



BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

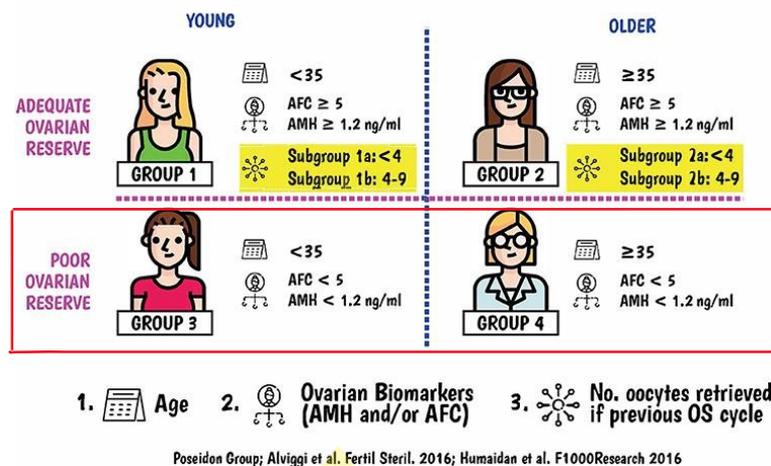
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kriteria Poseidon

Pada tahun 2011, *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) melakukan upaya sistematis pertama untuk mendefinisikan perempuan dengan respons yang tidak memadai terhadap stimulasi ovarium. Definisi konsensus ini dikenal sebagai “Kriteria POSEIDON” awalnya diperkenalkan dengan tujuan utama untuk membakukan definisi pasien dengan cadangan ovarium yang buruk berdasarkan kuantitas oosit untuk digunakan dalam studi penelitian (Esteves *et al.*, 2018).

Kriteria POSEIDON (*Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number*) yang baru untuk pasien “prognosis rendah” yang menjalani ART. Kriteria POSEIDON mengusulkan pergeseran dari terminologi respons ovarium yang buruk ke konsep prognosis rendah. Pasien dengan prognosis rendah diklasifikasikan ke dalam empat kelompok menurut hasil penanda cadangan ovarium (AMH, AFC, atau keduanya), usia wanita, dan jumlah oosit yang diambil pada siklus stimulasi ovarium.

Pasien yang memenuhi kriteria POSEIDON memiliki prognosis rendah dalam ART karena jumlah oosit yang menurun, yang akan membatasi jumlah embrio yang diproduksi. Kondisi ini mungkin diperburuk oleh bertambahnya usia wanita, sehingga berdampak negatif pada ketersediaan embrio normal secara genetik untuk transfer, dan akhirnya mempengaruhi tingkat kelahiran hidup kumulatif (Esteves *et al.*, 2019).



Gambar 2. 1 Kriteria POSEIDON (Esteves *et al.*, 2018)

Pengelompokan Menurut kriteria POSEIDON, pasien diklasifikasikan sebagai kelompok 1 dan 3 jika berusia di bawah 35 tahun, dan sebagai kelompok 2 dan 4 jika berusia di atas 35 tahun. Usia perempuan merupakan elemen penting dalam klasifikasi POSEIDON karena usia sangat terkait dengan ploidi embrio dan yang lebih penting lagi adalah hasil kelahiran hidup (Esteves *et al.*, 2021), (Conforti *et al.*, 2021).

2.2 Anti Mullerian Hormone (AMH)

Anti Mullerian Hormone (AMH), atau zat penghambat Mullerian, merupakan suatu bentuk transformasi glikoprotein dari *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang dihasilkan oleh sel granulosa pada folikel preantral serta folikel antral kecil dari folikel ovarium. AMH berkorelasi erat dengan jumlah folikel primordial, sehingga mencerminkan cadangan ovarium (Amalia Wahid *et al.*, 2021).

Produksi AMH dimulai pada minggu ke-36 setelah pembuahan, kemudian berada pada tingkat rendah hingga masa pubertas. Kadar serum AMH meningkat saat wanita memasuki masa remaja, lalu mulai menurun setelah usia 20 tahun, dan

mengalami penurunan tajam beberapa tahun menjelang menopause akibat habisnya cadangan folikel (Rudnicka *et al.*, 2021).

Dalam folikulogenesis, AMH berperan menghambat transisi folikel primordial menjadi folikel primer dan mengatur jumlah folikel yang siap untuk ovulasi. Karena kadar serum AMH sesuai dengan jumlah folikel atrium di ovarium. Oleh karena itu, AMH digunakan sebagai biomarker utama untuk mengukur cadangan ovarium dan memprediksi respons ovarium terhadap IVF serta potensi hasil kehamilan (Liu *et al.*, 2022); (Zhao *et al.*, 2021).

2.3 *In Vitro Fertilisation* (IVF)

2.3.1 Definisi *In Vitro Fertilisation* (IVF)

In Vitro Fertilisation (IVF) adalah teknologi reproduksi berbantuan dengan cara menyuntikkan satu spermatozoa langsung ke dalam sitoplasma oosit agar dapat terjadi fertilisasi, digunakan untuk menyembuhkan infertilitas pada wanita. Salah satu faktor penting yang mempengaruhi keberhasilan IVF adalah jumlah oosit yang diproduksi oleh ovarium sebagai respons terhadap rangsangan hormonal. Dengan kata lain, keberhasilan IVF dibatasi oleh respons ovarium yang buruk, yang terjadi pada 10 hingga 15% wanita yang menjalani IVF. Mencapai kualitas oosit yang kompeten adalah salah satu parameter penting IVF (Dokuzeylül Güngör and Gürbüz, 2019).

2.3.2 Indikasi *In Vitro Fertilisation* (IVF)

Indikasi untuk dilakukan *In Vitro Fertilisation* diantaranya:

- a. Tidak hamil pasca 3 - 4 x inseminasi intra uterin
- b. Endometriosis derajat sedang - berat (derajat minimal - ringan pasca inseminasi intra uterin tidak terdapat kehamilan)

- c. Infertilitas idiopatik dimana setelah 3 tahun tidak hamil (pasca inseminasi atau pengobatan)
- d. Gangguan ovulasi dan penurunan cadangan telur (pasca induksi ovulasi / inseminasi 3 – 6 siklus)
- e. Penurunan cadangan ovarium
- f. Keguguran berulang idiopatik

2.3.3 Prosedur *In Vitro Fertilisation* (IVF)

Terdapat 5 (lima) langkah penanganan infertilitas dengan menggunakan teknologi IVF, seperti berikut :

1. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*/Stimulasi Ovarium Terkontrol

Terdapat tiga elemen yang dilakukan secara berurutan, yaitu:

- a. Pemberian gonadotropin eksogen untuk menstimulasi perkembangan multifolikel.
- b. Pemberian GnRH untuk mensupresi fungsi hipofisis dan mencegah ovulasi premature
- c. Memicu maturasi final oosit, dilakukan 36 jam sebelum prosedur O P U .

2. *Ovum Pick-Up* / Petik Sel Telur

Prosedur pengambilan oosit menggunakan jarum aspirasi dengan metode USG transvagina yang memerlukan perhatian khusus pada suhu, pH dan waktu antara petik sel telur dan kultur oosit harus minimal

3. Preparasi Sperma

Tujuan preparasi sperma adalah: 1) mengeliminasi plasma seminalis, debris dan kontaminan, 2) menyiapkan sperma dengan motilitas progresif, 3) menghindari sperma morfologi abnormal. Sampel sperma dikoleksi,

dimasukkan ke dalam kontainer steril dan dipreparasi di laboratorium dengan menghindari suhu ekstrem ($< 20^{\circ}\text{C}$ dan $> 37^{\circ}\text{C}$).

4. Inseminasi Oosit/Fertilisasi dan Kultur

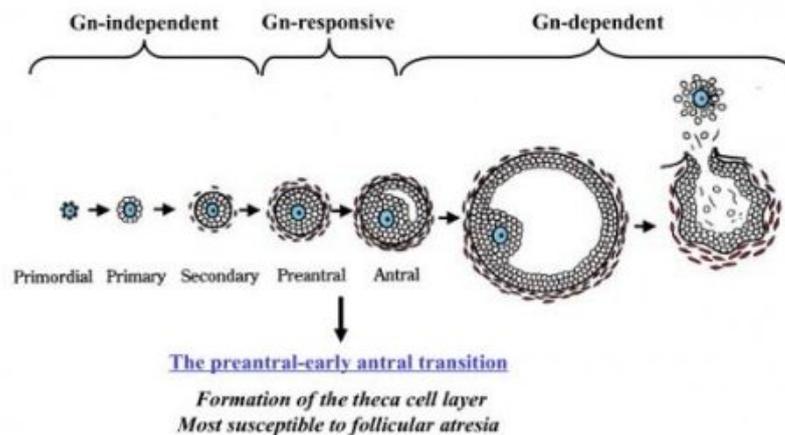
Inseminasi oosit dapat dilakukan dengan cara konvensional atau teknik ICSI. Pada cara konvensional dipersiapkan sperma dengan motilitas progresif konsentrasi antara 0.1 and $0.5 \times 10^6/\text{ml}$

5. Transfer Embrio

Prosedur kritis dalam IVF, yaitu memasukkan embrio hasil kultur kedalam uterus. Pelaksanaan transfer embrio dilakukan dengan tuntunan USG transabdomen dan penggunaan kateter lunak lebih diutamakan. "Bed-rest" pasca transfer tidak meningkatkan angka kehamilan.

2.4 Folikulogenesis

Folikulogenesis merupakan proses perkembangan folikel di dalam ovarium, yang terdiri dari bertambahnya jumlah lapisan sel granulosa, dan perkembangan ukuran folikel. Folikulogenesis adalah proses folikel primordial tumbuh dan berkembang menjadi folikel graafian siap untuk dibuahi atau akan mati oleh atresia ketika tidak terjadi pembuahan. Pada wanita, folikulogenesis merupakan tahapan yang panjang yang memerlukan hampir 1 tahun untuk folikel primordial tumbuh dan berkembang ke tahap ovulasi. Folikulogenesis melibatkan beberapa proses yaitu rekrutmen, seleksi, pertumbuhan, pematangan, dan ovulasi (Huhtaniemi and Martini, 2019).



Gambar 2. 2 Tahapan perkembangan folikel pada ovarium

Folikulogenesis dimulai dari folikel primordial yang berkembang menjadi folikel primer, ditandai oleh oosit yang dikelilingi sel granulosa kuboidal selapis dan mulai mengekspresikan reseptor FSH. Selanjutnya terbentuk folikel sekunder dengan oosit yang dikelilingi 2–10 lapis sel kuboidal atau kolumnar, dipengaruhi oleh GDF-9 dan menghasilkan estrogen. Pada tahap ini juga terbentuk sel teka dari stroma-like cells yang berdiferensiasi menjadi teka interna dan eksterna (Jinno, 2025).

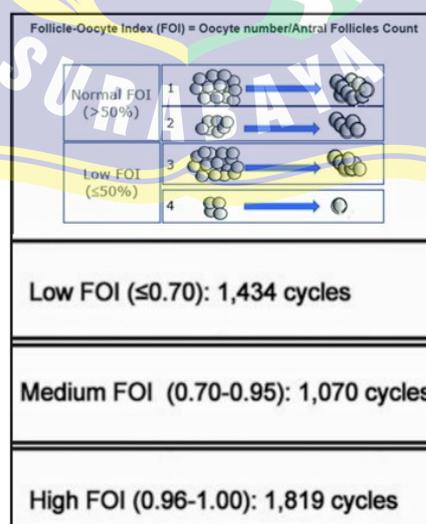
Setelah dari fase sekunder didapat oosit lengkap yang dikelilingi oleh zona pelucida 6-9 sel granulosa, lamina basal dan dan teka interna eksterna. Selanjutnya adalah tahapan fase folikel deGraaf atau folikel lengkap dan akan segera mengalami ovulasi. Karena adanya peningkatan FSH dan LH yang disebabkan oleh hormon esterogen yang meningkatkan LH maka terjadilah ovulasi bagi folikel de graaf (Jinno, 2025).

2.5 Follicle Oocyte Index (FOI)

Follicle Oocyte Index (FOI) didefinisikan sebagai rasio antara jumlah oosit yang diperoleh dan jumlah folikel antral pada inisiasi stimulasi, yang dapat menjadi indikator respon ovarium terhadap stimulasi. FOI dapat berfungsi sebagai indikator kuantitatif dan independen terhadap kemanjuran terapi IVF. Nilai FOI dihitung menggunakan persamaan berikut, dimana nilai FOI di bawah 50% dianggap sebagai indikasi rendahnya sensitivitas ovarium (Le *et al.*, 2023):

$$FOI = \frac{\text{the number of retrieval oocytes}}{\text{AFC}} \times 100.$$

Sebagai contoh pada Gambar 2.2, dalam kasus yang menunjukkan profil hipo-respons, terdapat 7 oosit yang diperoleh meskipun AFC awal stimulasi adalah 15 (FOI <50%). Pada kasus lain, meskipun jumlah oosit yang diambil lebih sedikit, wanita tersebut secara hipotetis memiliki 5 oosit dari AFC 7, sehingga menggambarkan nilai FOI normal (FOI >50%). Nilai FOI juga dapat membantu dalam memahami apakah masih ada potensi untuk memaksimalkan cadangan ovarium melalui intervensi farmakologis (Alviggi *et al.*, 2018).



Gambar 2.3 Cara mengukur FOI

2.6 Macam Obat Stimulasi

2.6.1 Rekombinan FSH (rFSH)

Prosedur teknologi rekombinan menggunakan gene-coding untuk FSH subunit alfa dan beta, dimana menyatu dalam inti DNA sel host melalui vector plasmid, menggunakan helix DNA yang mengandung gen FSH dan segmen DNA bakterial. Selanjutnya, berdiferensiasi dan memproduksi kadar rFSH yang adekuat. Tipe rekombinan FSH antara lain follitropin alfa dan beta. Keduanya dihasilkan melalui proses purifikasi oleh kromatografi, diikuti dengan proses ultrafiltrasi

2.6.2 rFSH-LH

Dalam siklus ovarium alami, hormon LH dan FSH diperlukan untuk pematangan folikel ovarium. Salah satu dari berbagai regimen stimulasi dalam siklus IVF atau ICSI adalah stimulasi ovarium dengan rFSH yang dikombinasikan dengan analog GnRH. Analog GnRH mencegah lonjakan hormon luteinisasi dini. Karena obat ini menghilangkan hormon luteinisasi pada folikel yang sedang tumbuh, muncul pertanyaan apakah suplementasi dengan hormon LH akan meningkatkan angka kelahiran hidup (Mochtar *et al.*, 2017)

2.6.3 Urinary FSH (uFSH)

Preparat ini mengandung < 0.1 IU LH dan $< 5\%$ protein urinaria tidak teridentifikasi. Aktivitas FSH spesifik preparat ini sekitar 10.000 IU/mg protein dibandingkan dengan 100.150 IU/mg protein pada preparat hMG. Rute pemberian subkutan akan meminimalisasi rasa nyeri dibandingkan injeksi muskular.

2.6.4 Obat oral

Clomiphene citrate (CC) adalah modulator reseptor estrogen dan penghambat kompetitif estradiol, yang telah digunakan untuk pengobatan kesuburan sejak empat dekade terakhir. Sifat anti-estrogenik CC adalah kelemahan utama pengobatan ini. Namun, kemudian ditemukan bahwa sifat antiestrogenik

dapat menyebabkan penekanan lonjakan LH prematur yang bertanggung jawab untuk mempertahankan folikulogenesis. Protokol stimulasi minimal menggunakan CC bersama dengan human menopause gonadotropin (HMG), yang lebih efektif dibandingkan dengan pemberian HMG saja (46% vs. 25,9%). Dalam protokol pengobatan ini, pemberian CC dilakukan pada hari ke-6, atau lebih awal tergantung kenaikan kadar LH, dan berlanjut hingga pemberian HCG. Ini diikuti dengan pengambilan oosit matang dan IVF (Shrestha, La and Feng, 2015).

Letrozole, penghambat aromatase digunakan sebagai alternatif pengganti klomifen untuk protokol stimulasi minimal pada beberapa pasien yang resisten terhadap klomifen. Letrozole digunakan dengan dosis 2,5 mg dimulai pada hari ke 2 atau ke 3 menstruasi selama 5 hari bersamaan dengan gonadotropin. Letrozole dianggap lebih unggul dibandingkan klomifen. Penelitian juga menunjukkan bahwa letrozole memiliki tingkat ovulasi dan kehamilan yang lebih baik dibandingkan clomiphene pada pasien PCOS. Namun, letrozole dikembangkan untuk mengobati kanker payudara metastatik dan masih belum disetujui untuk digunakan dalam induksi ovulasi (Shrestha, La and Feng, 2015).

2.7 Protokol Stimulasi Ovarium

1. Protokol Agonis (Protokol panjang/ *Long protocol*)

Protokol ini merupakan protokol yang paling banyak digunakan sebelum diperkenalkannya antagonis GnRH pada pusat-pusat IVF di dunia. Penyuntikan agonis GnRH (Buserelin 0.5 mg) dimulai 10 – 14 hari sebelum dimulainya pemberian gonadotropin. Biasanya pemberian agonis GnRH dimulai pada fase luteal. Penyuntikan gonadotropin dimulai setelah *down regulation* tercapai dan dosis agonis GnRH diturunkan menjadi 0.2 mg. Stimulasi dengan gonadotropin

dilanjutkan sampai diameter folikel mencapai 17 – 18 mm pada minimal 3 folikel. Petik oosit dilakukan kurang lebih 36 jam setelah maturasi oosit dengan menggunakan hCG.

2. Protokol Antagonis

GnRH antagonist secara cepat diterima dalam protokol stimulasi ovulasi untuk terapi infertilitas. Tidak seperti GnRH agonist, tidak terdapat *flare up* awal FSH dan LH. GnRH antagonist memblok reseptor GnRH hipofise, yang menyebabkan penurunan cepat sekresi gonadotropin (FSH, LH) (Ariningtyas, 2022). Antagonis GnRH menghambat pengeluaran gonadotropin secara cepat (hanya beberapa jam) dengan menduduki reseptor GnRH di hipofisis secara kompetitif. Pemakaian antagonis GnRH pada protokol IVF memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan agonis GnRH, seperti tidak menyebabkan kondisi hipo-estrogen dan *flare up*, berkurangnya jumlah injeksi serta rendahnya kejadian hiperstimulasi ovarium derajat berat dibandingkan dengan protokol agonis GnRH.

Cara penyuntikan antagonis GnRH dapat dilakukan secara tetap (0.25 mg per-hari mulai hari ke-6 atau ke-7 stimulasi), atau fleksibel (0.25 mg perhari saat folikel terbesar berukuran 14 – 15 mm). Penyuntikan dosis tunggal antagonis GnRH sebesar 3 mg juga dapat dilakukan pada hari ke-7 dan ke-8 stimulasi dengan atau tanpa penambahan pil kontrasepsi oral (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2019).

3. Ministmulasi

Stimulasi minimal ringan merupakan tindakan stimulasi ovarium yang dilakukan dengan memakai gonadotropin dosis rendah. Beberapa kelebihan penggunaan stimulasi minimal pada program IVF diantaranya mengurangi ketidaknyamanan pasien, menurunkan risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium serta mengurangi biaya secara keseluruhan untuk wanita dengan usia lanjut atau mereka yang memiliki cadangan ovarium yang buruk dibandingkan dengan protokol agonis atau antagonis (Shrestha, La and Feng, 2015).

Beberapa studi yang dilakukan juga menunjukkan bahwa stimulasi minimal dapat meningkatkan kualitas oosit atau embrio dibandingkan dengan konvensional. Beberapa kelemahan stimulasi minimal yang masih dijumpai saat ini adalah angka kehamilan yang lebih rendah dan lebih sedikit embrio yang dapat disimpan-beku (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2019).

Penelitian tambahan menghasilkan hasil serupa ketika membandingkan protokol stimulasi minimal dengan agonis GnRH (yaitu, protokol CC dan gonadotropin tidak seefektif agonis dalam menghasilkan lebih banyak oosit namun tingkat transplantasi dan kehamilan sebanding antara protokol-protokol ini). Protokol ini tampaknya menjadi pilihan yang lebih baik pada beberapa pasien, seperti pasien dengan respon ovarium yang buruk, ketika mempertimbangkan efektivitas biaya dan risiko OHSS yang rendah (Shrestha, La and Feng, 2015).