



## **BAB II**

# **TINJAUAN PUSTAKA**

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kriteria POSEIDON

Pada tahun 2011, *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) memperkenalkan kriteria Bologna sebagai acuan dalam mendefinisikan wanita dengan respons ovarium yang buruk terhadap stimulasi. Tujuan dari kriteria ini adalah untuk menstandarkan identifikasi pasien berdasarkan jumlah oosit yang diperoleh selama prosedur stimulasi ovarium (Esteves *et al.*, 2018a).

Tabel 2.1 Kriteria ESHRE Bologna

---

#### PARAMETER YANG TERMASUK

---

- Usia ibu lanjut ( $\geq 40$  tahun) atau faktor risiko POR lainnya
  - Kejadian POR sebelumnya (siklus dibatalkan atau  $\leq 3$  oosit dengan protokol stimulasi ovarium konvensional)
  - Tes cadangan ovarium rendah (AFC  $< 5-7$  folikel atau AMH  $< 0,5-1,1$  ng/ml)
- 

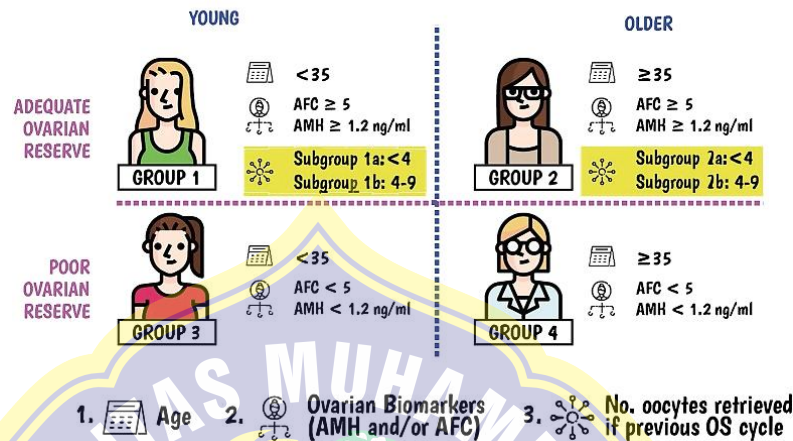
Dua dari tiga kriteria ini diperlukan untuk diagnosis POR. Selain itu, dua episode POR sebelumnya setelah stimulasi maksimal sudah cukup untuk menggolongkan pasien sebagai POR bahkan tanpa adanya kriteria lain yang disebutkan

---

Pada tahun 2016, *Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number* (POSEIDON) merupakan inisiatif kolaboratif antara klinisi dan peneliti di bidang endokrinologi reproduksi serta *assisted reproductive technology* (ART). Kelompok ini mengusulkan sistem stratifikasi yang lebih terperinci bagi pasien dengan prognosis rendah yang menjalani stimulasi ovarium dalam program IVF. Tujuan dari klasifikasi POSEIDON adalah untuk menyempurnakan definisi *poor ovarian response* (POR), mengidentifikasi

pasien dengan potensi keberhasilan rendah dalam ART, serta merancang strategi stimulasi yang disesuaikan untuk mencapai jumlah oosit yang cukup guna memperoleh minimal satu *blastokista* euploid (Esteves *et al.*, 2018a).

### LOW PROGNOSIS GROUPS



Sumber: (Esteves *et al.*, 2018)

**Gambar 2.1** Kriteria POSEIDON

Menurut klasifikasi POSEIDON, pasien dikelompokkan ke dalam kategori 1 dan 3 apabila berusia di bawah 35 tahun, sedangkan kelompok 2 dan 4 mencakup pasien dengan usia di atas 35 tahun. Sebuah studi yang dilakukan oleh kelompok POSEIDON terhadap pasien infertil yang menjalani IVF-ICSI dan pengujian *pre-implantation genetic testing for aneuploidy* (PGT-A) menggunakan analisis *next-generation sequencing* (NGS), memperkirakan probabilitas keberadaan blastokista euploid berdasarkan usia wanita. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kemungkinan embrio euploid menurun secara signifikan setelah usia 34 tahun, dengan angka di bawah 50% pada wanita usia ≥35 tahun. Selain itu, wanita usia lanjut cenderung memiliki cadangan ovarium yang lebih rendah, yang dapat meningkatkan risiko tidak tersedianya embrio euploid untuk proses transfer (Esteves *et al.*, 2018a).

Pasien dalam kelompok POSEIDON 1 dan 3 umumnya berada pada usia yang lebih muda, sehingga risiko terjadinya aneuploidi pada embrio relatif rendah. Sebaliknya, kelompok POSEIDON 2 dan 4 terdiri dari pasien dengan usia yang lebih lanjut, yang memiliki risiko lebih tinggi terhadap aneuploidi embrio. Kondisi ini berkontribusi pada jumlah embrio yang lebih sedikit serta berdampak negatif terhadap angka kelahiran kumulatif yang dicapai (Esteves *et al.*, 2018a).

## 2.2 Anti mullerian hormone

Anti Mullerian Hormone (AMH) merupakan bagian dari keluarga  $\beta$ -transforming growth factor yang diproduksi oleh sel granulosa pada folikel preantral dan antral di ovarium wanita, kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Kadar AMH serum mencerminkan cadangan folikel ovarium dan akan menurun seiring berkurangnya jumlah folikel, hingga tidak terdeteksi saat memasuki masa menopause. Secara fisiologis, AMH berperan dalam menghambat rekrutmen awal folikel; ketiadaan hormon ini menyebabkan aktivasi folikel primordial dan meningkatkan sensitivitas terhadap hormon perangsang folikel (FSH). Nilai normal AMH berkisar antara 1–3 ng/mL, dengan kadar 0,7–0,9 ng/mL dianggap rendah normal, 0,3–0,6 ng/mL tergolong rendah, dan <0,3 ng/mL dikategorikan sangat rendah. Sebaliknya, kadar >3 ng/mL diklasifikasikan sebagai tinggi (Kurniawan, 2017; Oh, Choe and Cho, 2019; Anas *et al.*, 2022).

Kadar AMH dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia, riwayat PCOS, tindakan bedah pada ovarium, terapi kemoterapi, penggunaan kontrasepsi oral, kelebihan berat badan, mutasi genetik BRCA, serta status kadar vitamin D dalam tubuh (Xu, D. Hennebold and David B, 2016; Marlina *et al.*,



2023; Amer et al., 2020). Studi lain juga menyebutkan lingkungan dan genetik (Oh, Choe and Cho, 2019) BMI, PCOS (Moolhuijsen and Visser, 2020).

### 2.3 Kadar FSH, LH, Estrogen, dan Progesteron

*Follicle-stimulating hormone* (FSH) merupakan salah satu penanda awal yang digunakan untuk menilai cadangan ovarium. Pengukuran kadar FSH basal biasanya dilakukan pada hari ke-3 siklus menstruasi, dengan nilai  $<10$  mIU/mL dianggap dalam rentang normal. Peningkatan kadar FSH, khususnya pada nilai  $\geq 11$ – $15$  mIU/mL, menunjukkan adanya penurunan cadangan ovarium, sementara kadar  $>15$ – $16$  mIU/mL sering dikaitkan dengan respons ovarium yang buruk terhadap stimulasi. Sebaliknya, kadar FSH  $<4$  mIU/mL menunjukkan bahwa fungsi sumbu hipotalamus-hipofisis-ovarium masih berada dalam kondisi optimal (EHSRE, 2019; Deadmond, Koch and Parry, 2022).

Kadar *estradiol* (E2) basal yang diukur pada fase awal folikuler umumnya berada dalam kisaran rendah, sekitar 20–50 pg/mL. Nilai E2 yang melebihi 60–80 pg/mL pada fase ini dapat mengindikasikan terjadinya stimulasi folikel secara dini, yang sering kali berkaitan dengan cadangan ovarium yang menurun, serta dapat menekan kadar FSH melalui mekanisme umpan balik negatif. Sebaliknya, kadar E2  $<20$  pg/mL dapat bersifat fisiologis atau mencerminkan kondisi hipogonadotropik. Namun, dalam konteks siklus IVF, kadar E2 basal yang tinggi umumnya tidak diharapkan karena dapat mengganggu interpretasi dan evaluasi respons stimulasi ovarium (EHSRE, 2019; Deadmond, Koch and Parry, 2022).

Kadar *luteinizing hormone* (LH) basal pada fase awal folikuler umumnya berada dalam rentang 2–14 IU/L. Nilai LH yang sangat tinggi ( $>20$  IU/L) atau

rasio LH terhadap FSH yang melebihi 2 sering ditemukan pada pasien PCOS dan kondisi ini berpotensi meningkatkan risiko terjadinya OHSS. Sementara itu, kadar LH yang sangat rendah dapat menjadi indikator adanya insufisiensi hipofisis (Mukherjee *et al.*, 1996; EHSRE, 2019).

Kadar *progesteron* (P4) basal yang diukur pada hari ke-2 atau ke-3 siklus menstruasi idealnya berada dalam kisaran sangat rendah, yakni di bawah 1 ng/mL. Peningkatan kadar P4 hingga  $\geq 1,5$ –1,6 ng/mL telah dikaitkan dengan penurunan tingkat keberhasilan kehamilan sekitar 15%. Oleh karena itu, meskipun pengukuran P4 basal tidak dilakukan secara rutin, nilai yang tinggi dapat menjadi pertimbangan untuk menunda siklus IVF, karena mencerminkan kemungkinan terjadinya pergeseran fase luteal dini yang dapat mengganggu sinkronisasi antara endometrium dan perkembangan embrio (EHSRE, 2019).

FSH dan estradiol (E2) basal memberikan gambaran tidak langsung mengenai cadangan ovarium, di mana kadar yang tinggi umumnya mengindikasikan penurunan cadangan. Meskipun demikian, AMH dan AFC tetap dianggap sebagai indikator yang lebih akurat. Profil hormonal yang optimal untuk memulai stimulasi IVF mencakup kadar FSH dan LH dalam rentang normal, serta kadar E2 dan progesteron (P4) yang rendah. Kadar FSH yang tinggi mencerminkan potensi respons ovarium yang rendah, sementara P4  $>1,5$  ng/mL dapat menunjukkan terjadinya luteinisasi dini dan menjadi alasan untuk menunda siklus stimulasi. Rasio LH terhadap FSH  $>2$ , yang sering ditemukan pada kasus PCOS, memerlukan penanganan khusus. Hingga saat ini, belum ada intervensi pra-stimulasi termasuk penggunaan progestin yang terbukti efektif dalam

meningkatkan klinis pada kasus dengan kadar P4 basal yang tinggi. (EHSRE, 2019; Deadmond, Koch and Parry, 2022).

## 2.4 Fertilisasi In Vitro

### 2.4.1 Pengertian

*In vitro fertilization* (IVF) merupakan salah satu bentuk teknologi reproduksi berbantuan yang digunakan dalam menangani pasien dengan gangguan kesuburan, khususnya pada kasus yang mengalami kesulitan dalam proses pembuahan secara alami (Amini et al., 2021; Choe and Shanks, 2023). IVF merupakan suatu metode yang melibatkan manipulasi oosit di luar tubuh manusia. Sesuai dengan arti istilah *in vitro*, proses ini berlangsung di luar organisme hidup, di mana pembuahan antara sel telur dan sperma dilakukan dalam cawan petri. Setelah terjadi pembuahan, embrio yang berkembang secara eksternal kemudian ditransfer ke dalam rahim untuk proses implantasi (Choe and Shanks, 2023).

### 2.4.2 Indikasi fertilisasi in vitro

Indikasi penggunaan IVF meliputi berbagai kondisi, seperti gangguan pada faktor sperma yang tidak dapat diperbaiki, oklusi bilateral pada tuba falopi yang bersifat ireversibel, endometriosis derajat sedang hingga berat, infertilitas idiopatik, gangguan ovulasi disertai penurunan cadangan oosit, serta riwayat keguguran berulang tanpa penyebab yang jelas (Hendarto et al., 2019). Faktor-faktor yang dapat menyebabkan infertilitas antara lain kelainan tuboperitoneal akibat *pelvic inflammatory disease* (PID) yang umumnya disebabkan oleh infeksi *Chlamydia trachomatis*, endometriosis, kualitas sperma yang buruk, serta

insufisiensi ovarium prematur (*premature ovarian insufficiency* / POI) (Amini et al., 2021; Choe and Shanks, 2023).

### 2.4.3 Jenis-jenis protokol stimulasi ovarium

Secara umum, protokol stimulasi ovarium dapat dibagi menjadi 3, yaitu:

#### 1. Protokol agonis GnRH (protokol panjang)

Pemberian agonis GnRH, seperti Buserelin 0,5 mg, umumnya dimulai pada fase luteal, sekitar 10 hingga 14 hari sebelum inisiasi stimulasi dengan gonadotropin. Tujuan dari fase ini adalah untuk menekan sekresi hormon LH dan FSH dari hipofisis selama proses stimulasi ovarium. Setelah tercapai *down-regulation*, dosis agonis GnRH dikurangi menjadi 0,2 mg, dan stimulasi dengan gonadotropin kemudian dimulai. Terapi gonadotropin dilanjutkan hingga setidaknya tiga folikel mencapai diameter 17–18 mm. Pemungutan oosit dilakukan 36 jam setelah pematangan oosit diinduksi melalui pemberian hCG (Hendarto *et al.*, 2019; Choe and Shanks, 2023).

#### 2. Protokol antagonis GnRH

Antagonis GnRH bekerja dengan menghambat sekresi gonadotropin secara cepat dan langsung. Keunggulan protokol ini dibandingkan agonis GnRH adalah tidak menimbulkan fase *flare-up* maupun kondisi hipoestrogenik, serta memiliki risiko yang lebih rendah terhadap terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium berat. Pemberian antagonis GnRH dapat dilakukan dengan tiga pendekatan, yaitu secara tetap (*fixed*), fleksibel, atau melalui pemberian tunggal (Hendarto *et al.*, 2019).



### 3. Stimulasi ringan (*Mild stimulation*)

Stimulasi ovarium ringan (SOT) merupakan salah satu pendekatan dalam teknologi reproduksi berbantuan yang menggunakan dosis rendah gonadotropin, dengan tujuan membatasi jumlah oosit yang diperoleh saat prosedur pengambilan oosit. (Hendarto *et al.*, 2019). Protokol stimulasi minimal dapat dilakukan dengan menggunakan klomifen sitrat, yang merupakan modulator reseptor estrogen selektif (SERM), atau letrozole sebagai penghambat enzim aromatase, baik secara tunggal maupun dikombinasikan dengan gonadotropin (Choe and Shanks, 2023). Keunggulan dari stimulasi ovarium ringan antara lain adalah menurunnya risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium, pengurangan biaya terapi, serta potensi peningkatan kualitas oosit. Namun demikian, pendekatan ini umumnya dikaitkan dengan tingkat kehamilan yang lebih rendah dibandingkan protokol konvensional (Hendarto *et al.*, 2019).

#### 2.4.4 Jenis-jenis preparat

Menurut Hendarto *et al.*, (2019) terdapat beberapa jenis obat yang digunakan untuk induksi ovarium baik dalam berbentuk injeksi maupun oral, seperti:

##### 1. *Human menopausal gonadotropin* (hMG)

*Human menopausal gonadotropin* (hMG) memiliki aktivitas biologis yang menyerupai FSH dan LH. Preparat ini diperoleh dari urin wanita pascamenopause dan mengandung komponen hCG yang digunakan dalam stimulasi ovarium.

## 2. Urinary FSH

Preparat ini mengandung kurang dari 0,1 IU LH dan kurang dari 5% protein urin yang tidak teridentifikasi. Aktivitas spesifik FSH dalam preparat tersebut diperkirakan mencapai sekitar 10.000 IU per miligram protein.

## 3. Rekombinan FSH (rFSH)

Teknologi rekombinan memanfaatkan gen pengkode subunit alfa dan beta dari FSH yang disisipkan ke dalam inti DNA sel inang melalui vektor plasmid. Proses ini melibatkan heliks DNA yang mengandung gen FSH beserta segmen DNA asal bakteri. Sel inang kemudian mengalami diferensiasi dan mampu menghasilkan kadar *recombinant FSH* (rFSH) yang mencukupi. Jenis rFSH yang tersedia di antaranya adalah follitropin alfa dan follitropin beta.

## 4. Rekombinan LH (rLH)

Lutropin alfa merupakan satu-satunya bentuk rekombinan dari hormon LH manusia yang digunakan dalam prosedur stimulasi ovarium terkendali. Studi menunjukkan bahwa rFSH dan rLH memiliki bioekuivalensi, baik saat diberikan secara tunggal maupun dalam kombinasi, tanpa menunjukkan perbedaan hasil klinis yang signifikan.

## 5. Kломifen sitrat

Klomifen sitrat merupakan modulator reseptor estrogen selektif (SERM) dan menjadi pilihan terapi lini pertama dalam induksi ovulasi pada siklus anovulasi, dengan tingkat keberhasilan mencapai 70–80%. Efektivitas obat ini bergantung pada fungsi normal sumbu hipotalamus-hipofisis.

Mekanisme kerjanya melibatkan pengikatan pada reseptor estrogen di hipotalamus, sehingga menghambat aksi estrogen endogen dan mendorong peningkatan sekresi GnRH, yang pada akhirnya menstimulasi pertumbuhan folikel ovarium.

#### 6. Letrozole

Penggunaan *aromatase inhibitor* sebagai agen induksi ovulasi telah banyak diterapkan dan menunjukkan efektivitas yang tinggi. Mekanisme kerjanya adalah dengan menghambat konversi androgen menjadi estrogen melalui blokade enzim aromatase, termasuk aktivitasnya di jaringan ovarium. Penekanan produksi estrogen ini merangsang peningkatan sekresi FSH, yang selanjutnya memicu perkembangan dan pematangan folikel ovarium.

#### 2.4.5 Perbandingan preparat oral dan injeksi

##### a. Aromatase inhibitor dan klomifen sitrat

Letrozole menunjukkan keunggulan dibandingkan klomifen sitrat dalam hal meningkatkan laju ovulasi, angka kehamilan, serta tingkat kelahiran hidup per siklus pasien (Hendarto *et al.*, 2019).

##### b. Gonadotropin dan gonadotropin + klomifen sitrat

Penggunaan kombinasi antara FSH dan klomifen sitrat terbukti lebih efektif dalam meningkatkan laju ovulasi dibandingkan pemberian FSH secara tunggal. Namun, secara statistik tidak ditemukan perbedaan signifikan dalam angka kehamilan maupun kelahiran hidup antara kedua pendekatan tersebut (Hendarto *et al.*, 2019).

c. Gonadotropin dan kломifen sitrat

Penggunaan gonadotropin menunjukkan efektivitas yang lebih tinggi dalam meningkatkan angka kehamilan dan kelahiran hidup dibandingkan dengan terapi menggunakan kломifen sitrat saja. Selain itu, kombinasi antara kломifen sitrat dan gonadotropin dosis rendah terbukti lebih unggul dalam meningkatkan tingkat kehamilan dibandingkan pemberian kломifen sitrat secara tunggal .

d. Stimulasi minimal dan konvensional

Stimulasi minimal memiliki sejumlah keunggulan, antara lain mengurangi ketidaknyamanan pasien, menurunkan risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium, serta menekan biaya keseluruhan. Selain itu, pendekatan ini juga berpotensi meningkatkan kualitas oosit atau embrio dibandingkan dengan stimulasi ovarium konvensional. Meskipun demikian, pendekatan ini memiliki keterbatasan berupa tingkat kehamilan yang cenderung lebih rendah serta jumlah embrio yang dapat dibekukan lebih sedikit (Hendarto *et al.*, 2019). Stimulasi ovarium ringan mampu menurunkan frekuensi pemberian injeksi dan biaya terapi, tanpa berdampak negatif terhadap kualitas embrio maupun tingkat keberhasilan kehamilan. Oleh karena itu, pendekatan ini dianggap sebagai alternatif yang lebih efisien dan nyaman, khususnya bagi pasien dengan respons ovarium yang rendah (Zahrani *et al.*, 2020; de Souza *et al.*, 2023). Protokol stimulasi minimal dengan penggunaan gonadotropin dosis rendah menunjukkan hasil yang sebanding dengan protokol antagonis konvensional, baik dalam jumlah oosit yang diperoleh maupun tingkat

kehamilan. Dengan demikian, protokol ini dipandang sebagai alternatif yang lebih bersahabat bagi pasien serta lebih efisien dari segi biaya (Pilehvari and Azimineko, 2016a).

#### 2.4.6 Tahap pelaksanaan

Sebelum menjalani prosedur IVF, pasien akan melalui tahapan evaluasi yang mencakup penilaian cadangan ovarium pada wanita melalui pemeriksaan FSH, estradiol, AMH, atau jumlah folikel antral (AFC). Sementara pada pria, dilakukan analisis semen untuk menentukan indikasi penggunaan ICSI, dengan fokus pada parameter morfologi, konsentrasi, dan motilitas sperma (Hendarto *et al.*, 2019). Evaluasi pencitraan pada rongga uterus dilakukan untuk mendeteksi kelainan anatomi yang dapat mengganggu proses implantasi embrio, seperti adanya polip endometrium, fibroid, perlengketan intrauterin, atau septum uterus. Di samping itu, pemeriksaan skrining infeksi menular, seperti HIV, hepatitis B, hepatitis C, dan sifilis, juga direkomendasikan sebagai bagian dari evaluasi pra-IVF (Choe and Shanks, 2024).

Prosedur IVF terdiri dari empat tahapan utama, dengan tahap pertama berupa stimulasi ovarium terkontrol (SOT) yang bertujuan untuk mengoptimalkan peluang kehamilan serta meminimalkan risiko iatrogenik, seperti sindrom hiperstimulasi ovarium (OHSS). Secara umum, protokol stimulasi ovarium diklasifikasikan menjadi tiga kelompok, yaitu protokol agonis GnRH, antagonis GnRH, dan stimulasi dosis rendah (Hendarto *et al.*, 2019). Pemberian analog GnRH berfungsi untuk mencegah lonjakan hormon LH secara prematur, sehingga waktu pengambilan oosit dapat diatur secara optimal (Choe and Shanks, 2024).



Tahap kedua melibatkan pengambilan oosit matang yang dilakukan 34–36 jam setelah pemberian hCG. Prosedur ini dilakukan melalui aspirasi transvaginal yang dipandu dengan ultrasonografi, disertai dengan pemberian sedasi intravena untuk menjaga kenyamanan pasien (Choe and Shanks, 2024).

Tahap ketiga mencakup proses fertilisasi embrio melalui teknik inseminasi, yang bertujuan membuahi oosit. Sampel semen terlebih dahulu diproses dengan cara memisahkan sperma melalui teknik sentrifugasi gradien densitas, kemudian dicuci menggunakan medium yang mengandung protein tinggi. Selanjutnya, sekitar 50.000 hingga 100.000 sel sperma diinkubasi bersama oosit selama 12–18 jam. Pada kasus infertilitas pria, metode fertilisasi yang digunakan adalah *Intracytoplasmic Sperm Injection* (ICSI), yakni penyuntikan satu sel sperma secara langsung ke dalam sitoplasma oosit (Choe and Shanks, 2024).

Tahap keempat adalah proses pemindahan embrio, yang dapat dilakukan pada fase pembelahan sel (hari ke-3 pasca pembuahan) atau pada tahap blastokista (hari ke-5). Transfer embrio pada tahap blastokista umumnya dikaitkan dengan angka kelahiran hidup yang lebih tinggi, serta penurunan risiko kehamilan ganda. Namun demikian, jumlah embrio yang tersedia untuk ditransfer biasanya lebih sedikit, karena tidak semua embrio mampu bertahan hingga hari ke-5 perkembangan (Choe and Shanks, 2024).

Prosedur pemindahan embrio dilakukan dengan panduan ultrasonografi transabdominal, biasanya ditempatkan sekitar 1–2 cm dari fundus uterus. Setelah transfer, kateter diperiksa di bawah mikroskop untuk memastikan tidak ada

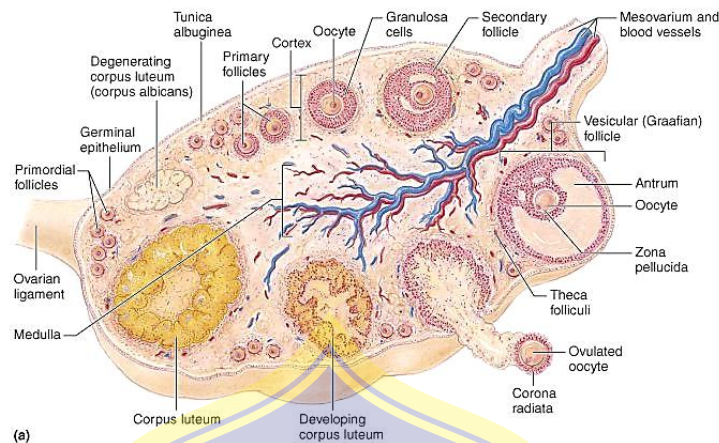
embrio yang tertinggal, dan bahwa seluruh embrio telah berhasil ditempatkan di dalam rongga rahim. Jumlah embrio yang ditransfer disesuaikan dengan tahap perkembangan embrio, kualitas morfologinya, usia ibu, serta preferensi pasien. Untuk mendukung keberhasilan implantasi dan keberlangsungan kehamilan, pemberian suplementasi progesteron dimulai pada hari pengambilan oosit atau saat transfer embrio. Embrio berkualitas baik yang tidak ditransfer dapat disimpan melalui kriopreservasi untuk digunakan pada siklus di masa mendatang (Choe and Shanks, 2024).

#### **2.4.7 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Fertilisasi In Vitro**

Faktor yang dapat mempengaruhi hasil dari prosedur IVF adalah usia (Revelli *et al.*, 2016), kualitas sperma, tingkat pembuahan, kualitas embrio, frekuensi transfer embrio, dan ketebalan endometrium (Vaegter *et al.*, 2017; Azmoudeh *et al.*, 2018; Amini *et al.*, 2021). Masalah psikologis seperti depresi dan kecemasan sebab kegagalan pengobatan (Shalan Joodah Rhemah Al-Abbudi, 2019).

## 2.5 Maturasi Oosit

### 2.5.1 Folikulogenesis



Sumber: (Mescher, 2017)

**Gambar 2.2** Tahapan pertumbuhan folikel di ovarium

Fase primordial merupakan tahap awal dalam perkembangan folikel, di mana oosit dikelilingi oleh satu lapisan sel granulosa dan sudah ada sejak saat kelahiran. Sel-sel granulosa berperan dalam menyediakan nutrisi bagi oosit serta menghasilkan faktor penghambat seperti AMH yang berfungsi mengatur pertumbuhan folikel. Setelah memasuki masa pubertas dan tubuh mulai memproduksi hormon FSH dan LH, folikel kemudian berkembang ke tahap folikel primer (Gilbert SF, 2000; Hall, 2011; Mescher, 2017).

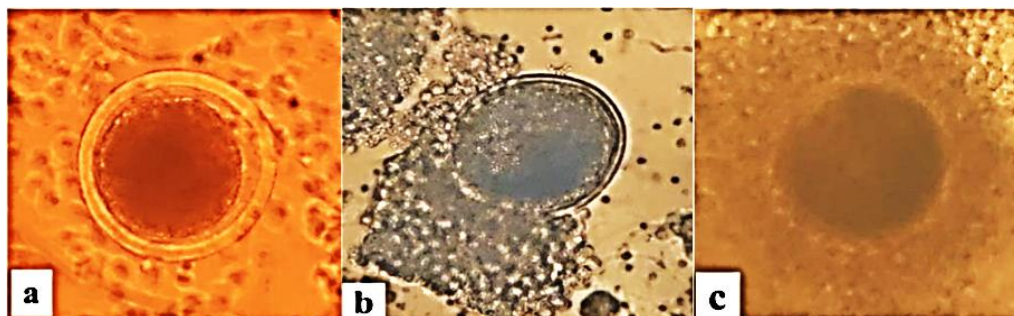
Pada fase preantral, folikel mulai mengalami pertumbuhan aktif, ditandai dengan pembelahan sel-sel granulosa, pembentukan struktur selubung luar yang disebut sel theca, serta peningkatan ukuran folikel. Di antara sejumlah folikel yang berkembang, satu akan menjadi dominan dan mengalami pertumbuhan lebih cepat dibanding yang lainnya. Selanjutnya, pada fase antral, folikel dominan membentuk rongga berisi cairan yang dikenal sebagai antrum, yang mengandung konsentrasi estrogen tinggi. Hormon FSH memiliki peran penting dalam

mendukung proses ini. Folikel yang mencapai kematangan merupakan folikel antral dominan yang tumbuh lebih besar, dan peningkatan kadar LH menjelang ovulasi berfungsi untuk mempersiapkan folikel tersebut agar siap melepaskan oosit. (Hall, 2011; Mescher, 2017).

Ovulasi merupakan proses pelepasan oosit yang telah matang, yang dipicu oleh lonjakan hormon LH sebagai respons terhadap umpan balik positif dari estrogen yang dihasilkan oleh folikel dominan. Setelah ovulasi, sisa folikel mengalami transformasi menjadi korpus luteum, yaitu struktur yang menghasilkan hormon progesteron untuk mendukung fase luteal. Apabila pembuahan tidak terjadi, korpus luteum akan mengalami degenerasi dan berubah menjadi korpus albicans, yaitu jaringan parut yang tidak aktif secara hormonal. (Hall, 2011; Mescher, 2017).

### 2.5.2 Maturasi oosit indeks

Penilaian tingkat kematangan oosit dilakukan berdasarkan dua indikator utama, yaitu derajat ekspansi sel kumulus dan kematangan inti oosit. Ekspansi sel kumulus diklasifikasikan ke dalam tiga tingkat: tingkat 1 (*nude*), di mana oosit tidak dikelilingi oleh lapisan sel kumulus; tingkat 2 (*partial*), yang menunjukkan adanya ekspansi sebagian sel kumulus di sekitar oosit; dan tingkat 3 (*expanded*), ketika oosit dikelilingi oleh lima lapis sel kumulus secara menyeluruh, membentuk struktur yang dikenal sebagai *cumulus oocyte complexes* (COCs) (Novitasari *et al.*, 2022).



Sumber: (Novitasari *et al.*, 2022)

**Gambar 2.3** Tingkat Ekspansi Sel Kumulus: a. Ekspansi tingkat 1 (Nude), b. Ekspansi Tingkat 2 (Parsial), c. Ekspansi Tingkat 3 (COCs)

Tingkat kematangan oosit juga dinilai berdasarkan kematangan inti sel. Oosit yang dianggap matang dan siap untuk difertilisasi adalah yang telah mencapai tahap metafase II (MII). Tahapan kematangan inti oosit yang dapat diamati meliputi *germinal vesicle* (GV), *germinal vesicle breakdown* (GVBD), metafase I, dan metafase II (MII) (Novitasari *et al.*, 2022).



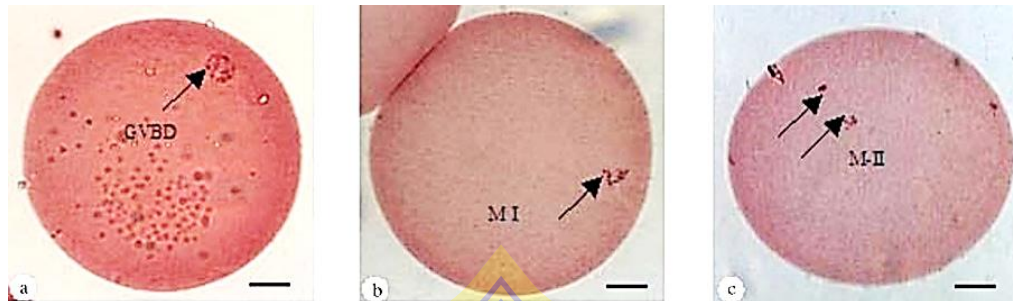
Sumber: (Novitasari *et al.*, 2022)

**Gambar 2.4** Tingkat Kematangan Inti Oosit: a. GVBD, b. M I, c. M II Tanda panah menunjukkan *polar body*.

Penilaian maturasi oosit dilakukan dengan mengamati morfologi oosit di bawah mikroskop, yang diklasifikasikan ke dalam tiga kategori: imatur, intermediet, dan matur. Oosit imatur berada pada tahap profase I dan ditandai dengan adanya struktur *germinal vesicle*. Oosit intermediet berada pada tahap metafase I, ditandai dengan tidak terlihatnya *germinal vesicle* maupun *polar body*.



Sementara itu, oosit matur berada pada tahap metafase II, ditandai dengan hadirnya *polar body I* dan *perivitelline space*, serta memiliki ooplasma berbentuk oval berisi 23 kromosom (Hendarto, 2015).



Sumber: Boediono, A *et al.*, (2006)

**Gambar 2.5** Tingkat Kematangan Oosit: a. *Germinal Vesicle Break Down* (GVBD), b. Metafase I (M I), c. Metafase II (M II).

