



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*

2.1.1 Definisi *Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)*

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) merupakan salah satu kelainan endokrin pada wanita yang paling umum terjadi, dengan setidaknya mengalami 2 dari 3 kriteria Rotterdam meliputi oligoanovulasi, hiperandrogenisme klinis atau biologis, dan sindrom mikropolistikistik (volume ovarium > 10 ml dan/atau lebih dari 12 folikel di ovarium) (Collée et al., 2021). Etiologi PCOS dikaitkan dengan adanya faktor genetik dan lingkungan yang terlibat dalam mekanisme terjadinya PCOS (Siddiqui et al., 2022).

Faktor genetik PCOS mencakup SNP (single nucleotide polymorphisms) dalam gen tertentu. Ada hampir 241 variasi gen yang bertanggung jawab atas PCOS. Variasi gen ini berupa perubahan polimorfik atau nukleotida tunggal, yang menyebabkan perubahan aktivitas transkripsi gen. Gen-gen ini terlibat dalam steroidogenesis, fungsi sel teka ovarium, dan sekresi hormon hipotalamus-hipofisis (Siddiqui et al., 2022).

Faktor lingkungan yang dapat berkontribusi pada PCOS adalah gaya hidup, kebiasaan makan yang tidak sehat, dan bahan kimia lingkungan. Kebiasaan gaya hidup meliputi kurangnya aktivitas fisik dan peningkatan BMI yang menyebabkan obesitas. Makanan yang dikonsumsi tinggi gula, dan kandungan AGEs terutama berkontribusi pada resistensi insulin yang menyebabkan fenotipe PCOS (Siddiqui et al., 2022).

2.1.2 Patofisiologi *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

Kesehatan reproduksi wanita dapat dipengaruhi berbagai faktor seperti ketidakseimbangan hormon, gangguan metabolisme dan gaya hidup yang tidak sehat (Syamsiah et al., 2024). Wanita PCOS mengalami ketidakseimbangan hormon disebabkan karena hipotalamus resistan terhadap *feedback* negatif dari progesterone. Sehingga frekuensi pelepasan GnRH yang tinggi meningkatkan *luteinizing hormone* (LH) dan menurunkan *follicle-stimulating hormone* (FSH), yang mendorong produksi androgen (Lentscher & Decherney, 2020).

Ketidakseimbangan hormon dikaitkan dengan peningkatan kadar insulin, yang memicu produksi androgen berlebih oleh ovarium dan kelenjar adrenal. Kelebihan androgen menyebabkan hirsutisme dan jerawat pada wanita. FSH yang menurun menyebabkan terganggunya pertumbuhan folikel, kurangnya folikel dominan, dan anovulasi pada pasien PCOS, sehingga pada pemeriksaan ultrasonografi tampak kista kecil, yang merupakan ciri khas. Gangguan metabolisme pada PCOS meliputi obesitas dan resistensi insulin (Syamsiah et al., 2024).

Obesitas memiliki efek buruk pada sistem reproduksi wanita, jaringan adiposa dan visceral yang berlebih meningkatkan produksi sitokin inflamasi, mekanisme inflamasi memainkan peranan penting dalam proses utama reproduksi fisiologis pada wanita seperti menstruasi, ovulasi, implantasi embrio, dan kehamilan (Marlina et al., 2023). Selain itu, dalam kondisi obesitas, jaringan adiposa yang berlebihan mengubah androgen menjadi estrogen yang berlebihan, mengganggu fungsi sumbu HPO (hipotalamus-hipofisis-ovarium), yang

bertanggung jawab untuk mengatur siklus menstruasi dan menyebabkan ovulasi dan gangguan menstruasi (Syamsiah et al., 2024).

2.2 Pengaruh Usia Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Usia ibu merupakan salah satu faktor terpenting yang berperan dalam memengaruhi kualitas embrio yang terbentuk pada program IVF. Berdasarkan temuan jurnal berjudul “Hubungan Usia Ibu, Jumlah AFC, dan Total Pemberian Gonadotropin Terhadap Kualitas Embrio pada Program Fertilisasi In-Vitro di Klinik Fertilitas Graha Amerta RSUD dr. Soetomo Surabaya Periode 2018 – 2019”

Kualitas embrio terbaik pada hari ke-5 ditemukan pada ibu usia 25–30 tahun, sedangkan kualitas terburuk pada usia >35 tahun. Penuaan menyebabkan penurunan cadangan ovarium dan kualitas oosit, sehingga menghambat perkembangan embrio hingga tahap blastokista. (Devi et al., 2018). Usia dikategorikan menjadi dua kategori sebagai berikut :

1. ≤ 35 tahun
2. > 35 tahun.

2.3 Pengaruh *Body Mass Index* (BMI) Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Body mass index (BMI) adalah metrik yang digunakan untuk menentukan karakteristik tinggi/berat antropometri pada seseorang (Nuttall, 2015). BMI wanita yang tinggi dikaitkan dengan penurunan tingkat pembentukan embrio *day-5* selama IVF, morfologi oosit yang abnormal, *clinical pregnancy rate* (CPR) yang rendah,

abortion rate (AR) yang tinggi, dan *life birth rate* (LBR) yang rendah (Qi et al., 2022). Peningkatan BMI dikaitkan dengan risiko PCOS sebesar 9% lebih tinggi, dan sekitar 60% wanita dengan status obesitas didiagnosis dengan PCOS (Syamsiah et al., 2024). BMI diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, diantaranya yaitu :

1. Kurus : $<18,5$
2. Normal : $18,5-24,9$
3. Berlebih : $25-\geq 30$.

2.4 Pengaruh *Luteinizing Hormone* (LH) Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Luteinizing hormone (LH) adalah hormon glikoprotein yang sekresinya dirangsang oleh *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) dan disekresikan oleh hipotalamus ke kelenjar pituitari melalui sistem portal hipofisis (Belanger et al., 2019). Pada wanita, LH berfungsi merangsang pelepasan steroid dari ovarium, ovulasi, dan pelepasan progesteron setelah ovulasi oleh korpus luteum (Nedresky & Singh, 2022). LH memiliki peran penting pada proses IVF pada tahap pertumbuhan folikel, membantu maturase folikel, dan fungsi folikel (Mardiyah et al., 2024). Kadar LH basal yang tinggi pada pasien PCOS saat fase folikular dapat menurunkan tingkat kehamilan akibat buruknya perkembangan embrio *day-5* (Fang et al., 2023). Kadar normal LH tergantung pada siklus haid, yaitu :

1. Rendah : $<1,37$ mIU/ml
2. Normal : $1,37-9$ mIU/ml
3. Tinggi : >9 mIU/ml.

2.5 Pengaruh *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Follicle-Stimulating hormone (FSH) merupakan hormon yang disekresikan oleh sel gonadotropik di kelenjar pituitari, berdasarkan regulasi pulsatif *Gonadotropin-Releasing hormone* (GnRH) hipotalamus. FSH mengatur folikulogenesis, pemilihan oosit, dan sintesis hormon steroid seks, dan mempersiapkan saluran reproduksi untuk pembuahan, implantasi, dan kehamilan (Casarini & Crépieux, 2019). Wanita PCOS memiliki kadar FSH yang lebih rendah (Pratama et al., 2024). Penurunan FSH dapat mengganggu proses folikulogenesis yang menyebabkan luteinisasi premature dan memengaruhi proses maturase menjadi folikel, kadar FSH fase folikuler dikategorikan sebagai berikut :

1. Rendah : <3 mIU/ml
2. Normal : 3-9 mIU/ml
3. Tinggi : >9 mIU/ml.

2.6 Pengaruh Hormon Estrogen Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Estrogen merupakan hormon steroid wanita yang disintesis di ovarium dan berfungsi untuk mengendalikan siklus menstruasi dengan mengatur ketebalan endometrium (Hamilton et al., 2017). Pada wanita dengan PCOS, tingginya kadar LH merangsang sel theca folikel ovarium menghasilkan androgen. Androgen kemudian diubah menjadi estrogen oleh sel granulosa di bawah pengaruh FSH, sehingga kadar estrogen meningkat (Xu et al., 2021).

Gangguan *feedback negative* antara hipotalamus-hipofisis dan ovarium pada PCOS menyebabkan kadar estrogen tetap tinggi, sehingga peningkatan FSH yang adekuat tidak terjadi (Anisya et al., 2019). Kadar estradiol serum yang tinggi dapat mengurangi tingkat implantasi, kehamilan, dan kelahiran hidup setelah transfer embrio *day-5* (Goldman et al., 2022). Kadar estrogen fase folikuler dikategorikan sebagai berikut :

1. Rendah : <30 pg/ml
2. Normal : 30-100 pg/ml
3. Tinggi : >100 pg/ml.

2.7 Pengaruh Hormon Progesteron Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio Day-5 Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Progesteron diproduksi oleh korpus luteum, dan merupakan hormon dominan setelah ovulasi pada fase luteal (Nagy et al., 2021). Progesteron berperan dalam transisi endometrium dari tahap proliferasi ke tahap sekresi, memfasilitasi pembentukan embrio *day-5*, dan penting untuk mempertahankan kehamilan (Taraborrelli, 2015). Wanita dengan PCOS memiliki kadar progesteron rendah, (Luan et al., 2022). Hal tersebut disebabkan karena *feedback negative* steroid ovarium yang mengatur sumbu Hipotalamus-Hipofisis-Gonadal (HPG) terganggu (Emanuel et al., 2022). Penurunan progesterone serum dikaitkan dengan penurunan tingkat pembentukan embrio *day-5* berkualitas tinggi (Vanni et al., 2017). Kadar progesterone dikategorikan sebagai berikut :

1. Rendah $<0,5$ ng/ml
2. Normal $0,5-1,5$ ng/ml
3. Tinggi $>1,5$ ng/ml.

2.8 Pengaruh *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Anti-Mullerian hormone (AMH) adalah hormon yang dihasilkan sel granulosa pada folikel pre-antral dan antral kecil ovarium, berfungsi sebagai penanda kuantitas dan kualitas cadangan folikel ovarium. Pelepasan AMH dari sel granulosa ovarium sebanding dengan jumlah folikel yang berkembang, sehingga AMH dapat menjadi penanda penuaan ovarium karena jumlah folikel menurun seiring bertambahnya usia (Permana et al., 2015).

Kadar AMH dapat menjadi penanda kualitatif perkembangan embrio *day-5*. Kadar AMH intrafolikular dan serum meningkat pada pasien PCOS akibat bertambahnya jumlah folikel kecil dan peningkatan sekresi tiap folikel (Stracquadiano et al., 2018). Peningkatan kadar AMH memengaruhi perkembangan folikel hingga meningkatkan *antral follicle count* (AFC). Pada PCOS, pematangan folikel terganggu karena AMH menekan sekresi FSH sehingga ambang rangsang FSH untuk pematangan folikel tidak tercapai. Akibatnya tidak pernah terbentuk ovum yang matang (anovulasi) sehingga perkembangan embrio *day-5* juga sulit dicapai (Kurniati et al., 2022). Kadar AMH dikategorikan sebagai berikut :

1. Tinggi : $\geq 3,5-5$ ng/mL
2. Sangat tinggi : $5-10,35$ ng/mL

2.9 Pengaruh *Antral Follicle Count* (AFC) Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Antral Follicle Count (AFC) berfungsi sebagai penanda jumlah folikel antral yang berada di ovarium. AFC dan jumlah oosit yang diambil dari wanita dengan PCOS secara signifikan lebih tinggi daripada wanita tanpa PCOS, hal tersebut dapat terjadi karena dalam hal aspek kuantitatif cadangan ovarium, semakin tinggi kadar AMH serum, semakin besar jumlah folikel antral dan oosit (Chen et al., 2017). AFC pada wanita PCOS yang umumnya tinggi berhubungan dengan peningkatan jumlah oosit dan embrio yang dihasilkan, sehingga dapat meningkatkan peluang perkembangan embrio hingga tahap blastokista (Scheffer et al., 2021). Jumlah AFC pada wanita dengan PCOS dikategorikan sebagai berikut :

1. Tinggi : 10 - 19
2. Sangat tinggi : ≥ 20 .

2.10 Pengaruh Jenis Sperma Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Kualitas embrio pada pasangan IVF dipengaruhi oleh faktor perempuan dan laki-laki, salah satunya kualitas sperma. Sperma yang buruk dapat menurunkan keberhasilan fertilisasi dan kualitas embrio (Noor et al., 2024). Spermatozoa merupakan sel memanjang, terdiri dari kepala yang mengandung inti dan ekor yang mengandung perangkat yang diperlukan untuk motilitasnya. Proses spermatogenesis terjadi di tubulus seminiferus testis selama ± 64 hari, dengan tambahan 10–14 hari di epididimis untuk pematangan spermatozoa. Proses ini dapat dibagi menjadi empat fase sebagai berikut :

- a. Proliferasi mitosis dan diferensiasi spermatogonia (spermatogoniogenesis dan spermatositogenesis).
- b. Pembelahan meiosis, yaitu pembelahan spermatosit menjadi spermatid.
- c. Spermiogenesis, yaitu perubahan spermatid menjadi spermatozoa.
- d. Spermiasi, pelepasan spermatozoa dari epitel germinal menuju lumen tubulus (Agustinus et al., 2018).

Jenis kelainan pada sperma

- b. Azoospermia : tidak adanya spermatozoa dalam ejakulat pria. Diagnosis azoospermia, ditandai dengan tidak adanya spermatozoa yang harus terlihat setidaknya dalam dua pemeriksaan mikroskopis seminal (Tek & Akbay, 2022).
- c. Oligozoospermia : konsentrasi sperma berada di bawah batas referensi yaitu dibawah 15 juta sperma/mL ejakulat (Choy & Amory, 2020).
- d. Asthenozoospermia : kondisi sperma dengan motilitas yang buruk dalam ejakulat pria (Shahrokhi et al., 2020).
- e. Teratozoospermia : kondisi spermatozoa dengan morfologi normal dengan proporsi di bawah batas referensi bawah (Atmoko et al., 2024).
- f. Oligoasthenoteratozoospermia : kondisi mencakup Oligozoospermia (jumlah sperma rendah), Asthenozoospermia (pergerakan sperma buruk), dan Teratozoospermia (bentuk sperma abnormal) (Rathod et al., 2020).
- g. Necrozoospermia : kondisi persentase spermatozoa hidup kurang dari 58% dalam ejakulat pria (E. C. Zhang et al., 2024).
- h. Hyperspermia : didefinisikan sebagai volume ejakulat pria lebih besar dari 6,3 ml (Markus Christian Hartanto et al., 2024).

- i. Cryptozoospermia : kondisi oligozoospermia ekstrem dengan efek pengobatan yang tidak memuaskan (H. Liu et al., 2023).
- j. Pyospermia : Didefinisikan sebagai keberadaan lebih dari satu juta leukosit dalam 1 mL air mani (Brunner et al., 2019).

Jumlah sperma dikategorikan sebagai berikut :

- 1. Normal
- 2. Tidak normal.

2.11 Pengaruh Jenis protokol Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio Day-5 Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Pada pasien dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS), disfungsi ovulasi memerlukan stimulasi ovarium untuk mendukung maturasi folikel. Protokol FSH only menunjukkan luaran klinis yang lebih baik dibandingkan kombinasi FSH + LH, mengingat PCOS umumnya disertai kadar LH tinggi yang berkontribusi terhadap hiperandrogenisme dan penurunan kualitas oosit. Meskipun kombinasi FSH + LH dapat memberikan keuntungan yaitu durasi stimulasi yang pendek, namun angka kelahiran hidup kumulatif tetap lebih rendah dibandingkan dengan FSH *only* (Kugelman et al., 2024). Jenis protokol dikategorikan sebagai berikut :

- 1. rFSH
- 2. rFSH:rLH
- 3. Kombinasi.

2.12 Pengaruh Obat Triggering Terhadap Keberhasilan Mendapatkan Embrio *Day-5* Pada Pasien PCOS yang Melakukan IVF.

Obat triggering merupakan pemberian agen farmakologis hormonal yang digunakan untuk meniru lonjakan LH fisiologis sehingga memicu maturasi oosit akhir dan ovulasi dalam siklus IVF (Kol & Fainaru, 2017). Pada siklus IVF, pematangan akhir oosit (triggering) umumnya dapat dilakukan dengan menggunakan *human chorionic gonadotropin* (hCG), *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) agonist, atau kombinasi keduanya yang dikenal sebagai dual trigger (Hu et al., 2021).

hCG bertindak sebagai pengganti lonjakan LH alami untuk menginduksi luteinisasi sel granulosa, dimulainya kembali meiosis, dan pematangan oosit akhir, sedangkan agonis GnRH, yang bertindak untuk merangsang pelepasan hormon endogen terutama FSH dan LH yang dibutuhkan untuk pematangan folikel akhir, pemberian dual trigger merupakan gabungan antara penggunaan Agonis GnRH dan hCG (Hu et al., 2021). Kelompok GnRH agonist (GnRHa) menunjukkan jumlah oosit yang diperoleh lebih banyak, tingkat kematangan oosit yang lebih tinggi, tingkat fertilisasi yang lebih baik, serta jumlah embrio berkualitas tinggi dan embrio *day-5* yang lebih banyak (Deepika et al., 2021). Obat trigger dikategorikan sebagai berikut :

1. Agonis GnRH
2. hCG
3. Dual trigger.

2.13 In-Vitro Fertilization (IVF)

2.13.1 Definisi

IVF adalah proses pembuahan sel telur oleh sperma di luar tubuh yang dilakukan di laboratorium. Metode ini menggunakan sperma dan ovum dari pasangan suami istri, lalu hasil pembuahan ditanamkan ke ovarium istri, sehingga dikenal sebagai bayi tabung. IVF merupakan teknologi penanganan infertilitas modern dengan tingkat keberhasilan tinggi. Di Indonesia, hingga saat ini, persentase terjadinya kehamilan setelah penanaman embrio, mencapai 35% (Putra & Abrar, 2022).

2.13.2 Prosedur IVF

1. *Controlled Ovarian Hyperstimulation*

Pada tahap ini terdapat 3 prosedur yang dilakukan secara berurutan, diantaranya yaitu :

- a. Pemberian gonadotropin eksogen untuk menstimulasi perkembangan multi-folikel.
- b. Pemberian GnRH agonist maupun antagonist untuk mensupresi fungsi hipofisis dan mencegah ovulasi prematur.
- c. Memicu maturase final oosit, dilakukan 36 jam sebelum prosedur petik sel telur.

Teori *FSH window/threshold* menyatakan bahwa kadar FSH harus melebihi ambang batas untuk menginduksi aktivitas ovarium. Peningkatan FSH 10–30% di atas ambang menstimulasi perkembangan folikel normal, sedangkan peningkatan berlebih menyebabkan stimulasi berlebihan. Pada IVF, stimulasi ovarium dirancang untuk menghasilkan oosit multiple. (Hendarto, 2019).

2. Ovum *Pick Up*

Prosedur pengambilan oosit menggunakan jarum aspirasi dengan tuntunan USG transvaginal yang dilakukan di kamar operasi dengan bantuan pembiusan. Perhatian khusus perlu ditujukan pada suhu, pH dan waktu antara ovum *pick up* dan kultur oosit harus minimal.

3. Preparasi Sperma

Preparasi sperma dilakukan dengan tujuan sebagai berikut :

- a. Mengeliminasi plasma seminalis, debris dan kontaminan
- b. Menyiapkan sperma dengan motilitas progresif
- c. Menghindari sperma morfologi abnormal
- d. Sampel sperma dikoleksi, dimasukkan ke dalam kontainer steril dan dipreparasi di laboratorium dengan menghindari suhu ekstrem ($< 20^{\circ}\text{C}$ dan $> 37^{\circ}\text{C}$) (Hendarto, 2019).

4. Inseminasi oosit

Inseminasi oosit dapat dilakukan secara konvensional atau dengan teknik ICSI. Pada metode konvensional, digunakan sperma bermotilitas progresif dengan konsentrasi $0.1-0.5 \times 10^5/\text{ml}$ dalam medium yang sesuai dengan kultur oosit dan mengandung glukosa untuk menjaga fungsi sperma. Oosit dan sperma diinkubasi semalam, dan identifikasi gamet harus dilakukan dengan pemeriksaan ganda (*double check*) (Hendarto, 2019).

5. Transfer Embrio

Transfer embrio dilakukan dengan cara memasukkan embrio hasil kultur kedalam uterus yang dilakukan dengan tuntunan USG transabdomen dan

penggunaan kateter lunak lebih diutamakan. "*Bed-rest*" pasca transfer tidak meningkatkan angka kehamilan (Hendarto, 2019).

2.14 Embrio

2.14.1 Pembentukan Embrio

1. Ovulasi

Tahap ovulasi dimulai saat hipotalamus melepaskan GnRH yang merangsang hipofisis anterior untuk mengeluarkan LH dan FSH yang bekerja pada folikel ovarium. Folikel terdiri atas sel theca, granulosa, dan oosit. LH merangsang sel theca menghasilkan androstenedione yang diubah menjadi estradiol melalui aromatase yang dipicu FSH. Saat kadar estradiol mencapai puncak, terjadi perubahan dari umpan balik negatif menjadi positif, memicu lonjakan LH. (Nedresky & Singh, 2022).

Kadar LH tinggi meningkatkan aktivitas kolagenase yang mencerna serat kolagen di sekitar folikel. Lonjakan LH juga meningkatkan prostaglandin yang memicu kontraksi otot lokal ovarium, sehingga oosit bersama sel granulosa terlepas dari *cumulus oophorus* dan keluar dari ovarium. Sebagian *cumulus oophorus* kemudian membentuk *corona radiata* (Sadler, 2019).

2. Fertilisasi

Fertilisasi adalah proses penyatuan gamet jantan dan betina yang terjadi di ampula tuba uterina. Pergerakan spermatozoa ke oviduk terjadi karena pergerakan spermatozoa atau bantuan gerakan cairan dari silia uterus. Sperma motil menuju ampula, mengalami kapasitasi dan reaksi akrosom untuk memfertilisasi oosit. Tahapannya meliputi: (1) penetrasi *corona radiata*, (2) penetrasi *zona pellucida*,

dan (3) fusi membran oosit dan sperma. Hasil fertilisasi mencakup pemulihan jumlah kromosom diploid dari kedua orang tua, penentuan jenis kelamin, dan inisiasi pembelahan sel (Sadler, 2019).

3. Pembelahan

Setelah zigot mencapai tahap dua sel, kemudian mengalami pembelahan mitosis berulang membentuk sel-sel kecil disebut blastomer. Sekitar tiga hari setelah fertilisasi, terbentuk morula berisi 16 sel. Morula membentuk *inner cell mass* yang membentuk jaringan embrio dan *outer cell mass* yang menjadi trofoblas, cikal bakal plasenta (Sadler, 2019).

4. Pembentukan embrio *day-5* (blastokista)

Saat morula memasuki rongga rahim, cairan menembus zona pelusida dan membentuk rongga tunggal bernama blastocoele. Embrio kini disebut blastokista, dengan *inner cell mass* (embrioblas) di satu kutub dan *outer cell mass* (trofoblas) membentuk dinding epitel blastokista. Hilangnya zona pelusida menandai awal implantasi (Sadler, 2019).

2.14.2 Perkembangan Embrio

1. Embrio *day-1*

Pasca ovulasi oosit akan melakukan pembuahan yang terjadi sekitar 12-24 jam setelah ovulasi, kemudian terjadi tahap pronuclei Jantan dan betina. Setelah itu mitosis pertama dimulai dan terbentuk *Two cell stage* sekitar 30 jam setelah pembuahan (Sadler, 2019).

2. Embrio *day-3*

Pada hari ke-3 embrio berupa morula yang mengandung 12 hingga 16 blastomer, dan memasuki lumen uterus 3-4 hari. Pada hari 4,5 zona pellucida-caudal axis terbentuk (Sadler, 2019).

3. Embrio *day-5*

Pada hari ke-5 terbentuk *blastocyst*, menuju implantasi sel-sel hipoblas bergerak membentuk lapisan di bagian ventral epiblast berdekatan dengan rongga blastokista. Beberapa sel hipoblas juga membentuk anterior visceral endoderm, selain itu sel hipoblast juga akan mengirim sinyal ke sel epiblas untuk membentuk struktur tengkorak pada embrio. Fase awal implantasi blastokista sekitar 6 hari (Sadler, 2019).

