

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Definisi PCOS**

*Sindrom ovarium polikistik (PCOS)* adalah gangguan endokrin metabolik yang paling umum pada wanita usia reproduksi. Kriteria diagnostik mencakup dua dari tiga ciri: hiperandrogenisme, ovarium polikistik pada USG dan ketidakteraturan menstruasi (Rotterdam Criteria). Penyakit ini terjadi pada sekitar 20% wanita usia reproduksi tanpa penyakit hipofisis primer atau yang mendasari sindrom adrenal atau cushing. Secara umum penderita PCOS memiliki lemak visceral berlebih yang berhubungan besar dengan mekanisme resistensi insulin. Lemak kelenjar visceral yang menumpuk memberikan efek parakrin dan endokrin berupa peningkatan sekresi beberapa penanda inflamasi. Penyebab paling umum yang menyebabkan pasien dengan sindrom ini datang ke dokter adalah gangguan pada siklus menstruasi, kemandulan, obesitas dan penyakit lain seperti hirsutisme dan jerawat (Giovanni, 2016).

#### **2.2 Definisi IVF**

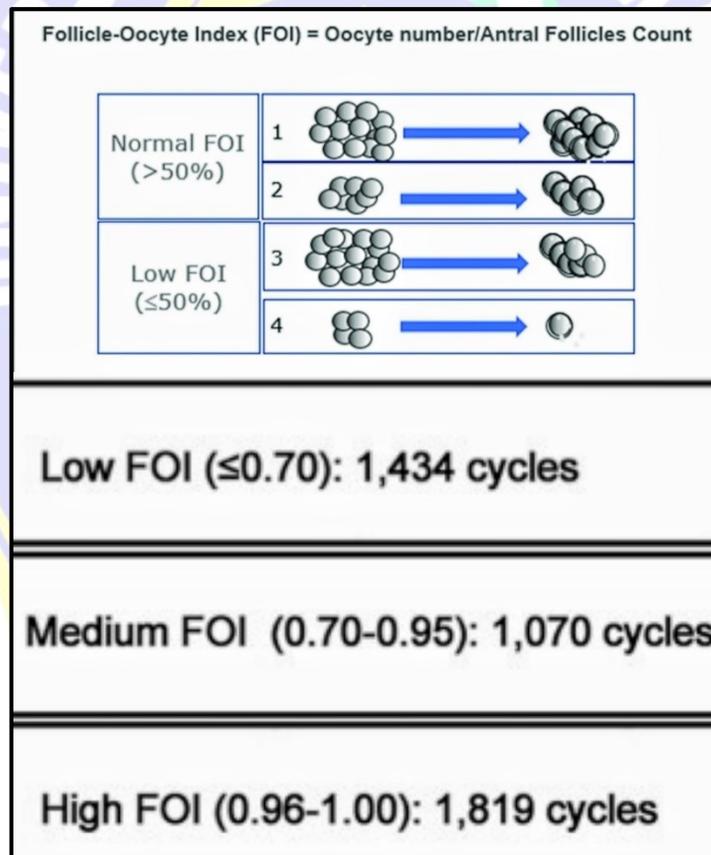
Salah satu teknik fertilisasi buatan yang cukup berkembang di dalam dunia kedokteran adalah IVF (*In Vitro Fertilization*). Istilah ini sering dikenal dengan sebutan bayi tabung. Secara bahasa, *In vitro fertilization* berasal dari dua suku kata yaitu fertilisasi dan *in vitro*. Fertilisasi artinya pembuahan sel telur wanita oleh sperma pria, *in vitro* artinya di luar tubuh. Jadi, *in vitro* fertilisasi adalah proses pembuahan sel ovum dan sel sperma yang terjadi di luar tubuh (Zahrowati, 2018). Awalnya terjadi

inseminasi buatan antara sel ovum dan sel sperma yang masing-masing dikumpulkan dan dirangkai di luar rahim (*in vitro*) yaitu pada tabung khusus yang biasanya digunakan sebagai media. Setelah beberapa hari, hasil pembuahan dipindahkan ke rahim dalam bentuk embrio atau zigot. Sejak terobosan besar dalam pengobatan infertilitas ini, bidang endokrinologi/infertilitas reproduksi (REI) telah berkembang pesat, dan IVF sekarang masing-masing menyumbang 1,6% dan 4,5% dari semua kelahiran hidup di Amerika Serikat dan Eropa. Awalnya dikembangkan sebagai cara untuk melewati penyakit tuba yang tidak dapat diperbaiki, IVF sekarang diterapkan secara luas untuk pengobatan infertilitas karena berbagai penyebab, termasuk endometriosis, faktor laki-laki, dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan. Wanita yang tidak dapat menggunakan oosit mereka sendiri karena insufisiensi ovarium primer (POI) atau penurunan jumlah oosit terkait usia sekarang dapat berhasil hamil dengan menggunakan IVF oosit donor (Choe and Shanks, 2023).

### **2.3 FOI (*Follicle Oocyte Index*)**

*Follicle Oocyte Index* (FOI) merupakan hasil yang dinilai sebagai rasio antara jumlah oosit yang diambil pada pengambilan oosit dan jumlah folikel antral pada inisiasi stimulasi. *Follicle Oocyte Index* digunakan untuk melihat respon dengan jumlah oosit diambil. Cara menilai FOI dilakukan dengan menghitung nomor oosit dibagi *antral follicle count* dikali 100%. Contohnya pada gambar 2.1, pada kasus yang mengilustrasikan profil hipo-respons didapatkan 7 oosit yang dikumpulkan meskipun AFC 15 di awal stimulasi (FOI <50%). Di contoh kasus lain, meskipun jumlah oositnya rendah, wanita ini memiliki hipotetis 5 oosit yang diambil dari AFC 7, sehingga

menggambarkan indeks folikel-ke-oosit normal (FOI >50%). Hasil FOI juga dapat membantu untuk memahami apakah mungkin untuk mengeksploitasi cadangan ovarium lebih lanjut menggunakan intervensi farmakologis. Selain itu, FOI dapat berguna untuk memprediksi kemungkinan keberhasilan dalam *assisted reproductive technology* (ART). Dengan demikian, nilai FOI yang rendah menyiratkan bahwa hanya sebagian kecil dari folikel antral yang tersedia dieksploitasi selama ovarium stimulasi, menunjukkan bahwa mungkin ada peluang terapeutik untuk membantu merubah para wanita PCOS di ovarium stimulasi berikutnya. Tentu saja, aspek teknis yang terkait dengan pengambilan dan pemicuan oosit pematangan oosit akhir (Alviggi *et al.*, 2018).



**Gambar 2. 1** Cara mengukur FOI

## 2.4 Mengidentifikasi Pengaruh Usia Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.

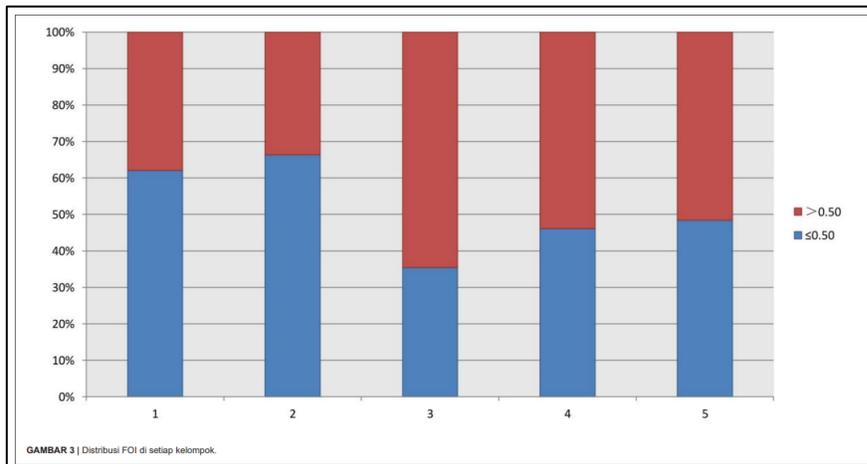
Bersasarkan temuan jurnal berjudul “*Follicular Output Rate and Follicle-to-Oocyte Index of Low Prognosis Patients According to POSEIDON Criteria: A Retrospective Cohort Study of 32,128 Treatment Cycles*” ditemukan bahwa pada gambar 2.2 usia optimal untuk mendapatkan FOI paling baik adalah pada usia 38 tahun, tetapi dengan dengan meningkatnya usia maka FOInya menurun. Namun tidak dapat disimpulkan jika usia semakin tua atau meningkat berarti FOI memiliki kadar rendah dikarenakan berdasarkan tabel 2.1 pada usia 40 tahun kadar FOI lebih tinggi dibanding 30 tahun meski kedua usia tersebut sama-sama memiliki kadar FOI yang rendah (Chen *et al.*, 2020b).

**Tabel 2. 1** Temuan Tabel Usia pada PCOS

Group	Low prognosis patients (LPPs)				Non-LPPs	P-value
	1	2	3	4	5	
<b>N</b>	1,787	1,001	1,447	2,148	25,745	
<b>Age</b>	29.8 (29.6, 29.9)	38.7 (38.5, 38.9)	30.2 (30.1, 30.4)	40,1 (39.9, 40.2)	29.9 (29.8, 29.9)	<0.001
<b>BMI</b>	22.0 (21.9, 22.2)	22.3 (22.1, 22.5)	22.1 (21.9, 22,3)	22.5 (22.4, 22.6)	22.2 (22.1, 22.2)	<0.001
<b>Basal FSH (IU/ml)</b>	7.5 (7.4, 7.7)	8.4 (8.2, 8.7)	8.8 (8.5, 9.0)	8.8 (8,5, 9.0)	6.6 (6.6%)	<0.001
<b>Type of Infertility</b>						<0.001
<b>Primary</b>	1,043 (58,4%)	228 (22.8%)	877 (60.6%)	429 (20.0%)	14,411 (56.0%)	

<b>Secondary</b>	744 (41.6%)	773 (77.2%)	570 (39.4%)	1,719 (80.0%)	11,334 (44.0%)	
<b>Length of infertility, years</b>	2.9 (2.8-2.9)	3.1 (2.9-3.3)	2.9 (2.8-3.1)	3.0 (2.9-3.2)	2.8 (2.8-2.9)	<0.001
<b>AFC</b>	9.2 (9.0-9.4)	7.3 (7.1-7.4)	3.0 (2.9-3.0)	2.8 (2.7-2.8)	12.2 (12.2-12.3)	<0.001
<b>Smoking</b>						0.041
<b>Yes</b>	11 (0,6%)	7 (0,7%)	15 (1,0%)	5 (0,2%)	149 (0,6%)	
<b>No</b>	1,776 (99,4%)	994 (99,3%)	1,432 (99,0%)	2,143 (99,8%)	25,596 (99,4%)	
<b>OS protocol</b>						<0.001
<b>GnRH agonist</b>	879 (49,2%)	347 (34,7%)	454 (31,4%)	547 (25,5%)	22,276 (86,6%)	
<b>GnRH antagonist</b>	730 (40,9%)	438 (43,8%)	560 (38,7%)	727 (33,9%)	3,073 (11,9%)	
<b>Other</b>	178 (10,0%)	216 (21,6%)	433 (39,9%)	874 (40,7%)	396 (1,5%)	
<b>Gn type</b>						<0.001
<b>Recombinant -FSH</b>	753 (42,5%)	225 (22,7%)	251 (17,8%)	143 (7,0%)	17,128 (6,6%)	
<b>Urinary-FSH</b>	1,019 (57,5%)	766 (77,3%)	1,162 (82,2%)	1,895 (93,0%)	8,572 (33,4%)	
<b>Gn starting dose, IU</b>	247.5 (243,0-252,0)	291.2 (283,9-298,6)	259.3 (254,4-264,2)	286.2 (281,1-291,4)	205.1 (203,9-2,6,3)	<0.001

*BMI, body mass index; FSH, follicle-stimulating hormone; AFC, antral follicle count; OS, ovarian stimulasi; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; Gn, Gonadotropin; FORT, follicular output rate; FOI, follicle-to-oocyte index. Median (95% CI)/N calculated using EmpowerStats ([www.empowerstats.com](http://www.empowerstats.com)) and R. Kruskal-Wallis rank test for continuous variable; Chi squared test for categorical variables; Fisher's exact test for categorical variables with expected value < 10*



**Gambar 2. 2** Temuan Grafik Gambar FOI berdasar usia pada pasien PCOS

## 2.5 Mengidentifikasi Pengaruh AMH Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.

Di ovarium, *Anti-Mullerian Hormone* (AMH) diproduksi oleh sel-sel granulosa dari folikel yang berkembang awal dan menghambat transisi dari primordial ke tahap folikel primer, yang berfungsi sebagai penanda cadangan ovarium jumlah dan kualitas ovum dan menopause. Tingkat AMH dapat diukur dalam serum dan telah terbukti sebanding dengan jumlah folikel antral kecil. Pada pasien dengan kegagalan ovarium prematur AMH tidak terdeteksi atau sangat berkurang tergantung dari jumlah folikel antral di dalam ovarium. Sebaliknya, seperti pada tabel 2.2 kadar AMH telah terbukti meningkat pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS). Konsentrasi AMH 2 sampai 4 kali lipat lebih tinggi pada serum dan cairan folikel wanita dengan PCOS. Tingkat serum AMH yang tinggi diamati pada wanita PCOS mungkin disebabkan oleh peningkatan jumlah folikel antral kecil yang paling banyak mengekspresikan AMH (Umarsingh, Adam and Krishna, 2020).

**Tabel 2. 2 Kadar Hormon AMH**

<b>AMH distribution in blood</b>	
<b>Category</b>	<b>AMH Blood Level Concentration</b>
<b>High (often PCOS)</b>	$\geq 3.5$ ng/ ml
<b>Normal</b>	$\geq 1.2$ ng/ml
<b>Low Normal Range</b>	$\leq 1.2$ ng/ml

Dalam penelitian yang berjudul “*WHEN THERE IS DISCORDANCE BETWEEN ANTI - MULLERIAN HORMONE AND ANTRAL FOLLICLE COUNT IN PATIENTS WITH DIMINISHED OVARIAN RESERVE, AMH OR AFC?*”, menunjukkan bahwa *Anti-Mullerian Hormone* memiliki nilai prediktif yang lebih besar untuk keberhasilan stimulasi. Peningkatan hasil level AMH dengan peningkatan skor FORT dan FOI, untuk melihat jumlah FOI dihitung dengan cara skor FOI (nomor oosit/AFC x 100). Jika ada ketidaksesuaian antara AMH dan AFC pada pasien dengan penurunan cadangan ovarium, AMH adalah yang lebih prediktif untuk keberhasilan stimulasi (Aslan *et al.*, 2020).

## 2.6 Mengidentifikasi Pengaruh LH dan FSH Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.

Wanita yang telah mencapai kematangan seksual akan mulai memproduksi hormon *Luteinizing Hormone* (LH) di kelenjar pituitari ditandai haid yang pertama (menarche). Produksinya diatur oleh *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) pada hipotalamus, yang berfungsi merangsang pelepasan steroid dari ovarium, ovulasi, dan pelepasan progesteron setelah ovulasi oleh korpus luteum.

Kadar normal LH tergantung pada siklus haid, yaitu:

1. Fase folikular atau di awal siklus haid → 1,68 -15 IU/L
2. Fase ovulatorik atau tengah siklus haid → 21,9–56,6 IU/L
3. Akhir fase luteal atau di akhir siklus haid → 0,61–16,3 IU/L

Pada wanita menopause, kadar normal LH adalah 14.2–52.3 IU/L. Sedangkan pada Wanita yang belum pubertas (usia 1-10 tahun), kadar normalnya adalah 0,03–3,9 IU/L (Nedresky and Singh, 2022).

*Follicle Stimulating Hormone* (FSH) merupakan hormon glikoprotein yang dihasilkan oleh kelenjar hipofisa dan berperan dalam proses pematangan sel telur di dalam indung telur. Normalnya, kadar FSH pada wanita Pada follicular phase (setelah menstruasi terjadi) normalnya kadar FSH adalah 2.5 -10.2. FSH merangsang folikel untuk produksi telur, stimulasi dari hasil folikel dalam ovulasi dan melepaskan telur dalam rahim. Oleh karena itu, selama waktu ovulasi pada wanita ditemukan bahwa tingkat FSH tertinggi. FSH juga sangat penting guna mengontrol siklus

menstruasi pada wanita. Oleh karena itu, ketika tingkat FSH turun jauh, hasil dalam fungsi normal dari organ-organ reproduksi (Cafasso et al., 2015).

Karakteristik neuroendokrin dari PCOS adalah pulsatilitas LH (GnRH) yang stabil, lebih mendukung sintesis LH hipofisis daripada FSH, yang berkontribusi terhadap peningkatan konsentrasi LH dan dengan demikian mengganggu rasio LH:FSH. Tingkat FSH yang lebih rendah menyebabkan gangguan perkembangan folikel, dan peningkatan kadar LH meningkatkan produksi androgen ovarium. Peningkatan produksi androgen yang terkait dengan konsentrasi LH yang tinggi, bersama dengan aromatisasi yang tidak efektif terhadap estrogen terkait dengan tingkat FSH yang rendah pada pasien PCOS, menyebabkan surplus androgen lokal dan kekurangan estrogen di dalam ovarium (Sharma *et al.*, 2022). Hipersekresi LH dan insulin dengan kelebihan androgen menghentikan pertumbuhan folikel antral dan menekan hormon perangsang folikel (FSH), menyebabkan penghambatan maturasi pada folikel (Maclean and Hayashi, 2022).

## **2.7 Mengidentifikasi Pengaruh BMI Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.**

Meskipun tingginya prevalensi wanita PCOS dengan obesitas, tidak jarang ditemukan proporsi yang signifikan dari pasien dengan *Body Mass Index* (BMI) normal. Sebuah studi oleh Satyaraddi et al. menunjukkan bahwa wanita obesitas dan kurus dengan PCOS menyimpulkan bahwa PCOS non obesitas memiliki risiko metabolik yang mirip dengan pasien obesitas karena mereka menunjukkan jumlah jaringan adiposa visceral yang serupa. Pertambahan berat badan dan obesitas sentral, meskipun bukan merupakan kriteria diagnostik, merupakan gambaran umum dari PCOS. Adipositas visceral pada PCOS dikaitkan dengan peningkatan resisten insulin, yang menyebabkan eksaserbasi kelainan reproduksi dan metabolisme. Sementara wanita non-obesitas memiliki tingkat insulin yang lebih rendah dan resisten insulin terkait dengan tingkat globulin pengikat hormon seks yang lebih tinggi (Barrea *et al.*, 2021).

## **2.8 Mengidentifikasi Pengaruh Progesteron Terhadap FOI pada pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.**

Progesteron diproduksi oleh korpus luteum, yang berfungsi mempertahankan endometrium untuk menerima implantasi zigot. Peningkatan kadar LH dan penurunan kadar progesteron ditemukan pada PCOS. Produksi GnRH diatur ke bawah melalui mekanisme umpan balik negatif progesteron, jalur ini terganggu pada wanita dengan PCOS (Bozkaya *et al.*, 2020). Dalam sebagian besar penelitian, pengukuran kadar

progesteron untuk memprediksi keberhasilan kehamilan dilakukan pada hari pemberian hormon human chorionic gonadotropin (hCG). Namun Nayak et al., (2014) melakukan pengukuran kadar progesteron pada saat dilakukan pengambilan oosit, dengan pertimbangan pada hari dilakukan pengambilan oosit, terjadi peningkatan kadar progesteron akibat efek peningkatan LH endogen disamping terjadinya peningkatan progesteron akibat pemberian hormon hCG. Dari penelitian tersebut disimpulkan peningkatan kadar progesteron pada saat pengambilan oosit secara signifikan menurunkan rasio implantasi maupun keberhasilan kehamilan pada IVF pada stimulasi ovarium dengan menggunakan protokol pendek GnRH antagonis. terdapat perbedaan signifikan rasio kehamilan pada IVF dengan peningkatan kadar hormon progesteron pada pengambilan oosit. Jumlah oosit yang dipanen secara signifikan meningkatkan keberhasilan kehamilan pada IVF, dan jumlah oosit juga signifikan meningkat pada kelompok dengan kadar progesteron tinggi (Silitonga, Widad and Emilia, 2021).

## **2.9 Mengidentifikasi Pengaruh Estrogen Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.**

Estrogen dihasilkan oleh ovarium yang, tepatnya di korpus luteum yang berfungsi membentuk ketebalan endometrium saat siklus menstruasi. pada wanita dengan *Polycystic Ovary Syndrome* didapatkan suatu anovulasi kronik yang menyebabkan infertilitas dan bersifat hiperandrogenik, di mana terjadi gangguan hubungan *feedback* antara pusat (hipotalamus-hipofisis) dan ovarium sehingga kadar estrogen selalu tinggi yang mengakibatkan tidak pernah terjadi kenaikan kadar FSH

yang cukup adekuat (Anisyia, Rodiani and Graharti, 2019). Estrogen terdiri dari tiga hormon: estron, estradiol, dan estriol. Untuk kadar estrone pada tabel 2.3 terdapat fase folikuler, ovulasi, luteal dan pasca menopause. Pada wanita normal, estrogen banyak diproduksi oleh folikel selama proses ovulasi dan korpus luteum selama kehamilannya dan memiliki kadar estradiol pada fase folikuler 19- 140 pg/ml (Rahmanisa, 2014).

## **2.10 Mengidentifikasi Pengaruh AFC Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.**

Dalam prosedur In Vitro Fertilisasi (IVF), untuk meningkatkan angka keberhasilannya, diharapkan diperoleh lebih dari satu oosit dalam satu siklus. Semakin banyak jumlah oosit maka semakin banyak jumlah embryo yang diperoleh dari keberhasilan fertilisasi, dan sebagai hasil akhirnya angka kehamilan klinis pun akan semakin tinggi. Untuk mencapai tujuan tersebut diperlukan suatu prosedur stimulasi ovulasi. *Follicle Antral Count* (AFC) adalah salah satu cara pemeriksaan kapasitas ovarium yang sederhana. Folikel antral adalah folikel kecil dengan diameter sekitar 2 hingga 10 mm yang dapat dihitung dan diukur menggunakan USG. USG transvaginal adalah cara terbaik untuk mengukur dan menghitung folikel

Berikut kadar kriteria berdasarkan kadar AFC yang didapatkan dari pemeriksaan USG:

1. Low responder : < 5 folikel matur
2. Normal responder : 5-8 folikel matur
3. High responder : > 8 folikel matur

Dalam penelitian yang berjudul “*Antral follicle count and anti-müllerian hormone level as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic*

*ovarian syndrome undergoing controlled ovarian stimulation*” wanita dengan PCOS memiliki tingkat AFC yang lebih tinggi. Nilai batas untuk AFC pada wanita dengan PCOS 18 (Izhar *et al.*, 2021).

## **2.11 Mengidentifikasi Pengaruh Kadar Gula Darah Terhadap FOI Pada Pasien PCOS yang Mendapat Induksi Ovulasi di Program IVF.**

Menurut (Widiastuti *et al.*, 2021) Insulin merupakan hormon peptida yang disintesis dan disekresikan oleh sel  $\beta$  pankreas. Hormon insulin memiliki peran penting terhadap regulasi kadar glukosa di dalam tubuh. Insulin mempunyai dua rantai polipeptida yaitu polipeptida  $\alpha$  dan polipeptida  $\beta$  yang mengandung 30 residu asam amino. Menurut (Sirait, 2018), resistensi insulin terjadi pada 50%-80% wanita dengan PCOS, umumnya terjadi pada pasien yang kelebihan berat badan. Abnormalitas yang lebih spesifik pada metabolisme insulin PCOS diantaranya terganggunya supresi dari gluconeogenesis hepatic, ekstraksi hepatic abnormalitas resptor insulin dan berkurangnya sekresi insulin.

Resistensi insulin merupakan penyebab dari hyperinsulinaemia disertai efek kompleks dalam regulasi metablisme lipid, pengaturan produksi androgen dan sintesis protein. Wanita dengan PCOS pada usia muda juga mengalami metabolisme glukosa yang abnormal sehingga dapat berubah dari toleransi glukosa terganggu menjadi diabetes melitus tipe 2 Insulin adalah hormon yang mengontrol kadar glukosa (sejenis gula) dalam darah. Jika menderita PCOS, tubuh tidak merespons insulin (dikenal sebagai resistensi insulin), sehingga tingkat glukosa lebih tinggi (Sirait, 2018).

## 2.12 Mengidentifikasi Stimulasi Folikel yang Tepat Sebagai Faktor Keberhasilan IVF.

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 dan keefektifan biaya dibandingkan human menopause gonadotropin (hMG) pada pasien dengan defisiensi FSH dan LH yang parah. Antagonis hormon pelepas gonadotropin (GnRH) dikaitkan dengan tingkat yang lebih rendah dari sindrom hiperstimulasi ovarium tingkat apa pun (OHSS) dan pembatalan siklus dibanding agonis GnRH. Pemicu pematangan akhir menggunakan *human Chorionic Gonadotropin* (hCG) mewakili *gold standart* dalam siklus baru. Tingkat keefektifan dengan pemicu hCG untuk transfer beku dalam siklus alami yang dimodifikasi, masih kontroversial dibandingkan dengan pemantauan puncak LH. Bukti saat ini mendukung tingkat kehamilan yang jauh lebih tinggi dengan agonis hCG + GnRH dibandingkan dengan hCG saja, tetapi bukti lebih lanjut diperlukan. Pemicu agonis GnRH, dalam protokol antagonis GnRH, direkomendasikan untuk pematangan oosit akhir pada wanita dengan risiko OHSS serta dukungan fase luteal Terapi progesteron vagina mewakili *gold standart* untuk dukungan fase luteal (Orvieto *et al.*, 2021).