisasi penanganan infertilitas dengan menggunakan pengobatan fertilisasi in vitro pada pusat-pusat bayi tabung di Indonesia.

3. Perlu disiapkan aspek hukum dari fertilisasi in vitro ini berkaitan dengan donor sperma, sel telur yang disimpan dalam laboratorium serta kehamilan dengan hasil negatif (kelainan bawaan, kembar lebih dari 2, dan lainnya) sebagai *outcome* dari fertilisasi in vitro.
4. Perlu dilakukan integrasi dengan upaya yang dilakukan oleh BKKBN dalam hal melakukan pengaturan fertilisasi, yang bukan hanya mencakup pembatasan kelahiran (KB) tetapi juga perkembangan demografi termasuk masalah infertilitas.

7.2.4. Bagi Peneliti Lain

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel dan variasi sampel yang memadai dengan melibatkan berbagai pusat infertilitas yang ada, sehingga variabel yang dapat diikutkan dalam analisa lebih banyak serta dapat diketahui secara bermakna faktor-faktor yang berpengaruh dalam fertilisasi in vitro, yang pada akhirnya penanganan kasus infertilitas dengan fertilisasi in vitro akan lebih baik. Hal ini mengingat biaya yang dibutuhkan untuk program ini tidaklah murah.
2. Pada penelitian ini tidak terlepas dari berbagai keterbatasan sehingga penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan untuk penelitian yang lebih lanjut dengan menggunakan desain kohort prospektif terutama untuk variabel faktor usia wanita, sehingga dapat memberikan masukan bagi perbaikan pelayanan fertilisasi in vitro.

DAFTAR PUSTAKA

- ARIAWAN, I. (1998) Besar Sampel Untuk Penelitian Epidemiologi. *Besar dan Metode Sampel Pada Penelitian Kesehatan*. Jakarta.
- ANANTA, A (1996) Kecenderungan dan Faktor Penentu Fertilitas dan Mortalitas, Kantor Menteri Negara Kependudukan/BKKBN. Jakarta
- ALBOUGHAR, MA MANSOUR, RT, SEROUR, IG et al (2003) The Outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery; A case-controlled study, Egyptian IVF ET centre
- Biro Pusat Statistik, Data untuk Perencanaan Pembangunan dalam Era Desentralisasi, 2007, Jakarta
- BRINDEN, P. & RAINSBURY, P. (1992) *A textbook of invitro fertilization and assited reproduction*, New Jersey, The Parthenon Publishing Group.
- BUCKETT, W. M. (2006) A review and meta-analysis of prospective trials comparing different catheters used for embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 85, 728-734.
- COX, D. R. & OAKES, D. (1984) *Analysis of Survival Data*, New York, Chapman and Hall.
- EXCELLENCE, N. I. F. C. (2004) Fertility : Assesement and treatment for people with fertility problems. IN MOODY, J. (Ed.) *Initial Advice to people concerned about delys in conception*. first ed. London, RCOG Press.
- FORTI, G. & KRAUSZ, C. (1998) Evaluation and Treatment of Infertile Couple. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 4177-88.
- GOSDEN, L. V. & YIN, H. (2006) Micromanipulation in assisted reproductive technology: intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, and

- preimplantation genetic diagnosis. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49, 73-84.
- HINTING, A., DJATIOETOMO, H., PRAMONO, H., M. D. & SOEBANDI (2001) Pregnancy rate after Assisted Reproductive Technology vs Conventional treatment in Male Fertility. *Reprotech*, 1, 7-13.
- JACOB, T. (1993) Teknik Penanganan Pasangan Infertil sampai Fertilisasi In vitro. IN BAZIAD, A., JACOB, T., SURJANA, E. J. & ALKAFF, Z. (Eds.) *Endokrinologi Ginekologi*. Jakarta, KSERI.
- JACOB, T. (2002) Definisi dan Pengertian Fertilisasi in Vitro (FIV) dan Tandur Alih Embrio (TAE). *Bayi Tabung (Fertilisasi in vitro) sebagai pilihan pasangan suami istri pedanda anak*. Jakarta, Yayasan SamMarie Binafiat.
- KECK, C., TEMPFER, C. B. & HUGUES, J. N. (2007) *Conservative Infertility Management*, UK, Informa Healthcare.
- KELSEY, J. L., WHITTEMORE, A. S., EVANS, A. S. & THOMSON, W. D. (1996) *Methods in Observational Epidemiology*, New York, Oxford University Press.
- KLEINBAUM, D. G. (1996) *Survival Analysis A self Learning Text*, Atlanta, Springer-Verlag.
- KLONOFF-COHEN (2005) Female and Male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Human Reproduction Update*, 11, 2, 180-204
- MELDRUM, D. R. (2006) Patient preparation and standards stimulation regimens using gonadotropin releasing hormone agonists. *Clinical obstetrics and gynecology*, 49, 4-11.
- MULYANI, S. (2007) Ketahanan Hidup 1 tahun Pasien Stroke di RSCM Jakarta. *FKM*. Jakarta, UI.

- OATWAY, C., GUNBY, J. & DAYA, S. (2005) Day three versus day two embryo transfer following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Cochrane review*.
- PRITTS, E. & ATWOOD, A. (2002) Luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of the randomized trials. *Human Reproduction*, 17, 2287-2299.
- RETZLOFF, M. G. & HORNSTEIN, M. D. (2003) Is intracytoplasmic sperm injection safe? *Fertility and Sterility*, 80, 851-859.
- SALLAM, H. N. (2005) Embryo transfer: factors involved in optimizing success. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 17, 289-298.
- SOEBIJANTO, S., RUSDIANTO, E. & AFFANDI, B. (2005) Usia dan Fertilitas. IN AFFANDI, B. (Ed.) *Assisted Reproductive Technology*. Jakarta, CV Titian Galang Printika.
- SPEROFF, L., GLASS, R. H. & KASE, N. G. (1999) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- SPEROFF, L., GLASS, R. H. & KASE, N. G. (2006) Sperm and Egg transport, Fertilization and Implantation. IN MITCHELL, C. (Ed.) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- TEMPLETON A, MORRIS JK, PARSLOW W. Factors that affect the outcome of in vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-1406
- TOMLINSON, M. (2005) Managing risk associated with cryopreservation. *Human Reproduction*, 20, 1751-1756.
- TUMMON, I. S., CONTAG, S. A., THORNHILL, A. R., SESSION, D. R., DUMESIC, D. A. & DAMARION, M. A. (2004) Cumulative first live birth after elective

cryopreservation of all embryos due to ovarian hyperresponsiveness. *Fertility and Sterility*, 81, 309-314.

VOORHIS, B. J. V. (2006) Outcomes from Assisted Reproductive Technology. *American Obstetric & Gynecology*, 107, 183-200.

WIKNJOSASTRO, H. (1992) Pembuahan, Nidasi dan Plasentasi. IN WIKNJOSASTRO, H., SAIFUDDIN, A. B. & RACHIMHADH, T. (Eds.) *Ilmu Kebidanan*. Jakarta, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.

WIKNJOSASTRO, H., SAIFUDDIN, A. B. & RACHIMHADHI, T. (1992) Fisiologi haid. IN WIKNJOSASTRO, H. (Ed.) *Ilmu Kebidanan*. Jakarta, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.

ZINI, A., MERIANO, J., KADER, K., JARVI, K., LASKIN, C. A. & CADESKY, K. (2005) Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Human Reproduction* 20, 3476-3480.

Lampiran I : Formulir pengumpulan data
Tanggal mulai pengobatan :

I. IDENTITAS PASANGAN
ISTRI

SUAMI

Nama :

Umur :

Agama:.....

Pendidikan:.....

Pekerjaan:.....

Telp / HP:.....

Alamat

Lama infertilitas

Infertilitas primertahun

Infertilitas sekunder tahun

RIWAYAT

Pernikahan

Ke tahun

Ke tahun

Kehamilan

Hamil : pernah / tidak

Bila pernah HAMIL,

Jumlah kehamilan :

Jumlah kelahiran hidup :

Jumlah anak

Ke..., cara persalinan:....., berat lahir:.....g, usia saat ini:.....tahun

Ke... cara persalinan: berat lahir:g, usia saat ini:..... tahun

Ke... cara persalinan: berat lahir:g, usia saat ini:..... tahun

Kecara persalinan: berat lahir:g, usia saat ini:..... tahun

Jumlah abortus

Usia kehamilan saat abortus :

....., diagnosis, kuretase: ya / tidak

....., diagnosis, kuretase: ya / tidak

....., diagnosis, kuretase: ya / tidak

....., diagnosis, kuretase: ya / tidak

Hubungan seksual

Frekuensi : x / minggu

Penetrasi : ya / tidak

Orgasme : ya / tidak

Dispareunia : ya / tidak

Kontrasepsi

PKK, sejak, stop sejak

AKDR, sejak, stop sejak

Suntik, sejak, stop sejak

Kondom, sejak, stop sejak

Lain-lain :

- Tidak pernah

KEBIASAAN

Suami

- Merokok : ya / tidak
Bila merokok Jumlah : batang / hari
- Minum kopi : ya / tidak

Istri

- Merokok : ya / tidak
Bila merokok, jumlah : batang / hari
- Minum kopi : ya / tidak

RIWAYAT HAID

- Menars : tahun
- HTA:
- Siklus haid : regular / iregular
- Interval: hari
- Lama ; hari
- Jumlah darah haid: pembalut / hari
- Nyeri haid: ada / tidak

RIWAYAT PENYAKIT

- Keputihan : ya / tidak
- Nyeri perut bawah : ya / tidak
- Nyeri saat BAK: ya / tidak
- Diabetes mellitus : ya / tidak
- Tiroid : ya / tidak

Suami

- Mumps : ya / tidak
- Orkitis : ya / tidak

RIWAYAT PENGOBATAN INFERTILITAS

- Induksi ovulasi : ya / tidak
Jika ya, jenis obat yang digunakan dosis mg / hari
Frekuensi : kali
- Inseminasi intra uterin : ya / tidak
Frekuensi : kali
Dilakukan di RS / dokter :
- In vitro fertilization* : ya / tidak
Frekuensi : kali
Dilakukan di RS / dokter :

RIWAYAT OPERASI

Suami

- Ada / tidak
- Bila ada, sebutkan

Istri

Ada / tidak

Bila ada, sebutkan

II. PEMERIKSAAN FISIK

Berat badan : kg

Tinggi badan : cm

Indeks massa tubuh :

Apakah ada kelainan, sebutkan

III. Hasil Pemeriksaan Penunjang

- | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------|
| 1. Ultrasonografi | : normal | tidak normal |
| 2. Histerosalpingografi | : normal | tidak normal |
| 3. Analisis sperma | : normal | tidak normal |
| 4. Profil hormon suami dan isteri | : normal | tidak normal |

IV. Rencana Pengobatan

V. Fertilisasi in vitro (catat metode dan tanggal serta hasil)

- 1) persiapan
- 2) stimulasi ovarium
- 3) pengambilan sel telur
- 4) pengambilan sperma
- 5) inseminasi
- 6) kultur embrio
- 7) transfer embrio

VI. Pemantauan kehamilan

VI. Hasil Akhir FIV : (tanggal.....)

Formatted: Finnish

Formatted: Bullets and Numbering

Formatted: Finnish

Formatted: Finnish

Formatted: Finnish

Formatted: Swedish (Sweden)

Formatted: Spanish (Spain-Modern Sort)

Formatted: Spanish (Spain-Modern Sort)

Formatted: Bullets and Numbering

Deleted: Persiapan

Stimulasi ovarium

Pengambilan sel telur

Pengambilan sperma

Inseminasi

Kultur embrio

Transfer embrio

Formatted: Font: Bold, Spanish (Spain-Modern Sort)

log: C:\Documents and Settings\Nadia\Desktop\Stata9\olah14dec08.log
 log type: text
 opened on: 14 Dec 2008, 19:21:58

. use "C:\Documents and Settings\Nadia\Desktop\Stata9\tesis\olah 14dec08
 ori.dta", clear

. stset lama_hari, failure(event==1)

failure event: event == 1
 obs. time interval: (0, lama_hari]
 exit on or before: failure

139 total obs.
 10 event time missing (lama_hari>=.) PROBABLE ERROR

129 obs. remaining, representing
 33 failures in single record/single failure data
 5473 total analysis time at risk, at risk from t = 0
 earliest observed entry t = 0
 last observed exit t = 127

. tabu usia_kat

kat.usia	Freq.	Percent	Cum.
<=35 tahun	71	55.04	55.04
>35 tahun	58	44.96	100.00
Total	129	100.00	

. tabu riw_hamil

riw.hamil	Freq.	Percent	Cum.
tidak pernah	106	82.17	82.17
pernah	23	17.83	100.00
Total	129	100.00	

. tabu lama_infert_kat

kat.lama infert.	Freq.	Percent	Cum.
<=3 tahun	22	17.05	17.05
>3 tahun	107	82.95	100.00
Total	129	100.00	

. tabu lama_nikah_kat

kat.lama nikah	Freq.	Percent	Cum.
<=1 tahun	6	4.65	4.65
>1 tahun	123	95.35	100.00
Total	129	100.00	

. tabu imt_kat3

imt_kat3	Freq.	Percent	Cum.
----------	-------	---------	------

<=25	120	93.02	93.02
>25	9	6.98	100.00
Total	129	100.00	

. tabu merokok

merokok	Freq.	Percent	Cum.
tidak merokok	125	96.90	96.90
merokok	4	3.10	100.00
Total	129	100.00	

. tabu cad_ovum

cad.ovum	Freq.	Percent	Cum.
tidak normal	53	41.09	41.09
normal	76	58.91	100.00
Total	129	100.00	

. tabu endometriosis

endometriosis	Freq.	Percent	Cum.
tidak ada	106	83.46	83.46
ada	21	16.54	100.00
Total	127	100.00	

. tabu male_factor

male factor	Freq.	Percent	Cum.
infertil	72	55.81	55.81
fertil	57	44.19	100.00
Total	129	100.00	

. tabu icsi

icsi	Freq.	Percent	Cum.
non icsi	4	3.15	3.15
icsi	123	96.85	100.00
Total	127	100.00	

. tabu usia_kat event, col chi

Key
frequency
column percentage

kat.usia	event		Total
	sensor	event	
<=35 tahun	49 51.04	22 66.67	71 55.04
>35 tahun	47	11	58

	48.96	33.33	44.96
Total	96	33	129
	100.00	100.00	100.00

Pearson chi2(1) = 2.4229 Pr = 0.120

. tabu riw_hamil event, col chi

Key
frequency
column percentage

riw.hamil	event		Total
	sensor	event	
tidak pernah	85 88.54	21 63.64	106 82.17
pernah	11 11.46	12 36.36	23 17.83
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 10.3974 Pr = 0.001

. tabu lama_infert_kat event, col chi

Key
frequency
column percentage

kat.lama infert.	event		Total
	sensor	event	
<=3 tahun	15 15.63	7 21.21	22 17.05
>3 tahun	81 84.38	26 78.79	107 82.95
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 0.5419 Pr = 0.462

. tabu lama_nikah_kat event, col chi

Key
frequency
column percentage

kat.lama nikah	event		Total
	sensor	event	
<=1 tahun	4 4.17	2 6.06	6 4.65

olah14dec08 final

>1 tahun	92 95.83	31 93.94	123 95.35
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 0.1986 Pr = 0.656

. tabu imt_kat3 event, col chi

Key
frequency
column percentage

imt_kat3	event		Total
	sensor	event	
<=25	87 90.63	33 100.00	120 93.02
>25	9 9.38	0 0.00	9 6.98
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 3.3258 Pr = 0.068

. tabu merokok event, col chi

Key
frequency
column percentage

merokok	event		Total
	sensor	event	
tidak merokok	93 96.88	32 96.97	125 96.90
merokok	3 3.13	1 3.03	4 3.10
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0007 Pr = 0.978

. tabu cad_ovum event, col chi

Key
frequency
column percentage

cad.ovum	event		Total
	sensor	event	

tidak normal	44 45.83	9 27.27	53 41.09
normal	52 54.17	24 72.73	76 58.91
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 3.4952 Pr = 0.062

. tabu endometriosis event, col chi

Key
frequency
column percentage

endometriosis	event		Total
	sensor	event	
tidak ada	76 80.85	30 90.91	106 83.46
ada	18 19.15	3 9.09	21 16.54
Total	94 100.00	33 100.00	127 100.00

Pearson chi2(1) = 1.7904 Pr = 0.181

. tabu male_factor event, col chi

Key
frequency
column percentage

male factor	event		Total
	sensor	event	
infertil	53 55.21	19 57.58	72 55.81
fertil	43 44.79	14 42.42	57 44.19
Total	96 100.00	33 100.00	129 100.00

Pearson chi2(1) = 0.0558 Pr = 0.813

. tabu icsi event, col chi

Key
frequency
column percentage

| event

icsi	sensor	event	Total
non icsi	4 4.26	0 0.00	4 3.15
icsi	90 95.74	33 100.00	123 96.85
Total	94 100.00	33 100.00	127 100.00

Pearson chi2(1) = 1.4499 Pr = 0.229

. tabu icsi event

icsi	sensor	event	Total
non icsi	4	0	4
icsi	90	33	123
Total	94	33	127

. stdes

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Category	total	per subject			
		mean	min	median	max
no. of subjects	129				
no. of records	129	1	1	1	1
(first) entry time		0	0	0	0
(final) exit time		42.42636	1	40	127
subjects with gap	0				
time on gap if gap	0				
time at risk	5473	42.42636	1	40	127
failures	33	.255814	0	0	1

. sts list

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Time	Beg. Total	Fail	Net Lost	Survivor Function	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	129	0	1	1.0000	.	.	.
9	128	1	0	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
10	127	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
16	126	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
17	124	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
18	122	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
19	121	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
23	120	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
24	119	1	1	0.9838	0.0113	0.9369	0.9959
25	117	0	5	0.9838	0.0113	0.9369	0.9959
26	112	1	0	0.9751	0.0142	0.9246	0.9919
27	111	0	1	0.9751	0.0142	0.9246	0.9919
28	110	0	3	0.9751	0.0142	0.9246	0.9919
29	107	0	2	0.9751	0.0142	0.9246	0.9919

olah14dec08 final

30	105	1	4	0.9658	0.0169	0.9112	0.9871
31	100	0	5	0.9658	0.0169	0.9112	0.9871
32	95	1	1	0.9556	0.0195	0.8962	0.9814
33	93	2	2	0.9351	0.0239	0.8680	0.9687
34	89	1	4	0.9246	0.0258	0.8541	0.9617
35	84	0	4	0.9246	0.0258	0.8541	0.9617
36	80	1	4	0.9130	0.0280	0.8386	0.9540
37	75	0	4	0.9130	0.0280	0.8386	0.9540
38	71	1	2	0.9001	0.0304	0.8209	0.9455
39	68	0	2	0.9001	0.0304	0.8209	0.9455
40	66	3	3	0.8592	0.0371	0.7673	0.9168
41	60	1	2	0.8449	0.0391	0.7492	0.9063
42	57	1	3	0.8301	0.0411	0.7307	0.8954
43	53	1	2	0.8144	0.0433	0.7112	0.8837
44	50	0	3	0.8144	0.0433	0.7112	0.8837
45	47	0	3	0.8144	0.0433	0.7112	0.8837
46	44	1	2	0.7959	0.0461	0.6872	0.8703
47	41	1	3	0.7765	0.0489	0.6624	0.8561
48	37	0	1	0.7765	0.0489	0.6624	0.8561
49	36	0	2	0.7765	0.0489	0.6624	0.8561
50	34	1	0	0.7537	0.0525	0.6324	0.8398
51	33	0	1	0.7537	0.0525	0.6324	0.8398
52	32	2	0	0.7066	0.0588	0.5737	0.8048
54	30	1	0	0.6830	0.0614	0.5459	0.7865
55	29	3	2	0.6123	0.0673	0.4673	0.7289
56	24	1	1	0.5868	0.0691	0.4396	0.7078
57	22	1	1	0.5602	0.0709	0.4109	0.6855
58	20	0	1	0.5602	0.0709	0.4109	0.6855
59	19	1	2	0.5307	0.0731	0.3791	0.6611
61	16	0	1	0.5307	0.0731	0.3791	0.6611
63	15	0	2	0.5307	0.0731	0.3791	0.6611
64	13	0	1	0.5307	0.0731	0.3791	0.6611
66	12	1	0	0.4865	0.0792	0.3255	0.6296
67	11	0	1	0.4865	0.0792	0.3255	0.6296
73	10	0	1	0.4865	0.0792	0.3255	0.6296
74	9	2	0	0.3784	0.0913	0.2057	0.5503
76	7	0	1	0.3784	0.0913	0.2057	0.5503
77	6	0	2	0.3784	0.0913	0.2057	0.5503
83	4	0	1	0.3784	0.0913	0.2057	0.5503
91	3	1	0	0.2522	0.1196	0.0669	0.4959
98	2	1	0	0.1261	0.1074	0.0097	0.3966
127	1	0	1	0.1261	0.1074	0.0097	0.3966

. help sts list

. sts list, by (usia_kat) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

usia_kat	Survivor Function	
	<=35 tahu	>35 tahun
time 42	0.8205	0.8475
66	0.5012	0.3893
127	0.1193	.

. sts list, by (riw_hamil) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

riw_hamil	Survivor Function	
	tidak per	pernah
time 42		
66		
127		

time	42	0.8703	0.6828
	66	0.5496	0.3251
	127	0.2290	.

. sts list, by (lama_infert_kat) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

lama_infert_kat	Survivor Function		
	<=3 tahun	>3 tahun	
time	42	0.7757	0.8470
	66	0.5656	0.4600
	127	.	0.1725

. sts list, by (lama_nikah_kat) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

lama_nikah_kat	Survivor Function		
	<=1 tahun	>1 tahun	
time	42	0.6667	0.8421
	66	0.6667	0.4717
	127	.	0.1223

. sts list, by (imt_kat3) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

imt_kat3	Survivor Function		
	<=25	>25	
time	42	0.8190	1.0000
	66	0.4606	1.0000
	127	.	1.0000

. sts list, by (merokok) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

merokok	Survivor Function		
	tidak mer	merokok	
time	42	0.8367	0.7500
	66	0.4761	.
	127	0.1234	.

. sts list, by (cad_ovum) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

cad_ovum	Survivor Function		
	tidak nor	normal	
time	42	0.9159	0.7720
	66	0.6599	0.3658

127 0.5279

. sts list, by (endometriosis) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

endometriosis	Survivor Function	
	tidak ada	ada
time 42	0.8037	0.9444
66	0.4516	0.6476
127	0.1129	.

. sts list, by (male_factor) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

male_factor	Survivor Function	
	infertil	fertil
time 42	0.9353	0.6732
66	0.5212	0.4418
127	.	0.4418

. sts list, by (icsi) compare at (42 66 127)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

icsi	Survivor Function	
	non icsi	icsi
time 42	.	0.8282
66	.	0.4854
127	.	0.1258

. help sts test

. sts test usia_kat

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

usia_kat	Events observed	Events expected
<=35 tahun	22	21.22
>35 tahun	11	11.78
Total	33	33.00

chi2(1) = 0.09
Pr>chi2 = 0.7686

. sts test riw_hamil

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

riw_hamil	Events observed	Events expected
tidak pernah	21	26.45
pernah	12	6.55
Total	33	33.00

chi2(1) = 5.95
Pr>chi2 = 0.0147

. sts test lama_infert_kat

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

lama_infer~t	Events observed	Events expected
<=3 tahun	7	6.54
>3 tahun	26	26.46
Total	33	33.00

chi2(1) = 0.04
Pr>chi2 = 0.8376

. sts test lama_nikah_kat

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

lama_nikah~t	Events observed	Events expected
<=1 tahun	2	1.81
>1 tahun	31	31.19
Total	33	33.00

chi2(1) = 0.02
Pr>chi2 = 0.8818

. sts test imt_kat3

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

imt_kat3	Events observed	Events expected
<=25	33	30.04
>25	0	2.96

Total | 33 33.00
olah14dec08 final

chi2(1) = 3.66
Pr>chi2 = 0.0558

. sts test merokok

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

merokok	Events observed	Events expected
tidak merokok	32	31.49
merokok	1	1.51
Total	33	33.00

chi2(1) = 0.19
Pr>chi2 = 0.6643

. sts test cad_ovum

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

cad_ovum	Events observed	Events expected
tidak normal	9	14.71
normal	24	18.29
Total	33	33.00

chi2(1) = 4.11
Pr>chi2 = 0.0425

. sts test endometriosis

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

endometriosis	Events observed	Events expected
tidak ada	30	27.70
ada	3	5.30
Total	33	33.00

chi2(1) = 1.24
Pr>chi2 = 0.2660

. sts test male_factor

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

male_factor	Events observed	Events expected
infertil	19	22.67
fertil	14	10.33
Total	33	33.00

chi2(1) = 2.00
Pr>chi2 = 0.1573

. sts test icsi

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Log-rank test for equality of survivor functions

icsi	Events observed	Events expected
non icsi	0	0.12
icsi	33	32.88
Total	33	33.00

chi2(1) = 0.13
Pr>chi2 = 0.7212

. stcox usia_kat

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -119.7332
Iteration 2: log likelihood = -119.73319
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -119.73319

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	129	Number of obs =	129
No. of failures =	33		
Time at risk =	5473		
Log likelihood =	-119.73319	LR chi2(1) =	0.09
		Prob > chi2 =	0.7698

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
usia_kat	.8958211	.3384232	-0.29	0.771	.4272228 1.8784

. stcox riw_hamil

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809

olah14dec08 final

```
lama_nikah~t | .8972814 .6587507 -0.15 0.883 .2128179 3.783112
```

```
. stcox imt_kat3
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.54409
Iteration 2: log likelihood = -116.84155
Iteration 3: log likelihood = -116.60225
Iteration 4: log likelihood = -116.51695
Iteration 5: log likelihood = -116.48595
Iteration 6: log likelihood = -116.47459
Iteration 7: log likelihood = -116.47042
Iteration 8: log likelihood = -116.46889
Iteration 9: log likelihood = -116.46832
Iteration 10: log likelihood = -116.46812
Iteration 11: log likelihood = -116.46804
Iteration 12: log likelihood = -116.46801
Iteration 13: log likelihood = -116.468
Iteration 14: log likelihood = -116.468
Iteration 15: log likelihood = -116.468
Iteration 16: log likelihood = -116.468
Iteration 17: log likelihood = -116.46799
Iteration 18: log likelihood = -116.46799
Iteration 19: log likelihood = -116.46799
Iteration 20: log likelihood = -116.46799
Iteration 21: log likelihood = -116.46799
Iteration 22: log likelihood = -116.46799
Iteration 23: log likelihood = -116.46799
Iteration 24: log likelihood = -116.46799
Iteration 25: log likelihood = -116.46799
Iteration 26: log likelihood = -116.46799
Iteration 27: log likelihood = -116.46799
Iteration 28: log likelihood = -116.46799
Iteration 29: log likelihood = -116.46799
Iteration 30: log likelihood = -116.46799
Iteration 31: log likelihood = -116.46799
Iteration 32: log likelihood = -116.46799
Iteration 33: log likelihood = -116.46799
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -116.46799
Iteration 1: log likelihood = -116.46799
```

```
Cox regression -- Breslow method for ties
```

```
No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -116.46799 LR chi2(1) = 6.62
Prob > chi2 = 0.0101
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imt_kat3	1.63e-16	6.54e-09	-0.00	1.000	0

```
. stcox imt_kat3,nohr
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.54409
```

```

                                olah14dec08 final
Iteration 2:  log likelihood = -116.84155
Iteration 3:  log likelihood = -116.60225
Iteration 4:  log likelihood = -116.51695
Iteration 5:  log likelihood = -116.48595
Iteration 6:  log likelihood = -116.47459
Iteration 7:  log likelihood = -116.47042
Iteration 8:  log likelihood = -116.46889
Iteration 9:  log likelihood = -116.46832
Iteration 10: log likelihood = -116.46812
Iteration 11: log likelihood = -116.46804
Iteration 12: log likelihood = -116.46801
Iteration 13: log likelihood = -116.468
Iteration 14: log likelihood = -116.468
Iteration 15: log likelihood = -116.468
Iteration 16: log likelihood = -116.468
Iteration 17: log likelihood = -116.46799
Iteration 18: log likelihood = -116.46799
Iteration 19: log likelihood = -116.46799
Iteration 20: log likelihood = -116.46799
Iteration 21: log likelihood = -116.46799
Iteration 22: log likelihood = -116.46799
Iteration 23: log likelihood = -116.46799
Iteration 24: log likelihood = -116.46799
Iteration 25: log likelihood = -116.46799
Iteration 26: log likelihood = -116.46799
Iteration 27: log likelihood = -116.46799
Iteration 28: log likelihood = -116.46799
Iteration 29: log likelihood = -116.46799
Iteration 30: log likelihood = -116.46799
Iteration 31: log likelihood = -116.46799
Iteration 32: log likelihood = -116.46799
Iteration 33: log likelihood = -116.46799
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -116.46799
Iteration 1:  log likelihood = -116.46799

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk    =          5473
Log likelihood  = -116.46799          LR chi2(1) =           6.62
                                          Prob > chi2 =           0.0101

```

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imt_kat3	-36.35567	4.03e+07	-0.00	1.000	-7.89e+07 7.89e+07

. stcox merokok

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0:  log likelihood = -119.77601
Iteration 1:  log likelihood = -119.67422
Iteration 2:  log likelihood = -119.67145
Iteration 3:  log likelihood = -119.67144
Refining estimates:
Iteration 0:  log likelihood = -119.67144

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk    =          5473

```

olah14dec08 final

Log likelihood = -119.67144 LR chi2(1) = 0.21
Prob > chi2 = 0.6474

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
merokok	.647129	.6596376	-0.43	0.669	.087768 4.771397

. stcox cad_ovum

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.67252
Iteration 2: log likelihood = -117.65963
Iteration 3: log likelihood = -117.65963
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.65963

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.65963 LR chi2(1) = 4.23
Prob > chi2 = 0.0397

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cad_ovum	2.158945	.8473695	1.96	0.050	1.000349 4.659419

. browse

. stcox endometriosis

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.31661
Iteration 1: log likelihood = -118.64253
Iteration 2: log likelihood = -118.61834
Iteration 3: log likelihood = -118.61828
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -118.61828

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 127 Number of obs = 127
No. of failures = 33
Time at risk = 5381
Log likelihood = -118.61828 LR chi2(1) = 1.40
Prob > chi2 = 0.2373

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
endometriosis	.5174939	.3149319	-1.08	0.279	.156996 1.705776

. browse

. stcox male_factor


```

                                olah14dec08 final
No. of subjects =                127      Number of obs =                127
No. of failures =                 33
Time at risk   =                5412
Log likelihood = -119.54309
LR chi2(1)     =                   0.25
Prob > chi2    =                   0.6162

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
icsi	8.25e+13	2.02e+21	0.00	1.000	0

```

. browse
. browse
. browse
. sts test cad_ovum

```

```

      failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

Log-rank test for equality of survivor functions

cad_ovum	Events observed	Events expected
tidak normal	9	14.71
normal	24	18.29
Total	33	33.00

```

      chi2(1) = 4.11
Pr>chi2 = 0.0425

```

```

. sts test riw_hamil

```

```

      failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

Log-rank test for equality of survivor functions

riw_hamil	Events observed	Events expected
tidak pernah	21	26.45
pernah	12	6.55
Total	33	33.00

```

      chi2(1) = 5.95
Pr>chi2 = 0.0147

```

```

. stcox riw_hamil

```

```

      failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809

```



```
. gen riwaiamt3= riw_hamil* imt_kat3
(10 missing values generated)

. gen riwovum= riw_hamil* cad_ovum
(10 missing values generated)

. gen riwapria= riw_hamil* male_factor
(10 missing values generated)

. gen imt3ovum= imt_kat3* cad_ovum
(10 missing values generated)

. stcox riw_hamil
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 129           Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.27809    LR chi2(1) = 5.00
                               Prob > chi2 = 0.0254
```

	_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
	riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135 4.893796

```
. stcox riw_hamil imt_kat3
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -115.39102
Iteration 2: log likelihood = -114.56196
Iteration 3: log likelihood = -114.32487
Iteration 4: log likelihood = -114.24037
Iteration 5: log likelihood = -114.20966
Iteration 6: log likelihood = -114.19841
Iteration 7: log likelihood = -114.19428
Iteration 8: log likelihood = -114.19277
Iteration 9: log likelihood = -114.19221
Iteration 10: log likelihood = -114.192
Iteration 11: log likelihood = -114.19193
Iteration 12: log likelihood = -114.1919
Iteration 13: log likelihood = -114.19189
Iteration 14: log likelihood = -114.19188
Iteration 15: log likelihood = -114.19188
Iteration 16: log likelihood = -114.19188
Iteration 17: log likelihood = -114.19188
Iteration 18: log likelihood = -114.19188
Iteration 19: log likelihood = -114.19188
Iteration 20: log likelihood = -114.19188
Iteration 21: log likelihood = -114.19188
Iteration 22: log likelihood = -114.19188
```



```

                                olah14dec08 final
Iteration 43: log likelihood = -114.19188
Iteration 44: log likelihood = -114.19188
Iteration 45: log likelihood = -114.19188
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -114.19188

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood  = -114.19188          LR chi2(3)   =          11.17
                                          Prob > chi2 =          0.0108

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.295415	.8556542	2.23	0.026	1.105508 4.766074
imt_kat3	2.19e-20
riwaimt3	.5588592

```
. stcox riw_hamil
```

```

      failure_d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood  = -117.27809          LR chi2(1)   =           5.00
                                          Prob > chi2 =          0.0254

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135 4.893796

```
. stcox riw_hamil cad_ovum
```

```

      failure_d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -115.81275
Iteration 2: log likelihood = -115.65524
Iteration 3: log likelihood = -115.6552
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -115.6552

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood  = -115.6552          LR chi2(2)   =           8.24
                                          Prob > chi2 =          0.0162

```


olah14dec08 final

Log likelihood = -114.14764 LR chi2(3) = 11.26
Prob > chi2 = 0.0104

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	1.458534	.7356703	0.75	0.454	.5427235 3.919713
male_factor	1.209079	.5477958	0.42	0.675	.4975103 2.938376
riwapria	4.353353	3.451232	1.86	0.064	.9204749 20.58902

. stcox cad_ovum

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.67252
Iteration 2: log likelihood = -117.65963
Iteration 3: log likelihood = -117.65963
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.65963

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.65963 LR chi2(1) = 4.23
Prob > chi2 = 0.0397

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cad_ovum	2.158945	.8473695	1.96	0.050	1.000349 4.659419

. stcox cad_ovum imt_kat3

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -116.32419
Iteration 2: log likelihood = -115.66074
Iteration 3: log likelihood = -115.43061
Iteration 4: log likelihood = -115.34781
Iteration 5: log likelihood = -115.31761
Iteration 6: log likelihood = -115.30653
Iteration 7: log likelihood = -115.30246
Iteration 8: log likelihood = -115.30097
Iteration 9: log likelihood = -115.30041
Iteration 10: log likelihood = -115.30021
Iteration 11: log likelihood = -115.30014
Iteration 12: log likelihood = -115.30011
Iteration 13: log likelihood = -115.3001
Iteration 14: log likelihood = -115.3001
Iteration 15: log likelihood = -115.30009
Iteration 16: log likelihood = -115.30009
Iteration 17: log likelihood = -115.30009
Iteration 18: log likelihood = -115.30009
Iteration 19: log likelihood = -115.30009
Iteration 20: log likelihood = -115.30009
Iteration 21: log likelihood = -115.30009
Iteration 22: log likelihood = -115.30009
Iteration 23: log likelihood = -115.30009
Iteration 24: log likelihood = -115.30009

```

Iteration 25: log likelihood = -115.30009
Iteration 26: log likelihood = -115.30009
Iteration 27: log likelihood = -115.30009
Iteration 28: log likelihood = -115.30009
Iteration 29: log likelihood = -115.30009
Iteration 30: log likelihood = -115.30009
Iteration 31: log likelihood = -115.30009
Iteration 32: log likelihood = -115.30009
Iteration 33: log likelihood = -115.30009
Iteration 34: log likelihood = -115.30009
Iteration 35: log likelihood = -115.30009
Iteration 36: log likelihood = -115.30009
Iteration 37: log likelihood = -115.30009
Iteration 38: log likelihood = -115.30009
Iteration 39: log likelihood = -115.30009
Iteration 40: log likelihood = -115.30009
Iteration 41: log likelihood = -115.30009
Iteration 42: log likelihood = -115.30009
Iteration 43: log likelihood = -115.30009
Iteration 44: log likelihood = -115.30009
Iteration 45: log likelihood = -115.30009
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -115.30009

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects = 129           Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -115.30009
LR chi2(2) = 8.95
Prob > chi2 = 0.0114

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cad_ovum	1.795266	.7118278	1.48	0.140	.8253251 3.905103
imt_kat3	2.78e-20

```
. stcox cad_ovum imt_kat3 imt3ovum
```

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -116.31183
Iteration 2: log likelihood = -115.65536
Iteration 3: log likelihood = -115.42847
Iteration 4: log likelihood = -115.34701
Iteration 5: log likelihood = -115.31731
Iteration 6: log likelihood = -115.30642
Iteration 7: log likelihood = -115.30242
Iteration 8: log likelihood = -115.30095
Iteration 9: log likelihood = -115.30041
Iteration 10: log likelihood = -115.30021
Iteration 11: log likelihood = -115.30014
Iteration 12: log likelihood = -115.30011
Iteration 13: log likelihood = -115.3001
Iteration 14: log likelihood = -115.3001
Iteration 15: log likelihood = -115.30009
Iteration 16: log likelihood = -115.30009
Iteration 17: log likelihood = -115.30009
Iteration 18: log likelihood = -115.30009
Iteration 19: log likelihood = -115.30009
Iteration 20: log likelihood = -115.30009
Iteration 21: log likelihood = -115.30009
Iteration 22: log likelihood = -115.30009

```

```

                                olah14dec08 final
Iteration 23: log likelihood = -115.30009
Iteration 24: log likelihood = -115.30009
Iteration 25: log likelihood = -115.30009
Iteration 26: log likelihood = -115.30009
Iteration 27: log likelihood = -115.30009
Iteration 28: log likelihood = -115.30009
Iteration 29: log likelihood = -115.30009
Iteration 30: log likelihood = -115.30009
Iteration 31: log likelihood = -115.30009
Iteration 32: log likelihood = -115.30009
Iteration 33: log likelihood = -115.30009
Iteration 34: log likelihood = -115.30009
Iteration 35: log likelihood = -115.30009
Iteration 36: log likelihood = -115.30009
Iteration 37: log likelihood = -115.30009
Iteration 38: log likelihood = -115.30009
Iteration 39: log likelihood = -115.30009
Iteration 40: log likelihood = -115.30009
Iteration 41: log likelihood = -115.30009
Iteration 42: log likelihood = -115.30009
Iteration 43: log likelihood = -115.30009
Iteration 44: log likelihood = -115.30009
Iteration 45: log likelihood = -115.30009

```

Refining estimates:

```
Iteration 0: log likelihood = -115.30009
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood = -115.30009
LR chi2(3)     =           8.95
Prob > chi2    =           0.0299

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cad_ovum	1.795266	.7118278	1.48	0.140	.8253251 3.905103
imt_kat3	2.93e-20
imt3ovum	.6880927

```
. stcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum
```

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -114.46583
Iteration 2: log likelihood = -113.66012
Iteration 3: log likelihood = -113.424
Iteration 4: log likelihood = -113.33917
Iteration 5: log likelihood = -113.30824
Iteration 6: log likelihood = -113.2969
Iteration 7: log likelihood = -113.29273
Iteration 8: log likelihood = -113.2912
Iteration 9: log likelihood = -113.29063
Iteration 10: log likelihood = -113.29042
Iteration 11: log likelihood = -113.29035
Iteration 12: log likelihood = -113.29032
Iteration 13: log likelihood = -113.29031
Iteration 14: log likelihood = -113.29031
Iteration 15: log likelihood = -113.2903
Iteration 16: log likelihood = -113.2903
Iteration 17: log likelihood = -113.2903
Iteration 18: log likelihood = -113.2903
Iteration 19: log likelihood = -113.2903

```

olah14dec08 final

```
Iteration 20: log likelihood = -113.2903
Iteration 21: log likelihood = -113.2903
Iteration 22: log likelihood = -113.2903
Iteration 23: log likelihood = -113.2903
Iteration 24: log likelihood = -113.2903
Iteration 25: log likelihood = -113.2903
Iteration 26: log likelihood = -113.2903
Iteration 27: log likelihood = -113.2903
Iteration 28: log likelihood = -113.2903
Iteration 29: log likelihood = -113.2903
Iteration 30: log likelihood = -113.2903
Iteration 31: log likelihood = -113.2903
Iteration 32: log likelihood = -113.2903
Iteration 33: log likelihood = -113.2903
Iteration 34: log likelihood = -113.2903
Iteration 35: log likelihood = -113.2903
Iteration 36: log likelihood = -113.2903
Iteration 37: log likelihood = -113.2903
Iteration 38: log likelihood = -113.2903
Iteration 39: log likelihood = -113.2903
Iteration 40: log likelihood = -113.2903
Iteration 41: log likelihood = -113.2903
Iteration 42: log likelihood = -113.2903
Iteration 43: log likelihood = -113.2903
Iteration 44: log likelihood = -113.2903
Iteration 45: log likelihood = -113.2903
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -113.2903
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 129          Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -113.2903    LR chi2(3) = 12.97
                               Prob > chi2 = 0.0047
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.175742	.8109342	2.09	0.037	1.047974 4.517144
imt_kat3	2.86e-20				
cad_ovum	1.682576	.6721647	1.30	0.193	.7690101 3.681437

```
. stcox riw_hamil,mgale(mg1) schoenfeld (scl*)scaledsch(sscl)
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 129          Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.27809    LR chi2(1) = 5.00
                               Prob > chi2 = 0.0254
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
----	------------	-----------	---	------	----------------------

riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135	4.893796
-----------	----------	----------	------	-------	---------	----------

```
. stph test
unrecognized command: stph
r(199);
```

```
. stphst
unrecognized command: stphst
r(199);
```

```
. stphtest
```

Test of proportional hazards assumption

Time: Time

	chi2	df	Prob>chi2
global test	0.25	1	0.6167

```
. help stphtest
```

```
. estat phtest
```

Test of proportional hazards assumption

Time: Time

	chi2	df	Prob>chi2
global test	0.25	1	0.6167

```
. stcox imt_kat3,mgale(mg2) schoenfeld (sc2*)scaledsch(ssc2)
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.54409
Iteration 2: log likelihood = -116.84155
Iteration 3: log likelihood = -116.60225
Iteration 4: log likelihood = -116.51695
Iteration 5: log likelihood = -116.48595
Iteration 6: log likelihood = -116.47459
Iteration 7: log likelihood = -116.47042
Iteration 8: log likelihood = -116.46889
Iteration 9: log likelihood = -116.46832
Iteration 10: log likelihood = -116.46812
Iteration 11: log likelihood = -116.46804
Iteration 12: log likelihood = -116.46801
Iteration 13: log likelihood = -116.468
Iteration 14: log likelihood = -116.468
Iteration 15: log likelihood = -116.468
Iteration 16: log likelihood = -116.468
Iteration 17: log likelihood = -116.46799
Iteration 18: log likelihood = -116.46799
Iteration 19: log likelihood = -116.46799
Iteration 20: log likelihood = -116.46799
Iteration 21: log likelihood = -116.46799
Iteration 22: log likelihood = -116.46799
Iteration 23: log likelihood = -116.46799
Iteration 24: log likelihood = -116.46799
Iteration 25: log likelihood = -116.46799
```

Page 30

```

                                olah14dec08 final
Iteration 26: log likelihood = -116.46799
Iteration 27: log likelihood = -116.46799
Iteration 28: log likelihood = -116.46799
Iteration 29: log likelihood = -116.46799
Iteration 30: log likelihood = -116.46799
Iteration 31: log likelihood = -116.46799
Iteration 32: log likelihood = -116.46799
Iteration 33: log likelihood = -116.46799
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -116.46799
Iteration 1: log likelihood = -116.46799

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs   =          129
No. of failures =           33
Time at risk    =          5473
Log likelihood  = -116.46799          LR chi2(1)       =           6.62
                                          Prob > chi2      =           0.0101

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
imt_kat3	1.63e-16	6.54e-09	-0.00	1.000	0

. estat phtest

Test of proportional hazards assumption

Time: Time

	chi2	df	Prob>chi2
global test	0.00	1	1.0000

. stcox cad_ovum,mgale(mg3) schoenfeld (sc3*)scaledsch(ssc3)

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.67252
Iteration 2: log likelihood = -117.65963
Iteration 3: log likelihood = -117.65963
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.65963

```

Cox regression -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs   =          129
No. of failures =           33
Time at risk    =          5473
Log likelihood  = -117.65963          LR chi2(1)       =           4.23
                                          Prob > chi2      =           0.0397

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
cad_ovum	2.158945	.8473695	1.96	0.050	1.000349 4.659419

. estat phtest

Test of proportional hazards assumption

Time: Time	chi2	df	Prob>chi2
global test	1.81	1	0.1779

. stcox male_factor,mgale(mg4) schoenfeld (sc4*)scaledsch(ssc4)

failure_d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -118.8436
Iteration 2: log likelihood = -118.8386
Iteration 3: log likelihood = -118.8386
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -118.8386

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects =	129	Number of obs =	129
No. of failures =	33		
Time at risk =	5473		
Log likelihood =	-118.8386	LR chi2(1) =	1.87
		Prob > chi2 =	0.1709

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
male_factor	1.649914	.5941354	1.39	0.164	.8145974 3.341794

. estat phtest

Test of proportional hazards assumption

Time: Time	chi2	df	Prob>chi2
global test	5.10	1	0.0240

. gen priariwa= riw_hamil* male_factor
(10 missing values generated)

. gen priamt3= male_factor* imt_kat3
(10 missing values generated)

. genpriaovum= cad_ovum* male_factor
unrecognized command: genpriaovum
r(199);

. gen priaovum= cad_ovum* male_factor
(10 missing values generated)

. stcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum

failure_d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -114.46583
Iteration 2: log likelihood = -113.66012
Iteration 3: log likelihood = -113.424
Iteration 4: log likelihood = -113.33917

olah14dec08 final

```
Iteration 5: log likelihood = -113.30824
Iteration 6: log likelihood = -113.2969
Iteration 7: log likelihood = -113.29273
Iteration 8: log likelihood = -113.2912
Iteration 9: log likelihood = -113.29063
Iteration 10: log likelihood = -113.29042
Iteration 11: log likelihood = -113.29035
Iteration 12: log likelihood = -113.29032
Iteration 13: log likelihood = -113.29031
Iteration 14: log likelihood = -113.29031
Iteration 15: log likelihood = -113.2903
Iteration 16: log likelihood = -113.2903
Iteration 17: log likelihood = -113.2903
Iteration 18: log likelihood = -113.2903
Iteration 19: log likelihood = -113.2903
Iteration 20: log likelihood = -113.2903
Iteration 21: log likelihood = -113.2903
Iteration 22: log likelihood = -113.2903
Iteration 23: log likelihood = -113.2903
Iteration 24: log likelihood = -113.2903
Iteration 25: log likelihood = -113.2903
Iteration 26: log likelihood = -113.2903
Iteration 27: log likelihood = -113.2903
Iteration 28: log likelihood = -113.2903
Iteration 29: log likelihood = -113.2903
Iteration 30: log likelihood = -113.2903
Iteration 31: log likelihood = -113.2903
Iteration 32: log likelihood = -113.2903
Iteration 33: log likelihood = -113.2903
Iteration 34: log likelihood = -113.2903
Iteration 35: log likelihood = -113.2903
Iteration 36: log likelihood = -113.2903
Iteration 37: log likelihood = -113.2903
Iteration 38: log likelihood = -113.2903
Iteration 39: log likelihood = -113.2903
Iteration 40: log likelihood = -113.2903
Iteration 41: log likelihood = -113.2903
Iteration 42: log likelihood = -113.2903
Iteration 43: log likelihood = -113.2903
Iteration 44: log likelihood = -113.2903
Iteration 45: log likelihood = -113.2903
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -113.2903
```

Cox regression -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -113.2903 LR chi2(3) = 12.97
Prob > chi2 = 0.0047
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	2.175742	.8109342	2.09	0.037	1.047974	4.517144
imt_kat3	2.86e-20					
cad_ovum	1.682576	.6721647	1.30	0.193	.7690101	3.681437

. stcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum, strata (male_factor)

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -94.780006
```

Page 33

```

                                olah14dec08 final
Iteration 2: log likelihood = -94.206058
Iteration 3: log likelihood = -94.020471
Iteration 4: log likelihood = -93.953226
Iteration 5: log likelihood = -93.928624
Iteration 6: log likelihood = -93.919592
Iteration 7: log likelihood = -93.916272
Iteration 8: log likelihood = -93.915051
Iteration 9: log likelihood = -93.914602
Iteration 10: log likelihood = -93.914436
Iteration 11: log likelihood = -93.914376
Iteration 12: log likelihood = -93.914353
Iteration 13: log likelihood = -93.914345
Iteration 14: log likelihood = -93.914342
Iteration 15: log likelihood = -93.914341
Iteration 16: log likelihood = -93.91434
Iteration 17: log likelihood = -93.91434
Iteration 18: log likelihood = -93.91434
Iteration 19: log likelihood = -93.91434
Iteration 20: log likelihood = -93.91434
Iteration 21: log likelihood = -93.91434
Iteration 22: log likelihood = -93.91434
Iteration 23: log likelihood = -93.91434
Iteration 24: log likelihood = -93.91434
Iteration 25: log likelihood = -93.91434
Iteration 26: log likelihood = -93.91434
Iteration 27: log likelihood = -93.91434
Iteration 28: log likelihood = -93.91434
Iteration 29: log likelihood = -93.91434
Iteration 30: log likelihood = -93.91434
Iteration 31: log likelihood = -93.91434
Iteration 32: log likelihood = -93.91434
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -93.91434

```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood = -93.91434          LR chi2(3) =          9.66
                                   Prob > chi2 =          0.0217

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	2.071037	.7957389	1.89	0.058	.9752974	4.397831
imt_kat3	1.52e-15	2.52e-08	-0.00	1.000	0	
cad_ovum	1.525381	.6142541	1.05	0.294	.6928017	3.358519

Stratified by male_factor

```

. stcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum, strata ( male_factor) nohr

```

```

      failure_d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -94.780006
Iteration 2: log likelihood = -94.206058
Iteration 3: log likelihood = -94.020471
Iteration 4: log likelihood = -93.953226
Iteration 5: log likelihood = -93.928624
Iteration 6: log likelihood = -93.919592
Iteration 7: log likelihood = -93.916272
Iteration 8: log likelihood = -93.915051
Iteration 9: log likelihood = -93.914602
Iteration 10: log likelihood = -93.914436

```

```

                                olah14dec08 final
Iteration 11: log likelihood = -93.914376
Iteration 12: log likelihood = -93.914353
Iteration 13: log likelihood = -93.914345
Iteration 14: log likelihood = -93.914342
Iteration 15: log likelihood = -93.914341
Iteration 16: log likelihood = -93.91434
Iteration 17: log likelihood = -93.91434
Iteration 18: log likelihood = -93.91434
Iteration 19: log likelihood = -93.91434
Iteration 20: log likelihood = -93.91434
Iteration 21: log likelihood = -93.91434
Iteration 22: log likelihood = -93.91434
Iteration 23: log likelihood = -93.91434
Iteration 24: log likelihood = -93.91434
Iteration 25: log likelihood = -93.91434
Iteration 26: log likelihood = -93.91434
Iteration 27: log likelihood = -93.91434
Iteration 28: log likelihood = -93.91434
Iteration 29: log likelihood = -93.91434
Iteration 30: log likelihood = -93.91434
Iteration 31: log likelihood = -93.91434
Iteration 32: log likelihood = -93.91434
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -93.91434

```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =      129           Number of obs =      129
No. of failures =       33
Time at risk   =     5473
Log likelihood =    -93.91434
LR chi2(3)     =       9.66
Prob > chi2    =     0.0217

```

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	.7280493	.3842225	1.89	0.058	-.0250129	1.481112
imt_kat3	-34.11965	1.66e+07	-0.00	1.000	-3.25e+07	3.25e+07
cad_ovum	.4222444	.4026889	1.05	0.294	-.3670114	1.2115

Stratified by male_factor

```
.tcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum, strata ( male_factor)
```

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -94.780006
Iteration 2: log likelihood = -94.206058
Iteration 3: log likelihood = -94.020471
Iteration 4: log likelihood = -93.953226
Iteration 5: log likelihood = -93.928624
Iteration 6: log likelihood = -93.919592
Iteration 7: log likelihood = -93.916272
Iteration 8: log likelihood = -93.915051
Iteration 9: log likelihood = -93.914602
Iteration 10: log likelihood = -93.914436
Iteration 11: log likelihood = -93.914376
Iteration 12: log likelihood = -93.914353
Iteration 13: log likelihood = -93.914345
Iteration 14: log likelihood = -93.914342
Iteration 15: log likelihood = -93.914341
Iteration 16: log likelihood = -93.91434
Iteration 17: log likelihood = -93.91434
Iteration 18: log likelihood = -93.91434
Iteration 19: log likelihood = -93.91434

```

olah14dec08 final

```
Iteration 20: log likelihood = -93.91434
Iteration 21: log likelihood = -93.91434
Iteration 22: log likelihood = -93.91434
Iteration 23: log likelihood = -93.91434
Iteration 24: log likelihood = -93.91434
Iteration 25: log likelihood = -93.91434
Iteration 26: log likelihood = -93.91434
Iteration 27: log likelihood = -93.91434
Iteration 28: log likelihood = -93.91434
Iteration 29: log likelihood = -93.91434
Iteration 30: log likelihood = -93.91434
Iteration 31: log likelihood = -93.91434
Iteration 32: log likelihood = -93.91434
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -93.91434
```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```
No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -93.91434 LR chi2(3) = 9.66
Prob > chi2 = 0.0217
```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.071037	.7957389	1.89	0.058	.9752974 4.397831
imt_kat3	1.52e-15	2.52e-08	-0.00	1.000	0
cad_ovum	1.525381	.6142541	1.05	0.294	.6928017 3.358519

Stratified by male_factor

```
. stcox riw_hamil imt_kat3 cad_ovum, strata ( male_factor) nohr
```

```
failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari
```

```
Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -94.780006
Iteration 2: log likelihood = -94.206058
Iteration 3: log likelihood = -94.020471
Iteration 4: log likelihood = -93.953226
Iteration 5: log likelihood = -93.928624
Iteration 6: log likelihood = -93.919592
Iteration 7: log likelihood = -93.916272
Iteration 8: log likelihood = -93.915051
Iteration 9: log likelihood = -93.914602
Iteration 10: log likelihood = -93.914436
Iteration 11: log likelihood = -93.914376
Iteration 12: log likelihood = -93.914353
Iteration 13: log likelihood = -93.914345
Iteration 14: log likelihood = -93.914342
Iteration 15: log likelihood = -93.914341
Iteration 16: log likelihood = -93.91434
Iteration 17: log likelihood = -93.91434
Iteration 18: log likelihood = -93.91434
Iteration 19: log likelihood = -93.91434
Iteration 20: log likelihood = -93.91434
Iteration 21: log likelihood = -93.91434
Iteration 22: log likelihood = -93.91434
Iteration 23: log likelihood = -93.91434
Iteration 24: log likelihood = -93.91434
Iteration 25: log likelihood = -93.91434
Iteration 26: log likelihood = -93.91434
Iteration 27: log likelihood = -93.91434
Iteration 28: log likelihood = -93.91434
```

Page 36

```

                                olah14dec08 final
Iteration 29: log likelihood = -93.91434
Iteration 30: log likelihood = -93.91434
Iteration 31: log likelihood = -93.91434
Iteration 32: log likelihood = -93.91434
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -93.91434

```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood  = -93.91434          LR chi2(3)   =           9.66
                                          Prob > chi2   =          0.0217

```

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	.7280493	.3842225	1.89	0.058	-.0250129	1.481112
imt_kat3	-34.11965	1.66e+07	-0.00	1.000	-3.25e+07	3.25e+07
cad_ovum	.4222444	.4026889	1.05	0.294	-.3670114	1.2115

Stratified by male_factor

```

. stcox riw_hamil cad_ovum, strata ( male_factor) nohr

```

```

      failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -96.199793
Iteration 2: log likelihood = -96.143332
Iteration 3: log likelihood = -96.143328
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -96.143328

```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129
No. of failures =           33
Time at risk   =          5473
Log likelihood  = -96.143328          LR chi2(2)   =           5.21
                                          Prob > chi2   =          0.0741

```

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	.6933848	.3830533	1.81	0.070	-.0573859	1.444156
cad_ovum	.4849731	.4034897	1.20	0.229	-.3058522	1.275798

Stratified by male_factor

```

. stcox riw_hamil cad_ovum, strata ( male_factor)

```

```

      failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -96.199793
Iteration 2: log likelihood = -96.143332
Iteration 3: log likelihood = -96.143328
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -96.143328

```

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

```

No. of subjects =          129          Number of obs =          129

```


olah14dec08 final

No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -96.143328

LR chi2(2) = 5.21
Prob > chi2 = 0.0741

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	2.000475	.7662887	1.81	0.070	.9442296	4.238271
cad_ovum	1.624131	.6553203	1.20	0.229	.7364955	3.58156

Stratified by male_factor

. stcox riw_hamil, strata (male_factor)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -96.956282
Iteration 2: log likelihood = -96.905764
Iteration 3: log likelihood = -96.90576
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -96.90576

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

No. of subjects = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -96.90576

Number of obs = 129
LR chi2(1) = 3.68
Prob > chi2 = 0.0550

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	2.131924	.8143194	1.98	0.047	1.008424	4.507135

Stratified by male_factor

. stcox riw_hamil, strata (male_factor) nohr

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -96.956282
Iteration 2: log likelihood = -96.905764
Iteration 3: log likelihood = -96.90576
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -96.90576

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

No. of subjects = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -96.90576

Number of obs = 129
LR chi2(1) = 3.68
Prob > chi2 = 0.0550

_t	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
riw_hamil	.757025	.3819645	1.98	0.047	.0083884	1.505662

Stratified by male_factor

olah14dec08 final

. xi: stcox riw_hamil, basechazard (b_hz) basesurv (b_surv)

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809

Cox regression -- Breslow method for ties

No. of subjects = 129 Number of obs = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.27809 LR chi2(1) = 5.00
Prob > chi2 = 0.0254

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135 4.893796

. tab lama_hari male_factor, summarize (b_surv) nostandard nofreq noobs

Means of baseline survivor

lama hari	male factor		Total
	infertil	fertil	
1	1	.	1
9	.	.99365209	.99365209
10	.	.99365209	.99365209
16	.	.99365209	.99365209
17	.	.99365209	.99365209
18	.99365209	.	.99365209
19	.	.99365209	.99365209
23	.	.99365209	.99365209
24	.9868362	.9868362	.9868362
25	.9868362	.9868362	.9868362
26	.	.97969041	.97969041
27	.97969041	.	.97969041
28	.97969041	.97969041	.97969041
29	.97969041	.97969041	.97969041
30	.97213845	.97213845	.97213845
31	.97213845	.97213845	.97213845
32	.	.96387638	.96387638
33	.94711029	.94711029	.94711029
34	.93846921	.93846921	.93846921
35	.93846921	.93846921	.93846921
36	.92914101	.92914101	.92914101
37	.92914101	.92914101	.92914101
38	.91892106	.91892106	.91892106
39	.91892106	.91892106	.91892106
40	.88603589	.88603589	.88603589
41	.87401974	.87401974	.87401974
42	.86166384	.86166384	.86166384
43	.84833992	.84833992	.84833992
44	.84833992	.84833992	.84833992
45	.84833992	.	.84833992
46	.83251739	.83251739	.83251739
47	.81606965	.81606965	.81606965

olah14dec08 final

48	.	.81606965	.81606965
49	.81606965	.81606965	.81606965
50	.7970559	.	.7970559
51	.7970559	.	.7970559
52	.7567347	.	.7567347
54	.	.73620948	.73620948
55	.6746338	.6746338	.6746338
56	.65277872	.65277872	.65277872
57	.63016659	.63016659	.63016659
58	.63016659	.	.63016659
59	.60580623	.	.60580623
61	.60580623	.	.60580623
63	.60580623	.60580623	.60580623
64	.60580623	.	.60580623
66	.5697125	.	.5697125
67	.	.5697125	.5697125
73	.	.5697125	.5697125
74	.47757344	.	.47757344
76	.47757344	.	.47757344
77	.47757344	.	.47757344
83	.47757344	.	.47757344
91	.34346319	.	.34346319
98	.1717316	.	.1717316
127	.	.1717316	.1717316

Total | .79979363 | .87911023 | .8348405

tab lama_hari male_factor, summarize (b_hz) nostandard nofreq noobs
Means of cumulative baseline hazard

lama hari	male factor		Total
	infertil	fertil	
1	0	.	0
9	.	.00632025	.00632025
10	.	.00632025	.00632025
16	.	.00632025	.00632025
17	.	.00632025	.00632025
18	.00632025	.	.00632025
19	.	.00632025	.00632025
23	.	.00632025	.00632025
24	.0131474	.0131474	.0131474
25	.0131474	.0131474	.0131474
26	.	.02038851	.02038851
27	.02038851	.	.02038851
28	.02038851	.02038851	.02038851
29	.02038851	.02038851	.02038851
30	.02809702	.02809702	.02809702
31	.02809702	.02809702	.02809702
32	.	.03654633	.03654633
33	.05394077	.05394077	.05394077
34	.06306439	.06306439	.06306439
35	.06306439	.06306439	.06306439
36	.0730042	.0730042	.0730042
37	.0730042	.0730042	.0730042
38	.08392057	.08392057	.08392057
39	.08392057	.08392057	.08392057
40	.11911867	.11911867	.11911867
41	.13268038	.13268038	.13268038
42	.14681724	.14681724	.14681724
43	.16211634	.16211634	.16211634
44	.16211634	.16211634	.16211634
45	.16211634	.	.16211634
46	.18076751	.18076751	.18076751

Page 40

olah14dec08 final

47	.20052414	.20052414	.20052414
48	.	.20052414	.20052414
49	.20052414	.20052414	.20052414
50	.22345154	.	.22345154
51	.22345154	.	.22345154
52	.27315058	.	.27315058
54	.	.30027399	.30027399
55	.38391279	.38391279	.38391279
56	.41630826	.41630826	.41630826
57	.45094806	.45094806	.45094806
58	.45094806	.	.45094806
59	.48960509	.	.48960509
61	.48960509	.	.48960509
63	.48960509	.48960509	.48960509
64	.48960509	.	.48960509
66	.54676487	.	.54676487
67	.	.54676487	.54676487
73	.	.54676487	.54676487
74	.69919097	.	.69919097
76	.69919097	.	.69919097
77	.69919097	.	.69919097
83	.69919097	.	.69919097
91	.92783012	.	.92783012
98	1.4278301	.	1.4278301
127	.	1.4278301	1.4278301

Total	.24724837	.14479837	.20197977

. xi: stcox riw_hamil, strata (male_factor) basechazard (b_hz) basesurv (b_surv)

failure_d: event == 1
 analysis time _t: lama_hari
 b_surv already defined
 r(110);

. xi: stcox riw_hamil, strata (male_factor) basechazard (b_hz1) basesurv (b_surv1)

failure_d: event == 1
 analysis time _t: lama_hari

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
 Iteration 1: log likelihood = -96.956282
 Iteration 2: log likelihood = -96.905764
 Iteration 3: log likelihood = -96.90576
 Refining estimates:
 Iteration 0: log likelihood = -96.90576

Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties

No. of subjects =	129	Number of obs =	129
No. of failures =	33		
Time at risk =	5473		
Log likelihood =	-96.90576	LR chi2(1) =	3.68
		Prob > chi2 =	0.0550

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.131924	.8143194	1.98	0.047	1.008424 4.507135

Stratified by male_factor

. tab lama_hari male_factor, summarize (b_surv1) nostandard nofreq noobs

Means of baseline survivor

lama hari	male factor		Total
	infertil	fertil	
1	1	.	1
9	.	.98571691	.98571691
10	.	.98571691	.98571691
16	.	.98571691	.98571691
17	.	.98571691	.98571691
18	1	.	1
19	.	.98571691	.98571691
23	.	.98571691	.98571691
24	.98761604	.98571691	.98666648
25	.98761604	.98571691	.98685639
26	.	.96851995	.96851995
27	.98761604	.	.98761604
28	.98761604	.96851995	.97488531
29	.98761604	.96851995	.97806799
30	.98761604	.9503554	.96525966
31	.98761604	.9503554	.96525966
32	.	.92952104	.92952104
33	.95859215	.92952104	.95132437
34	.94385714	.92952104	.94098992
35	.94385714	.92952104	.94027311
36	.94385714	.90564031	.92857041
37	.94385714	.90564031	.92474872
38	.94385714	.8792743	.92232952
39	.94385714	.8792743	.91156572
40	.94385714	.79306731	.81819895
41	.94385714	.75916942	.88229457
42	.94385714	.72527153	.77991793
43	.94385714	.68425099	.77078637
44	.94385714	.68425099	.85732176
45	.94385714	.	.94385714
46	.91960809	.68425099	.84115572
47	.8947023	.68425099	.78947665
48	.	.68425099	.68425099
49	.8947023	.68425099	.78947665
50	.86787345	.	.86787345
51	.86787345	.	.86787345
52	.81040857	.	.81040857
54	.	.59871962	.59871962
55	.72251057	.59871962	.69775238
56	.69197286	.59871962	.64534624
57	.69197286	.47897569	.58547428
58	.69197286	.	.69197286
59	.65847888	.	.65847888
61	.65847888	.	.65847888
63	.65847888	.47897569	.56872729
64	.65847888	.	.65847888
66	.60758387	.	.60758387
67	.	.47897569	.47897569
73	.	.47897569	.47897569
74	.49474816	.	.49474816
76	.49474816	.	.49474816
77	.49474816	.	.49474816
83	.49474816	.	.49474816
91	.28961367	.	.28961367
98	0	.	0
127	.	.47897569	.47897569
Total	.83331096	.82479262	.82954704

tab lama_hari male_factor, summarize (b_hz1) nostandard nofreq noobs

Means of cumulative baseline hazard

male factor

lama hari	infertil	fertil	Total
1	0	.	0
9	.	.0141677	.0141677
10	.	.0141677	.0141677
16	.	.0141677	.0141677
17	.	.0141677	.0141677
18	0	.	0
19	.	.0141677	.0141677
23	.	.0141677	.0141677
24	.01229721	.0141677	.01323246
25	.01229721	.0141677	.01304541
26	.	.03161385	.03161385
27	.01229721	.	.01229721
28	.01229721	.03161385	.02517497
29	.01229721	.03161385	.02195553
30	.01229721	.0503688	.03514017
31	.01229721	.0503688	.03514017
32	.	.07201977	.07201977
33	.04168504	.07201977	.04926872
34	.05705655	.07201977	.0600492
35	.05705655	.07201977	.06079736
36	.05705655	.09771121	.07331841
37	.05705655	.09771121	.07738388
38	.05705655	.12634525	.08015278
39	.05705655	.12634525	.0917009
40	.05705655	.22070996	.19343439
41	.05705655	.26345272	.12585527
42	.05705655	.308104	.24534214
43	.05705655	.36285698	.2609235
44	.05705655	.36285698	.15899003
45	.05705655	.	.05705655
46	.08274799	.36285698	.17611765
47	.10983104	.36285698	.23634401
48	.	.36285698	.36285698
49	.10983104	.36285698	.23634401
50	.13930915	.	.13930915
51	.13930915	.	.13930915
52	.20426205	.	.20426205
54	.	.48785698	.48785698
55	.3127234	.48785698	.34775012
56	.3549895	.48785698	.42142324
57	.3549895	.68785698	.52142324
58	.3549895	.	.3549895
59	.4033931	.	.4033931
61	.4033931	.	.4033931
63	.4033931	.68785698	.54562504
64	.4033931	.	.4033931
66	.47731551	.	.47731551
67	.	.68785698	.68785698
73	.	.68785698	.68785698
74	.65281919	.	.65281919
76	.65281919	.	.65281919
77	.65281919	.	.65281919
83	.65281919	.	.65281919
91	.9721117	.	.9721117
98	1.9721117	.	1.9721117
127	.	.68785698	.68785698
Total	.20754923	.20500304	.20642417

```
. tabstat lama_hari, statistics( sum ) by(riw_hamil) columns(variables)
```

summary statistics: sum
by categories of: riw_hamil (riw.hamil)

riw_hamil | lama_h~i

tidak pernah	4499
pernah	974
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(riw_hamil) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: riw_hamil (riw.hamil)

riw_hamil	lama_h~i
tidak pernah	4499
pernah	974
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(usia_kat) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: usia_kat (kat.usia)

usia_kat	lama_h~i
<=35 tahun	3223
>35 tahun	2250
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(riw_hamil) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: riw_hamil (riw.hamil)

riw_hamil	lama_h~i
tidak pernah	4499
pernah	974
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(lama_infert_kat) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: lama_infert_kat (kat.lama infert.)

lama_infert_kat	lama_h~i
<=3 tahun	1031
>3 tahun	4442
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(lama_nikah_kat) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: lama_nikah_kat (kat.lama nikah)

lama_nikah_kat	lama_h~i
<=1 tahun	285

>1 tahun	5188
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(imt_kat3) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: imt_kat3

imt_kat3	lama_h~i
<=25	5051
>25	422
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(merokok) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: merokok (merokok)

merokok	lama_h~i
tidak merokok	5266
merokok	207
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(cad_ovum) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: cad_ovum (cad.ovum)

cad_ovum	lama_h~i
tidak normal	2309
normal	3164
Total	5473

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(endometriosis) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: endometriosis (endometriosis)

endometriosis	lama_h~i
tidak ada	4498
ada	883
Total	5381

. tabstat lama_hari, statistics(sum) by(male_factor) columns(variables)

Summary statistics: sum
by categories of: male_factor (male factor)

male_factor	lama_h~i
infertil	3303
fertil	2170

Total | 5473

```
. tabstat lama_hari, statistics( sum ) by( icsi) columns(variables)
```

Summary statistics: sum
by categories of: icsi (icsi)

icsi	lama_h~i
non icsi	108
icsi	5304
Total	5412

```
. ltable _t _d, survival failure hazard
```

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1 2	129	0	1	1.0000	0.0000		
9 10	128	1	0	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
10 11	127	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
16 17	126	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
17 18	124	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
18 19	122	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
19 20	121	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
23 24	120	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
24 25	119	1	1	0.9838	0.0114	0.9368	0.9959
25 26	117	0	5	0.9838	0.0114	0.9368	0.9959
26 27	112	1	0	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
27 28	111	0	1	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
28 29	110	0	3	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
29 30	107	0	2	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
30 31	105	1	4	0.9656	0.0170	0.9106	0.9870
31 32	100	0	5	0.9656	0.0170	0.9106	0.9870
32 33	95	1	1	0.9553	0.0196	0.8956	0.9813
33 34	93	2	2	0.9346	0.0241	0.8670	0.9684
34 35	89	1	4	0.9238	0.0261	0.8527	0.9614
35 36	84	0	4	0.9238	0.0261	0.8527	0.9614
36 37	80	1	4	0.9120	0.0283	0.8367	0.9535
37 38	75	0	4	0.9120	0.0283	0.8367	0.9535
38 39	71	1	2	0.8990	0.0308	0.8188	0.9448
39 40	68	0	2	0.8990	0.0308	0.8188	0.9448
40 41	66	3	3	0.8572	0.0376	0.7639	0.9156
41 42	60	1	2	0.8426	0.0397	0.7456	0.9050
42 43	57	1	3	0.8274	0.0418	0.7266	0.8937
43 44	53	1	2	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
44 45	50	0	3	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
45 46	47	0	3	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
46 47	44	1	2	0.7927	0.0468	0.6824	0.8683
47 48	41	1	3	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
48 49	37	0	1	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
49 50	36	0	2	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
50 51	34	1	0	0.7499	0.0532	0.6272	0.8373
51 52	33	0	1	0.7499	0.0532	0.6272	0.8373
52 53	32	2	0	0.7030	0.0593	0.5693	0.8022
54 55	30	1	0	0.6796	0.0618	0.5419	0.7838
55 56	29	3	2	0.6068	0.0680	0.4605	0.7247
56 57	24	1	1	0.5809	0.0698	0.4326	0.7033
57 58	22	1	1	0.5539	0.0716	0.4037	0.6806
58 59	20	0	1	0.5539	0.0716	0.4037	0.6806
59 60	19	1	2	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
61 62	16	0	1	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
63 64	15	0	2	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
64 65	13	0	1	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554

olah14dec08 final

66	67	12	1	0	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
67	68	11	0	1	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
73	74	10	0	1	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
74	75	9	2	0	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
76	77	7	0	1	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
77	78	6	0	2	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
83	84	4	0	1	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
91	92	3	1	0	0.2487	0.1182	0.0660	0.4904
98	99	2	1	0	0.1243	0.1059	0.0096	0.3923
127	128	1	0	1	0.1243	0.1059	0.0096	0.3923

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Cum. Failure	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1	2	129	0	1	0.0000	0.0000	
9	10	128	1	0	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
10	11	127	0	1	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
16	17	126	0	2	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
17	18	124	0	2	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
18	19	122	0	1	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
19	20	121	0	1	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
23	24	120	0	1	0.0078	0.0078	0.0011 0.0542
24	25	119	1	1	0.0162	0.0114	0.0041 0.0632
25	26	117	0	5	0.0162	0.0114	0.0041 0.0632
26	27	112	1	0	0.0250	0.0143	0.0081 0.0755
27	28	111	0	1	0.0250	0.0143	0.0081 0.0755
28	29	110	0	3	0.0250	0.0143	0.0081 0.0755
29	30	107	0	2	0.0250	0.0143	0.0081 0.0755
30	31	105	1	4	0.0344	0.0170	0.0130 0.0894
31	32	100	0	5	0.0344	0.0170	0.0130 0.0894
32	33	95	1	1	0.0447	0.0196	0.0187 0.1044
33	34	93	2	2	0.0654	0.0241	0.0316 0.1330
34	35	89	1	4	0.0762	0.0261	0.0386 0.1473
35	36	84	0	4	0.0762	0.0261	0.0386 0.1473
36	37	80	1	4	0.0880	0.0283	0.0465 0.1633
37	38	75	0	4	0.0880	0.0283	0.0465 0.1633
38	39	71	1	2	0.1010	0.0308	0.0552 0.1812
39	40	68	0	2	0.1010	0.0308	0.0552 0.1812
40	41	66	3	3	0.1428	0.0376	0.0844 0.2361
41	42	60	1	2	0.1574	0.0397	0.0950 0.2544
42	43	57	1	3	0.1726	0.0418	0.1063 0.2734
43	44	53	1	2	0.1885	0.0439	0.1181 0.2932
44	45	50	0	3	0.1885	0.0439	0.1181 0.2932
45	46	47	0	3	0.1885	0.0439	0.1181 0.2932
46	47	44	1	2	0.2073	0.0468	0.1317 0.3176
47	48	41	1	3	0.2274	0.0497	0.1464 0.3433
48	49	37	0	1	0.2274	0.0497	0.1464 0.3433
49	50	36	0	2	0.2274	0.0497	0.1464 0.3433
50	51	34	1	0	0.2501	0.0532	0.1627 0.3728
51	52	33	0	1	0.2501	0.0532	0.1627 0.3728
52	53	32	2	0	0.2970	0.0593	0.1978 0.4307
54	55	30	1	0	0.3204	0.0618	0.2162 0.4581
55	56	29	3	2	0.3932	0.0680	0.2753 0.5395
56	57	24	1	1	0.4191	0.0698	0.2967 0.5674
57	58	22	1	1	0.4461	0.0716	0.3194 0.5963
58	59	20	0	1	0.4461	0.0716	0.3194 0.5963
59	60	19	1	2	0.4769	0.0739	0.3446 0.6297
61	62	16	0	1	0.4769	0.0739	0.3446 0.6297
63	64	15	0	2	0.4769	0.0739	0.3446 0.6297
64	65	13	0	1	0.4769	0.0739	0.3446 0.6297
66	67	12	1	0	0.5205	0.0796	0.3763 0.6815
67	68	11	0	1	0.5205	0.0796	0.3763 0.6815
73	74	10	0	1	0.5205	0.0796	0.3763 0.6815
74	75	9	2	0	0.6270	0.0908	0.4555 0.7981
76	77	7	0	1	0.6270	0.0908	0.4555 0.7981
77	78	6	0	2	0.6270	0.0908	0.4555 0.7981

					olah14dec08 final			
83	84	4	0	1	0.6270	0.0908	0.4555	0.7981
91	92	3	1	0	0.7513	0.1182	0.5096	0.9340
98	99	2	1	0	0.8757	0.1059	0.6077	0.9904
127	128	1	0	1	0.8757	0.1059	0.6077	0.9904

Interval	Beg. Total	Cum. Failure	Std. Error	Hazard	Std. Error	[95% Conf. Int.]
1	2	129	0.0000	0.0000	0.0000	.
9	10	128	0.0078	0.0078	0.0078	0.0078
10	11	127	0.0078	0.0078	0.0000	.
16	17	126	0.0078	0.0078	0.0000	.
17	18	124	0.0078	0.0078	0.0000	.
18	19	122	0.0078	0.0078	0.0000	.
19	20	121	0.0078	0.0078	0.0000	.
23	24	120	0.0078	0.0078	0.0000	.
24	25	119	0.0162	0.0114	0.0085	0.0085
25	26	117	0.0162	0.0114	0.0000	.
26	27	112	0.0250	0.0143	0.0090	0.0090
27	28	111	0.0250	0.0143	0.0000	.
28	29	110	0.0250	0.0143	0.0000	.
29	30	107	0.0250	0.0143	0.0000	.
30	31	105	0.0344	0.0170	0.0098	0.0098
31	32	100	0.0344	0.0170	0.0000	.
32	33	95	0.0447	0.0196	0.0106	0.0106
33	34	93	0.0654	0.0241	0.0220	0.0155
34	35	89	0.0762	0.0261	0.0116	0.0116
35	36	84	0.0762	0.0261	0.0000	.
36	37	80	0.0880	0.0283	0.0129	0.0129
37	38	75	0.0880	0.0283	0.0000	.
38	39	71	0.1010	0.0308	0.0144	0.0144
39	40	68	0.1010	0.0308	0.0000	.
40	41	66	0.1428	0.0376	0.0476	0.0275
41	42	60	0.1574	0.0397	0.0171	0.0171
42	43	57	0.1726	0.0418	0.0182	0.0182
43	44	53	0.1885	0.0439	0.0194	0.0194
44	45	50	0.1885	0.0439	0.0000	.
45	46	47	0.1885	0.0439	0.0000	.
46	47	44	0.2073	0.0468	0.0235	0.0235
47	48	41	0.2274	0.0497	0.0256	0.0256
48	49	37	0.2274	0.0497	0.0000	.
49	50	36	0.2274	0.0497	0.0000	.
50	51	34	0.2501	0.0532	0.0299	0.0298
51	52	33	0.2501	0.0532	0.0000	.
52	53	32	0.2970	0.0593	0.0645	0.0456
54	55	30	0.3204	0.0618	0.0339	0.0339
55	56	29	0.3932	0.0680	0.1132	0.0653
56	57	24	0.4191	0.0698	0.0435	0.0435
57	58	22	0.4461	0.0716	0.0476	0.0476
58	59	20	0.4461	0.0716	0.0000	.
59	60	19	0.4769	0.0739	0.0571	0.0571
61	62	16	0.4769	0.0739	0.0000	.
63	64	15	0.4769	0.0739	0.0000	.
64	65	13	0.4769	0.0739	0.0000	.
66	67	12	0.5205	0.0796	0.0870	0.0869
67	68	11	0.5205	0.0796	0.0000	.
73	74	10	0.5205	0.0796	0.0000	.
74	75	9	0.6270	0.0908	0.2500	0.1754
76	77	7	0.6270	0.0908	0.0000	.
77	78	6	0.6270	0.0908	0.0000	.
83	84	4	0.6270	0.0908	0.0000	.
91	92	3	0.7513	0.1182	0.4000	0.3919
98	99	2	0.8757	0.1059	0.6667	0.6285
127	128	1	0.8757	0.1059	0.0000	.

. ltable lama_hari event, survival failure hazard

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Survival	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1 2	129	0	1	1.0000	0.0000		
9 10	128	1	0	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
10 11	127	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
16 17	126	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
17 18	124	0	2	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
18 19	122	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
19 20	121	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
23 24	120	0	1	0.9922	0.0078	0.9458	0.9989
24 25	119	1	1	0.9838	0.0114	0.9368	0.9959
25 26	117	0	5	0.9838	0.0114	0.9368	0.9959
26 27	112	1	0	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
27 28	111	0	1	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
28 29	110	0	3	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
29 30	107	0	2	0.9750	0.0143	0.9245	0.9919
30 31	105	1	4	0.9656	0.0170	0.9106	0.9870
31 32	100	0	5	0.9656	0.0170	0.9106	0.9870
32 33	95	1	1	0.9553	0.0196	0.8956	0.9813
33 34	93	2	2	0.9346	0.0241	0.8670	0.9684
34 35	89	1	4	0.9238	0.0261	0.8527	0.9614
35 36	84	0	4	0.9238	0.0261	0.8527	0.9614
36 37	80	1	4	0.9120	0.0283	0.8367	0.9535
37 38	75	0	4	0.9120	0.0283	0.8367	0.9535
38 39	71	1	2	0.8990	0.0308	0.8188	0.9448
39 40	68	0	2	0.8990	0.0308	0.8188	0.9448
40 41	66	3	3	0.8572	0.0376	0.7639	0.9156
41 42	60	1	2	0.8426	0.0397	0.7456	0.9050
42 43	57	1	3	0.8274	0.0418	0.7266	0.8937
43 44	53	1	2	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
44 45	50	0	3	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
45 46	47	0	3	0.8115	0.0439	0.7068	0.8819
46 47	44	1	2	0.7927	0.0468	0.6824	0.8683
47 48	41	1	3	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
48 49	37	0	1	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
49 50	36	0	2	0.7726	0.0497	0.6567	0.8536
50 51	34	1	0	0.7499	0.0532	0.6272	0.8373
51 52	33	0	1	0.7499	0.0532	0.6272	0.8373
52 53	32	2	0	0.7030	0.0593	0.5693	0.8022
54 55	30	1	0	0.6796	0.0618	0.5419	0.7838
55 56	29	3	2	0.6068	0.0680	0.4605	0.7247
56 57	24	1	1	0.5809	0.0698	0.4326	0.7033
57 58	22	1	1	0.5539	0.0716	0.4037	0.6806
58 59	20	0	1	0.5539	0.0716	0.4037	0.6806
59 60	19	1	2	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
61 62	16	0	1	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
63 64	15	0	2	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
64 65	13	0	1	0.5231	0.0739	0.3703	0.6554
66 67	12	1	0	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
67 68	11	0	1	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
73 74	10	0	1	0.4795	0.0796	0.3185	0.6237
74 75	9	2	0	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
76 77	7	0	1	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
77 78	6	0	2	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
83 84	4	0	1	0.3730	0.0908	0.2019	0.5445
91 92	3	1	0	0.2487	0.1182	0.0660	0.4904
98 99	2	1	0	0.1243	0.1059	0.0096	0.3923
127 128	1	0	1	0.1243	0.1059	0.0096	0.3923

Interval	Beg. Total	Deaths	Lost	Cum. Failure	Std. Error	[95% Conf. Int.]	
1 2	129	0	1	0.0000	0.0000		

olah14dec08 final

9	10	128	1	0	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
10	11	127	0	1	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
16	17	126	0	2	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
17	18	124	0	2	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
18	19	122	0	1	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
19	20	121	0	1	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
23	24	120	0	1	0.0078	0.0078	0.0011	0.0542
24	25	119	1	1	0.0162	0.0114	0.0041	0.0632
25	26	117	0	5	0.0162	0.0114	0.0041	0.0632
26	27	112	1	0	0.0250	0.0143	0.0081	0.0755
27	28	111	0	1	0.0250	0.0143	0.0081	0.0755
28	29	110	0	3	0.0250	0.0143	0.0081	0.0755
29	30	107	0	2	0.0250	0.0143	0.0081	0.0755
30	31	105	1	4	0.0344	0.0170	0.0130	0.0894
31	32	100	0	5	0.0344	0.0170	0.0130	0.0894
32	33	95	1	1	0.0447	0.0196	0.0187	0.1044
33	34	93	2	2	0.0654	0.0241	0.0316	0.1330
34	35	89	1	4	0.0762	0.0261	0.0386	0.1473
35	36	84	0	4	0.0762	0.0261	0.0386	0.1473
36	37	80	1	4	0.0880	0.0283	0.0465	0.1633
37	38	75	0	4	0.0880	0.0283	0.0465	0.1633
38	39	71	1	2	0.1010	0.0308	0.0552	0.1812
39	40	68	0	2	0.1010	0.0308	0.0552	0.1812
40	41	66	3	3	0.1428	0.0376	0.0844	0.2361
41	42	60	1	2	0.1574	0.0397	0.0950	0.2544
42	43	57	1	3	0.1726	0.0418	0.1063	0.2734
43	44	53	1	2	0.1885	0.0439	0.1181	0.2932
44	45	50	0	3	0.1885	0.0439	0.1181	0.2932
45	46	47	0	3	0.1885	0.0439	0.1181	0.2932
46	47	44	1	2	0.2073	0.0468	0.1317	0.3176
47	48	41	1	3	0.2274	0.0497	0.1464	0.3433
48	49	37	0	1	0.2274	0.0497	0.1464	0.3433
49	50	36	0	2	0.2274	0.0497	0.1464	0.3433
50	51	34	1	0	0.2501	0.0532	0.1627	0.3728
51	52	33	0	1	0.2501	0.0532	0.1627	0.3728
52	53	32	2	0	0.2970	0.0593	0.1978	0.4307
54	55	30	1	0	0.3204	0.0618	0.2162	0.4581
55	56	29	3	2	0.3932	0.0680	0.2753	0.5395
56	57	24	1	1	0.4191	0.0698	0.2967	0.5674
57	58	22	1	1	0.4461	0.0716	0.3194	0.5963
58	59	20	0	1	0.4461	0.0716	0.3194	0.5963
59	60	19	1	2	0.4769	0.0739	0.3446	0.6297
61	62	16	0	1	0.4769	0.0739	0.3446	0.6297
63	64	15	0	2	0.4769	0.0739	0.3446	0.6297
64	65	13	0	1	0.4769	0.0739	0.3446	0.6297
66	67	12	1	0	0.5205	0.0796	0.3763	0.6815
67	68	11	0	1	0.5205	0.0796	0.3763	0.6815
73	74	10	0	1	0.5205	0.0796	0.3763	0.6815
74	75	9	2	0	0.6270	0.0908	0.4555	0.7981
76	77	7	0	1	0.6270	0.0908	0.4555	0.7981
77	78	6	0	2	0.6270	0.0908	0.4555	0.7981
83	84	4	0	1	0.6270	0.0908	0.4555	0.7981
91	92	3	1	0	0.7513	0.1182	0.5096	0.9340
98	99	2	1	0	0.8757	0.1059	0.6077	0.9904
127	128	1	0	1	0.8757	0.1059	0.6077	0.9904

Interval	Beg. Total	Cum. Failure	Std. Error	Hazard	Std. Error	[95% Conf. Int.]
1	2	129	0.0000	0.0000	0.0000	.
9	10	128	0.0078	0.0078	0.0078	0.0000 . 0.0232
10	11	127	0.0078	0.0078	0.0000	.
16	17	126	0.0078	0.0078	0.0000	.
17	18	124	0.0078	0.0078	0.0000	.
18	19	122	0.0078	0.0078	0.0000	.
19	20	121	0.0078	0.0078	0.0000	.


```

Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.27809
LR chi2(1) = 5.00
Prob > chi2 = 0.0254

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135 4.893796

```
. stcox riw_hamil, strata(male_factor)
```

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -98.746185
Iteration 1: log likelihood = -96.956282
Iteration 2: log likelihood = -96.905764
Iteration 3: log likelihood = -96.90576
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -96.90576

```

```
Stratified Cox regr. -- Breslow method for ties
```

```

No. of subjects = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -96.90576
Number of obs = 129
LR chi2(1) = 3.68
Prob > chi2 = 0.0550

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.131924	.8143194	1.98	0.047	1.008424 4.507135

Stratified by male_factor

```
. stcox riw_hamil
```

```

failure _d: event == 1
analysis time _t: lama_hari

```

```

Iteration 0: log likelihood = -119.77601
Iteration 1: log likelihood = -117.42947
Iteration 2: log likelihood = -117.27814
Iteration 3: log likelihood = -117.27809
Refining estimates:
Iteration 0: log likelihood = -117.27809

```

```
Cox regression -- Breslow method for ties
```

```

No. of subjects = 129
No. of failures = 33
Time at risk = 5473
Log likelihood = -117.27809
Number of obs = 129
LR chi2(1) = 5.00
Prob > chi2 = 0.0254

```

_t	Haz. Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
riw_hamil	2.373704	.8762478	2.34	0.019	1.15135 4.893796

```
.log close
```

```

log: C:\Documents and Settings\Nadia\Desktop\Stata9\olah14dec08.log
log type: text
closed on: 14 Dec 2008, 23:00:31

```

