

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Analisis Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan di ASHA IVF RS PHC Surabaya, dimana yang menjadi sampel pada penelitian ini adalah wanita usia reproduktif dengan PCOS yang sedang menjalankan program IVF di ASHA IVF RS PHC SURABAYA dari bulan Juli 2022 sampai Juli 2023 dengan catatan rekam medis lengkap. Pada penelitian ini menganalisis tentang pengaruh antara karakteristik *follicle oocyte index* terhadap usia, AMH, AFC, BMI, FSH, LH progesterone, estrogen, kadar gula darah, obat stimulasi ovulasi, obat triggering dan keberhasilan kehamilan. Berdasarkan hasil penelitian dari 36 sampel didapatkan hasil tabulasi data sebagian besar berusia <35 tahun, dengan sebagian besar hormon yang sesuai pada kriteria PCOS ada 2 yaitu AMH tinggi, AFC tinggi, dan kriteria lainnya dalam kategori normal, yaitu BMI normal, dengan FSH normal, dengan LH normal, dengan progesterone normal, dengan estrogen normal, dan dengan kadar gula darah sewaktu normal.

Karakteristik *follicle oocyte index* dari 36 sampel didapatkan hasil tabulasi data sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi. Gambaran umum faktor yang berpengaruh dengan *follicle oocyte index* dari 36 sampel didapatkan hasil tabulasi data sebagian besar dengan obat stimulasi ovulasi r-FSH:r-LH dosis tetap, dengan obat triggering agonist GnRH, dengan total keberhasilan kehamilan sebanyak 20 sampel (55.6%) dari 36 sampel

## 6.2 Pengaruh Usia Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.

Pada penelitian ini usia responden dibagi menjadi 2 kelompok yaitu sampel dengan usia  $<35$  tahun dan usia  $\geq 35$  tahun. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui sebagian besar sampel yang berusia  $<35$  tahun memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 14 orang (56.0%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (28.0%) dan FOI kategori sedang sebanyak 4 orang (16.0%). Sedangkan sebagian besar juga sampel yang berusia  $\geq 35$  tahun memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 10 orang (90.9%) dibandingkan FOI kategori sedang sebanyak 1 orang (9.1%). Sehingga menunjukkan bahwa pada sampel dengan kelompok usia  $<35$  tahun dengan kelompok usia  $\geq 35$  tahun sama-sama memiliki kategori FOI tinggi dengan menunjukkan gambaran FOI kategori lebih tinggi pada sampel yang berusia  $\geq 35$  tahun.

Dari hasil uji statistika menggunakan uji *fisher exact* diperoleh  $p > 0.05$ . Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan faktor yang memengaruhi usia terhadap FOI. Meskipun diantara kedua kelompok sampel usia tersebut sama-sama memiliki FOI kategori tinggi namun pada usia  $\geq 35$  tahun cenderung memiliki rata-rata FOI kategori tinggi lebih besar dibanding sampel dengan usia  $<35$  tahun dengan didapatkan. Dikarenakan pada sampel yang berusia  $\geq 35$  tahun mendapatkan tambahan obat stimulasi r-FSH-r-LH pada stimulasi kedua.

Berdasarkan penelitian perkembangan dan stimulasi folikel menggunakan gonadotropin dengan hormon perangsang folikel manusia rekombinan (rhFSH) saja sudah cukup untuk perkembangan folikel pada pasien normogonadotropik berusia berkorelasi dengan angka kelahiran hidup kumulatif. r-hFSH + LH manusia

rekombinan (r-hFSH:r-hLH) menunjukkan tingkat kehamilan yang lebih baik (Orvieto *et al.*, 2021).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh (Tri Setiati *et al.*, 2021) dengan kesimpulan bahwa bertambahnya usia akan sejalan dengan bertambahnya resiko infertilitas. Berdasarkan penelitian yang dilakukan (Chen *et al.*, 2020a) pada kelompok 2 ( $n = 1,001$  siklus): umur  $\geq 35$  tahun; AFC  $\geq 5$ . Jumlah oosit yang diambil pada siklus sebelumnya  $\leq 9$ . Nilai FOI terendah pada kelompok 2 (wanita yang lebih tua dengan cadangan ovarium yang baik), meskipun pasien pada kelompok 2 memiliki cadangan ovarium yang lebih baik dan lebih banyak oosit. Nilai FOI yang rendah pada kelompok 2 diperkirakan karena pasien ini mungkin hiporesponsif terhadap dosis atau rejimen Gn karena faktor-faktor seperti polimorfisme.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian (Carosso *et al.*, 2022b) bahwa tidak satu pun dari FORT, FOI dan OSI menunjukkan kekuatan hubungan atau nilai  $p$  bahkan mendekati usia perempuan. Pada populasi wanita usia lanjut dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, tidak ada satu pun dari FORT, FOI dan OSI yang dapat memprediksi kelahiran hidup atau lebih dapat memprediksi dibandingkan dua karakteristik komponen yang digunakan untuk menghitungnya.

## **6.2 Pengaruh AMH Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini kadar AMH dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kadar AMH normal (1.2 ng/ml) dan kadar AMH tinggi  $\geq (3.5$  ng/ml). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa seluruhnya sampel

dengan AMH normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (100%). Sedangkan sebagian besar sampel juga dengan kadar AMH tinggi memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 22 orang (64.7%) dibandingkan dengan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (20.6%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (20.6%). Diketahui bahwa sampel dengan AMH normal dan AMH tinggi sama-sama memiliki kategori FOI tinggi dengan menunjukkan bahwa gambaran FOI kategori lebih tinggi pada sampel dengan kadar AMH tinggi.

Hasil uji statistika menggunakan *fisher exact* diperoleh  $p > 0.05$ . Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi kadar AMH terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan kadar AMH normal, dan tinggi bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Li and Chen, 2022) bahwa AMH ( $\beta: 0.166$ ,  $p=0.015$ ) berhubungan dengan FORT. Mengenai nilai FOI, tidak menemukan hubungan yang signifikan secara statistik. Tidak ada korelasi signifikan secara statistik yang terdeteksi antara FOI.

*Follicle Oocyte Index* (FOI) dapat berfungsi sebagai ukuran keberhasilan terapi secara kuantitatif dan independen (Alviggi *et al.*, 2018). Pada penelitian yang dilakukan oleh (Le *et al.*, 2023) Indeks ini dapat digunakan sendiri atau bersama dengan FORT untuk mengukur resistensi ovarium stimulasi. Populasi penelitian dibagi menjadi empat kelompok: Kelompok 1 (usia  $< 35$ , AFC  $\geq 5$  dan AMH  $\geq 1,2$  ng/mL, jumlah oosit yang diambil pada siklus sebelumnya  $\leq 9$ ), kelompok 2 (usia  $\geq 35$ ; AFC  $\geq 5$  dan AMH  $\geq 1,2$  ng/mL, jumlah oosit yang diambil pada siklus sebelumnya  $\leq 9$ ), kelompok 3 (usia  $< 35$ ; AFC  $< 5$  dan/atau AMH  $< 1,2$  ng/mL) dan kelompok 4 (usia  $\geq$

35; AFC <5 dan/atau AMH <1,2 ng/mL). Menurut Chen, yang menerapkan metodologi ovarium stimulasi tunggal untuk semua pasien pada siklus pertama, 24 nilai FOI tertinggi diamati pada responden kelompok 3, diikuti oleh responden kelompok 1, dan kelompok 2 (Papathanasiou, 2014). Penelitian tersebut ditemukan korelasi yang signifikan antara nilai FOI dan oosit yang diambil pada keempat kelompok ( $p < 0,05$ ): nilai FOI terbesar terlihat pada kelompok responden pada umumnya ( $> 9$  oosit yang diambil). Namun tidak terdapat perbedaan FOI diantara keempat kelompok responden. Responden dapat membantu evaluasi pasien dengan respon ovarium yang buruk yang tepat dan pengembangan rencana pengobatan individual, termasuk pemilihan analog GnRH, jenis gonadotropin, dan dosis gonadotropin (Le *et al.*, 2023)

### **6.3 Pengaruh AFC Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini kadar AFC dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kadar AFC sedang (5-8 folikel matur) dan kadar AFC tinggi ( $> 8$  folikel matur). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa seluruhnya sampel dengan AFC normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 1 orang (100%). Sedangkan sebagian besar juga sampel dengan AFC tinggi memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 23 orang (65.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (20.0%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (14.3%). Diketahui bahwa sampel dengan AFC normal dan AFC tinggi sama-sama memiliki kategori FOI tinggi dengan menunjukkan bahwa gambaran FOI kategori lebih tinggi pada sampel yang memiliki AFC normal.

Hasil uji statistika menggunakan uji *fisher exact* diperoleh sebesar  $p > 0.000$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan faktor yang memengaruhi kadar AFC terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan kadar AFC normal, dan tinggi bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Le *et al.*, 2023) dengan menggunakan kelompok 1 (usia  $< 35$ , AFC  $\geq 5$  dan AMH  $\geq 1,2$  ng/mL, jumlah oosit yang diambil pada siklus sebelumnya  $\leq 9$ ), kelompok 2 (usia  $\geq 35$ ; AFC  $\geq 5$  dan AMH  $\geq 1,2$  ng/mL, jumlah oosit yang diambil pada siklus sebelumnya  $\leq 9$ ), kelompok 3 (usia  $< 35$ ; AFC  $< 5$  dan/atau AMH  $< 1,2$  ng/mL) dan kelompok 4 (usia  $\geq 35$ ; AFC  $< 5$  dan/atau AMH  $< 1,2$  ng/mL), tidak ada korelasi signifikan secara statistik yang terdeteksi antara FOI dan variabel lainnya.

#### **6.4 Pengaruh BMI Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini BMI dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kadar BMI kurus ( $< 18.5$ ), kadar BMI normal (18.5-24.9) dan kadar BMI obesitas (25 -  $> 30$ ). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa sebagian besar sampel dengan BMI kurus memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (66.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 1 orang (33.3%). Sedangkan sebagian besar juga sampel dengan BMI normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 13 orang (68.4%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 3 orang (15.8%) dan FOI kategori sedang sebanyak 3 orang (15.8%). Sedangkan sebagian besar juga sampel dengan BMI obesitas memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 9 orang (64.3%)

dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 3 orang (21.4%) dan FOI kategori sedang sebanyak 2 orang (14.3%). Diketahui bahwa sampel dengan BMI kurus, normal, dan obesitas sama-sama memiliki kategori FOI tinggi dengan menunjukkan bahwa sampel dengan BMI normal memiliki kategori FOI paling tinggi.

Hasil statistika menggunakan uji *spearman* diperoleh sebesar  $p > 0.05$ . Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi BMI terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan kadar BMI kurus, normal, dan obesitas bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Chen *et al.*, 2020b) bahwa model regresi linier yang disesuaikan dengan perancu yang sama menunjukkan bahwa BMI tidak terkait dengan FOI. Telah melakukan studi observasional yang komprehensif dan menemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara dosis pemicu dan BMI sampel serta berat badan, dan tidak ada perbedaan yang diamati dalam tingkat maturasi atau FOI.

Berdasarkan penelitian (Zhang *et al.*, 2022) menyatakan bahwa wanita gemuk dan non-obesitas dengan PCOS memiliki resistensi insulin dan gangguan hormon seks yang lebih parah dibandingkan wanita tanpa PCOS. Pengaruh lemak tubuh terhadap gangguan hormon seks hanya terjadi pada wanita penderita PCOS. Pasien dengan PCOS dengan indeks massa tubuh (BMI) pada kelompok kurus dibandingkan dengan kelompok obesitas memiliki karakteristik siklus teknologi reproduksi berbantuan (ART) yang lebih baik tetapi tidak menunjukkan perbedaan hasil klinis (McCormick *et al.*, 2008). 42% penderita PCOS memiliki BMI normal, namun profil klinis dan

hormonalnya serupa dengan pasien PCOS yang memiliki BMI tinggi (kelebihan berat badan/obesitas). Namun, resistensi insulin diamati pada 83,3% pasien PCOS kurus (Saxena *et al.*, 2012). Wanita yang mengalami obesitas memperoleh lebih sedikit oosit dan memiliki tingkat pembuahan yang lebih rendah dibandingkan orang dengan berat badan normal (Le *et al.*, 2023). Hal ini mempunyai dampak negatif terhadap efektivitas induksi ovulasi dan kemungkinan terjadinya kehamilan. Umlah oosit yang diambil secara signifikan lebih rendah pada kelompok kelebihan berat badan dan obesitas dibandingkan kelompok berat badan normal (Zhou *et al.*, 2020)

Sementara itu, penelitian yang dilakukan oleh (Plachot *et al.*, 2003) menganalisis secara retrospektif 1.074 wanita PCOS yang menerima IVF/ICSI dan menemukan bahwa BMI tinggi tidak berpengaruh pada hasil obstetrik pada wanita PCOS di Tiongkok. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan statistik dalam angka implantasi embrio, angka kehamilan klinis, angka kelahiran hidup, angka kelahiran kembar, angka kelahiran tunggal, angka kelahiran prematur, angka kelahiran cukup bulan, dan angka kelahiran ektopik di antara keempat kelompok. Diperkuat dengan temuan penelitian (Adnyana *et al.*, 2021) bahwa PCOS dengan tipe BMI normal dan obesitas tidak ada perbedaan dalam oosit yang dibuahi, pembelahan, jumlah embrio berkualitas tinggi, kehamilan, implantasi, dan angka kelahiran hidup antar kelompok.



## 6.5 Pengaruh FSH Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.

Pada penelitian ini kadar FSH seluruhnya memiliki kadar pada fase folikuler kadar FSH normal (2.5-10.2 mIU/mL). Sebagian besar sampel dengan kadar FSH normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 24 orang (66.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (19.4%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (13.9%). Diketahui bahwa sampel dengan kategori FOI rendah, sedang, dan tinggi sama-sama memiliki rata-rata kadar FSH normal dengan menunjukkan bahwa sampel dengan kategori FOI tinggi memiliki rata-rata FSH lebih tinggi.

Hasil statistika menggunakan uji ANOVA diperoleh sebesar  $p = 0.764$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi FSH terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar FSH bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Belum ditemukan penelitian sebelumnya terkait pengaruh FSH terhadap *follicle oocyte index*. Namun penelitian (Miller *et al.*, 2023) menyebutkan bahwa FSH normal tidak ditemukan sebagai prediksi kehamilan klinis dengan OR 1,02 (0,89-1,16) atau kelahiran hidup dengan OR 1,00 (0,88-1,15). Di antara kasus dengan hasil tes AMH dan AFC normal, pasien dengan kadar FSH tinggi memiliki angka kehamilan dan angka kelahiran hidup yang serupa dibandingkan dengan individu dengan hasil FSH normal atau rendah. Namun, ketika memeriksa hasil sekunder, kadar FSH yang tinggi dikaitkan dengan respons folikel, hasil oosit, dan hasil embrio yang lebih rendah.

Secara keseluruhan, dapat dihipotesiskan bahwa karena pasien dengan FSH normal memperoleh lebih banyak oosit dan embrio.

### **6.6 Pengaruh LH Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini LH dibagi menjadi 2 kelompok dengan kadarnya yang diambil pada fase folikuler, yaitu kadar LH rendah ( $< 1,68$  IU/L), kadar LH normal ( $1,68 - 15$  IU/L). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa sebagian besar sampel dengan kadar LH rendah sama-sama memiliki FOI kategori sedang sebanyak 1 orang (50.0%) dan FOI kategori tinggi sebanyak 1 orang (50.0%). Sedangkan sebagian besar sampel dengan kadar LH normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 23 orang (67.6%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (20.6%) dan FOI kategori sedang sebanyak 4 orang (11.8%). Diketahui bahwa sampel dengan LH normal dengan LH rendah sama-sama memiliki rata-rata FOI kategori tinggi dengan menunjukkan bahwa sampel dengan LH rendah memiliki rata-rata FOI kategori yang lebih tinggi.

Hasil statistika menggunakan uji *fisher exact* diperoleh sebesar  $p = 0.295$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi LH terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan kadar LH rendah, dan normal bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Berdasarkan penelitian (Artiran *et al.*, 2023) bahwa penelitian tersebut menunjukkan bahwa peningkatan kadar LH basal dikaitkan dengan penurunan laju pencapaian folikel praovulasi per folikel antral, seperti yang ditunjukkan oleh penurunan FORT. Penurunan laju produksi oosit per folikel antral, yang ditunjukkan oleh FOI, tidak mencapai signifikansi statistik. Tidak ditemukan interaksi signifikan antara suplementasi LH Basal dan LH terhadap efeknya pada indeks FORT dan FOI. Penelitian yang dilakukan oleh (Depalo *et al.*, 2018) menunjukkan bahwa tren konsentrasi LH yang lebih rendah dari awal hingga akhir stimulasi ovarium berhubungan dengan tingkat kehamilan yang lebih tinggi.

#### **6.7 Pengaruh Progesteron Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini kadar progesteron dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kadar progesteron rendah ( $< 0.3$  ng/mL), kadar progesteron normal ( $0.3 - 0,8$  ng/mL) dan kadar progesterone tinggi ( $> 0,8$  ng/mL). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa sebagian besar sampel dengan kadar progesteron rendah memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 6 orang (85.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 1 orang (14.3%). Sedangkan sebagian besar sampel dengan kadar progesterone normal juga memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 17 orang (65.4%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 4 orang (15.4%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (19.2%). Sedangkan sebagian besar sampel dengan kadar progesteron tinggi memiliki FOI kategori rendah sebanyak 2 orang (66.7%) dibandingkan FOI kategori tinggi sebanyak 1 orang (33.3%). Diketahui

bahwa sampel dengan kategori FOI rendah, sedang, dan tinggi sama-sama memiliki rata-rata kadar progesteron normal dengan menunjukkan bahwa sampel dengan kategori FOI rendah memiliki rata-rata progesteron lebih tinggi.

Hasil statistika menggunakan uji *spearman*  $p = 0.110$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi progesteron terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan kadar estrogen rendah, normal, dan tinggi bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Belum ditemukan penelitian sebelumnya yang membahas terkait pengaruh progesterone terhadap *follicle oocyte index*, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Silitonga, Widad and Emilia, 2021) menyatakan bahwa peningkatan kadar progesteron pada saat pengambilan oosit tidak mempengaruhi keberhasilan terjadinya kehamilan pada IVF, namun secara signifikan meningkatkan jumlah oosit.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Yang *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa pada pasien PCOS, kadar progesteron berhubungan dengan angka kehamilan klinis, sedangkan rasio progesteron/estradiol tidak. Dalam analisis subkelompok menggunakan tiga protokol stimulasi ovarium terkontrol yang berbeda, hubungan yang signifikan antara progesteron dan tingkat kehamilan klinis dapat diamati pada protokol agonis GnRH panjang dan protokol agonis GnRH ultralong. Namun, hanya pada protokol agonis GnRH ultralong yang tingkat progesteronnya secara signifikan lebih prediktif dibandingkan rasio P/E2 dalam memprediksi kehamilan klinis.

## 6.8 Pengaruh Estrogen Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.

Pada penelitian ini kadar estrogen diketahui seluruhnya memiliki kadar estrogen normal (19 – 140 pg/ml). Diketahui bahwa sebagian besar sampel dengan kadar estrogen normal memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 24 orang (66.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 7 orang (19.4%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (13.9%). Dengan sampel kategori FOI rendah, sedang, dan tinggi sama-sama memiliki rata-rata kadar estrogen normal dengan menunjukkan bahwa sampel dengan kategori FOI tinggi memiliki rata-rata estrogen lebih tinggi. Hasil statistika menggunakan uji ANOVA  $p = 0.669$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi progesteron terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kadar estrogen bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Belum ditemukan penelitian sebelumnya yang membahas terkait pengaruh estrogen (E2) terhadap *follicle oocyte index*, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Sun *et al.*, 2020) menyatakan bahwa serum basal E2 menunjukkan korelasi yang lebih kuat dengan tingkat keparahan OHSS dan memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa jumlah oosit yang diambil merupakan faktor risiko terjadinya OHSS, dan mereka yang memiliki kadar E2 dalam darah sangat tinggi dan terlalu banyak oosit yang diambil memiliki peningkatan kejadian OHSS sedang hingga berat (McCormick *et al.*, 2008) Dalam penelitian,

jumlah oosit yang diambil pada kelompok OHSS lebih tinggi dibandingkan kelompok normal, namun tingkat embrio berkualitas baik lebih rendah.

Status PCOS tidak mempengaruhi kadar E2 secara signifikan pada hari pemberian hCG, penetasan berbantuan, hari pemindahan, jumlah oosit matang, embrio 2PN, atau embrio tujuh hingga delapan sel, dan tidak ada perbedaan dalam hal ini (McCormick *et al.*, 2008)

### **6.9 Pengaruh Kadar Gula Darah Sewaktu Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini kadar gula darah dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kadar gula darah sewaktu rendah (< 80 mg/dL), kadar gula darah sewaktu normal (< 200 mg/dL) Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel dengan kadar gula darah sewaktu rendah sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 6 orang (85.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 1 orang (14.3%). Sedangkan sampel dengan kadar gula darah sewaktu normal sebagian besar juga memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 18 orang (62.1%) dibandingkan dengan FOI kategori rendah 6 orang (20.7%) dan FOI kategori sedang sebanyak 5 orang (17.2%). Sehingga diketahui dapat diketahui bahwa sampel dengan kadar gula darah tinggi dan kadar gula darah rendah sebagian besar menunjukkan sama-sama memiliki rata-rata FOI kategori tinggi. Hasil statistika menggunakan uji *fisher exact* diperoleh sebesar  $p = 0.688$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi kadar gula darah sewaktu terhadap FOI. Sehingga dapat

disimpulkan bahwa dengan kadar kadar gula darah sewaktu rendah dan normal bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Belum ditemukan penelitian sebelumnya yang membahas terkait pengaruh kadar gula darah sewaktu terhadap *follicle oocyte index*, namun berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Pantasri *et al.*, 2015) tidak ada hubungan antara metabolit cairan folikular atau kandungan lipid oosit dan hasil klinis; Namun, ketidakmatangan oosit berkorelasi dengan kadar glukosa cairan folikular dan asam lemak, serta sindrom metabolik. Penelitian ini menegaskan bahwa lingkungan folikel ovarium manusia di sekitar oosit menunjukkan profil metabolit yang unik dibandingkan dengan darah, dengan lokalisasi lipid yang berbeda dalam cairan folikel dan oosit.

#### **6.10 Pengaruh Obat Stimulasi Ovulasi Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini obat stimulasi ovulasi dibagi menjadi 6 kelompok yaitu obat stimulasi ovulasi r-FSH dosis tetap, r-FSH dosis turun, r-FSH:r-LH dosis tetap, r-FSH:r-LH dosis turun, r-FSH:r-LH dosis naik dan switch (Stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa sampel dengan obat stimulasi r-FSH dosis tetap seluruhnya memiliki FOI kategori sedang sebanyak 1 orang (100%). Sedangkan sampel dengan obat stimulasi ovulasi obat r-FSH dosis turun seluruhnya memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (100%). Sedangkan obat stimulasi ovulasi r-FSH:r-LH dosis tetap sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 12 orang (70.6%) dibanding

pada FOI kategori rendah sebanyak 3 orang (17.6%) dan FOI kategori sedang sebanyak 2 orang (11.8%). Sedangkan pada obat stimulasi ovulasi r-FSH:r-LH dosis turun seluruhnya memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (100%). Sedangkan pada obat stimulasi ovulasi r-FSH:r-LH dosis naik juga seluruhnya memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (100%). Sedangkan pada obat stimulasi ovulasi switch (Stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH) sebagian besar juga memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 6 orang (50.0%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 4 orang (33.3%) dan FOI kategori sedang sebanyak 2 orang (16.7%). diketahui sebagian besar pada kelompok FOI kategori rendah menggunakan obat stimulasi ovulasi switch (Stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH), pada kelompok FOI kategori tinggi sebagian besar menggunakan r-FSH: r-LH dosis tetap.

Hasil statistika pada obat stimulasi ovulasi terhadap FOI menggunakan signifikansi uji *fisher exact* sebesar  $p = 0.613$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi obat stimulasi ovulasi terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan obat stimulasi ovulasi r-FSH dosis tetap, r-FSH dosis turun, r-FSH:r-LH dosis tetap, r-FSH:r-LH dosis turun, r-FSH:r-LH dosis naik dan switch (Stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH) bukan menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Berdasarkan penelitian (Miller *et al.*, 2023) yang menyebutkan bahwa mengenai hasil siklus, kelompok FSH tinggi menerima dosis total gonadotropin yang jauh lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok FSH normal dan rendah ( $p < 0,01$ ). Namun, kelompok FSH tinggi memiliki lebih sedikit folikel yang berkembang secara signifikan, lebih sedikit oosit yang diambil, dan lebih sedikit



embrio yang dibuat sebagai dibandingkan dengan kelompok normal dan rendah. Hasil siklus ini tidak berkorelasi dengan perbedaan klinis yang signifikan di antara pasien pada siklus IVF pertama, karena tidak ada perbedaan klinis kehamilan atau angka kelahiran hidup. Sehingga tidak ada pengaruh signifikan kadar FSH terhadap kehamilan klinis dan angka kelahiran hidup. Meskipun pasien-pasien ini diberi dosis obat awal yang lebih tinggi dan dosis gonadotropin total yang lebih tinggi selama siklus IVF mereka. Selain itu, hanya hasil transfer embrio pertama pasien yang tersedia untuk dianalisis meskipun angka kehamilan klinis dan kelahiran hidup tidak berbeda secara statistik. Namun ditemukan bahwa peningkatan dosis FSH sebagian besar digunakan pada wanita yang diobati dengan protokol panjang GnRH-a, di mana “stagnasi” folikel selama hari-hari pertama ovarium stimulasi lebih sering terdeteksi. Peningkatan dosis awal FSH mungkin juga merupakan pilihan pada wanita yang menunjukkan hiposensitivitas terhadap stimulasi gonadotropin pada siklus sebelumnya

Kemudian gambaran umum usia terhadap obat stimulasi ovulasi, pada usia dibagi menjadi 2 kelompok yaitu  $<35$  tahun dan  $\geq 35$  tahun. Diketahui bahwa total pada kelompok usia  $< 35$  tahun sebagian besar menggunakan obat stimulasi ovulasi switch (stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH), pada kategori obat stimulasi di switch (stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH) tersebut di awal stimulasi di beri r-FSH dan di stimulasi kedua diberi r-FSH:r-LH hal tersebut menunjukkan karena diberi tambahan LH eksogen menunjukkan presentasi lebih banyak pada usia  $<35$  tahun dengan obat stimulasi di switch (stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH). sedangkan pada kelompok usia  $\geq 35$  tahun sebagian besar menggunakan obat stimulasi

ovulasi r-FSH:r-LH dosis tetap. Hasil statistika nilai signifikansi uji *fisher exact* sebesar  $p = 0.008$  ( $p < 0.05$ ) Hasil tersebut menunjukkan terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi usia terhadap obat stimulasi ovulasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa usia menjadi faktor yang memengaruhi obat stimulasi ovulasi.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Orvieto *et al.*, 2021) bahwa perangsang folikel manusia rekombinan (r-hFSH) saja sudah cukup untuk perkembangan folikel pada pasien normogonadotropik berusia  $< 35$  tahun. Jumlah oosit dan angka kelahiran hidup berkorelasi kuat; terdapat korelasi linier positif dengan angka kelahiran hidup kumulatif

Meta-analisis ini menunjukkan bahwa pengobatan bersama r-hFSH/r-hLH dan monoterapi r-hFSH memiliki tingkat kehamilan klinis yang sebanding pada wanita di atas usia 34 tahun. Namun, wanita berusia antara 35 dan 40 tahun, mungkin mendapat manfaat dari pengobatan bersama r-hFSH/r-hLH dalam hal tingkat kehamilan klinis dan implantasi. (Conforti *et al.*, 2021).

Usia, jumlah siklus pengobatan dan istilah interaksi usia FSH basal berguna dan merupakan prediktor kehamilan yang signifikan pada pasien berusia  $\leq 35$  tahun yang menjalani induksi ovulasi/terapi IUI (CMagarelli, Pearlstone and Buyalos, 1996).

#### **6.11 Pengaruh Obat Triggering Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini obat triggering dibagi menjadi 3 kelompok yaitu agonist GnRH, B-hCG dan dual triggering (agonist GnRH+B-hCG). Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel, diketahui bahwa sebagian besar sampel

dengan obat triggering agonist GnRH memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 21 orang (75.0%) disbanding FOI kategori rendah sebanyak 3 orang (10.7%) dan FOI kategori normal sebanyak 4 orang (14.3%). Sedangkan sebagian besar memiliki FOI kategori rendah sebanyak 3 orang (60.0%) dibandingkan FOI sedang sebanyak 1 orang (20.0%) dan FOI tinggi sebanyak 1 orang (20.0%). Sedangkan sampel dengan dual triggering (agonist GnRH+B-hCG) sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 2 orang (66.7%) dibandingkan FOI kategori rendah sebanyak 1 orang (33.3%)

Hasil statistika menggunakan uji *fisher exact* diperoleh sebesar  $p = 0.052$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi FOI terhadap obat trigering. Sehingga dapat disimpulkan bahwa obat triggering jenis agonist GnRH, B-hCG dan dual triggering (agonist GnRH+B-hCG) bukan menjadi faktor yang memengaruhi FOI.

Berdasarkan hasil penelitian (Chen *et al.*, 2020b) menyebutkan bahwa Untuk menilai rasio odds (OR) FORT dan FOI pada kelompok pasien yang berbeda, model regresi multivariat dibuat, menggunakan faktor perancu potensial sebagai variabel dan disesuaikan dengan usia, BMI, FSH basal, AFC, protokol OS, tipe Gn dan dosis awal Gn. Uji korelasi Pearson dilakukan untuk mengetahui korelasi antara nilai FOI dengan FORTs. Nilai  $P < 0,05$  dianggap signifikan secara statistik.

Dibandingkan dengan kelompok hCG, wanita yang menerima dual triggering memiliki jumlah: oosit yang diambil sedikit lebih tinggi. Pemicu ganda yang menggunakan GnRHa dan hCG dapat sedikit meningkatkan jumlah oosit yang diambil dan jumlah embrio untuk responden normal yang menggunakan siklus IVF antagonis

GnRH. Namun, manfaat klinis tidak terlihat dalam hal angka kelahiran hidup kumulatif (Gao *et al.*, 2021).

Sebuah studi retrospektif pada wanita dengan respons ovarium tinggi ( $n = 272$ ) tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam angka kelahiran hidup kumulatif antara pemicu agonis GnRH dan pemicu hCG, meskipun agonis GnRH dikaitkan dengan tingkat implantasi yang lebih rendah dibandingkan dengan hCG (39 % vs 48%, masing-masing) dan memerlukan jumlah embrio yang ditransfer lebih banyak untuk mencapai kelahiran hidup (masing-masing 57% vs 33%) (Orvieto *et al.*, 2021).

#### **6.12 Pengaruh Tingkat Keberhasilan Kehamilan Terhadap FOI Pada Pasien PCOS Yang Mendapat Induksi Ovulasi Di Program IVF.**

Pada penelitian ini tingkat keberhasilan kehamilan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu tidak berhasil dan berhasil. Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa dari 36 sampel pada kelompok tidak berhasil hamil sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 13 orang (81.3%) sedangkan pada kelompok berhasil hamil juga sebagian besar memiliki FOI kategori tinggi sebanyak 11 orang (55.0%).

Hasil statistika menunjukkan nilai signifikansi *fisher exact* sebesar  $p = 0.318$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi keberhasilan kehamilan terhadap FOI. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan sampel yang tidak berhasil dan berhasil hamil menjadi faktor yang mempengaruhi FOI.

Hasil penelitian ini sejalan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Chen *et al.*, 2023) menunjukkan bahwa FORT, OSI, ORPI, dan FOI saling melengkapi dan memiliki efikasi yang baik dalam menjelaskan cadangan dan respon ovarium, namun bukan merupakan prediktor yang baik terhadap angka kehamilan klinis IVF.

Namun, tidak ada data yang menunjukkan apakah indeks FOI berkorelasi dengan hasil kehamilan. Dengan hal demikian, menyelidiki apakah berbagai indeks FOI berkorelasi dengan tingkat keberhasilan IVF dan oleh karena itu dapat menjadi indikator hasil ART yang lebih baik (Poulain *et al.*, 2021).

Implikasi temuan yang lebih luas: penelitian ini tidak menemukan hubungan antara FORT, FOI, FSI terhadap kehamilan klinis. Karena FORT, FSI, FOI menggunakan pengukuran jumlah folikel pada trigger dan folikel antral. Perbedaan antar peneliti dalam menafsirkan folikel antral dan jumlah folikel yang dipicu, atau pengukuran yang tidak akurat. Tidak ada FORT, FOI, dan FSI yang memotong nilai dari penelitian sebelumnya (Bayu and Syam, 2021).

Kemudian pengaruh obat stimulasi ovulasi terhadap keberhasilan kehamilan sebagian besar kelompok yang tidak berhasil hamil menggunakan dengan obat stimulasi ovulasi r-FSH:r-LH dosis tetap sebanyak 7 orang (41.2%) sedangkan pada kelompok berhasil hamil sebagian besar juga dengan obat stimulasi ovulasi FSH:r-LH dosis tetap sebanyak 109 orang (58.8%). Hasil statistika nilai signifikansi uji *fisher exact* sebesar  $p = 0.763$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi obat stimulasi ovulasi terhadap keberhasilan kehamilan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa dengan obat stimulasi ovulasi r-FSH dosis tetap, r-FSH dosis turun, r-FSH r-FSH:r-LH dosis tetap r-FSH:r-

LH dosis turun r-FSH:r-LH dosis naik switch (stimulasi 1 r-FSH, stimulasi 2 r-FSH:r-LH) bukan menjadi faktor yang mempengaruhi yang keberhasilan kehamilan.

Berdasarkan penelitian (Kamath *et al.*, 2013) menyatakan bahwa efektivitas antagonis GnRH dievaluasi pada wanita yang menjalani siklus stimulasi ovarium terkontrol dan inseminasi intrauterin (COS/IUI). Hasil: 141 wanita berturut-turut berpartisipasi dalam penelitian ini, 70 pada kelompok antagonis dan 71 pada kelompok kontrol. Karakteristik klinis awal serupa pada kedua kelompok. Insiden lonjakan LH prematur dan luteinisasi prematur lebih rendah pada kelompok antagonis dibandingkan kelompok kontrol (5% vs.10.3%,  $P=0.45$  dan 5% vs.13.8,  $P=0.31$ ), namun secara statistik tidak signifikan. Tingkat kehamilan klinis lebih rendah pada kelompok antagonis (2,8% vs 10%,  $P = 0,12$ ), namun hal ini juga tidak signifikan secara statistik.

Kemudian pengaruh obat triggering terhadap keberhasilan kehamilan sebagian besar pada kelompok tidak berhasil hamil menggunakan obat triggering agonist GnRH sedangkan pada kelompok berhasil hamil sebagian besar juga menggunakan obat triggering agonist GnRH juga. Hasil statistika nilai signifikansi uji *fisher exact* sebesar  $p = 0.508$  ( $p > 0.05$ ). Hasil tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara faktor yang memengaruhi obat triggering terhadap keberhasilan kehamilan. Sehingga dapat disimpulkan bahwa obat triggering jenis agonist GnRH, B-hCG dan dual triggering (agonist GnRH+B-hCG) bukan menjadi faktor yang memengaruhi keberhasilan kehamilan.

Bukti terbaik yang ada menunjukkan bahwa penambahan agonis GnRH selama fase luteal secara signifikan meningkatkan kemungkinan angka kelahiran hidup (Kyrou *et al.*, 2011)

Berdasarkan penelitian (Lamb *et al.*, 2011) bahwa untuk menentukan apakah bolus tambahan hormon perangsang folikel (FSH) selama induksi human chorionic gonadotropin (hCG) meningkatkan kinerja perkembangan oosit. Sebanyak 188 wanita (usia rata-rata: 36,2 tahun, kisaran: 25-40 tahun) diacak. Fertilisasi (jumlah 2PN/oosit) meningkat secara signifikan secara statistik pada kelompok perlakuan (63% vs. 55%), begitu pula kemungkinan pemulihan oosit (70% vs. 57%). Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam angka kehamilan klinis (56,8% vs. 46,2%) atau angka kelahiran hidup (51,6% vs. 43,0%).

Penggunaan "pemicu ganda" melibatkan pengaktifan antagonis GnRH dosis tunggal dengan kadar hCG yang diturunkan atau normal saat diaktifkan. Penggunaan agonis GnRH dengan dosis hCG yang dikurangi pada responden yang berespon tinggi telah menunjukkan dukungan fase luteal yang meningkatkan angka kehamilan dan mengurangi risiko sindrom hiperstimulasi ovarium (OHSS), serupa dengan setelah pemberian hCG konvensional. Pemberian agonis GnRH dan hCG standar kepada responden normal secara signifikan meningkatkan angka kelahiran hidup dan menghasilkan lebih banyak embrio dengan kualitas unggul atau diawetkan dengan kriopreservasi (Kasum *et al.*, 2016).