

## Hubungan Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Embrio dengan Keberhasilan In Vitro Fertilization-Embryo Transfer pada Pasangan Infertilitas

Ghaida Nurshafa Ruhyani<sup>1</sup>, RB Soeherman Herdiningrat<sup>2</sup>, Ismawati<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Sarjana Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

<sup>2</sup>Departemen Biologi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung,

<sup>3</sup>Bagian Ilmu Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

### Abstrak

IVF merupakan suatu teknologi yang masih berkembang untuk terus menangani adanya infertilitas. Faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas embrio adalah umur ibu, morfologi normal sperma, stimulasi ovulasi, basal FSH, durasi dari subfertilitas, indeks massa tubuh dan jumlah oosit. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui adanya hubungan antara faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas embrio dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas primer di RS Hasan Sadikin. Penelitian ini menggunakan cohort retrospektif yang dilakukan di Klinik Fertilitas Aster Rumah Sakit Hasan Sadikin dengan subjek penelitian sebanyak 270 pasangan yang berobat ke Klinik Fertilitas Aster periode tahun 2012-2016. Hasil penelitian menunjukkan bahwa 54 responden (20,0%) diantaranya berhasil melakukan IVF-ET, dan 216 responden (80,0%) lainnya tidak berhasil melakukan IVF-ET. Data dianalisis dengan menggunakan uji statistik *Chi-Square* dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai  $p < 0,05$  yang menunjukkan terdapat hubungan umur ibu, morfologi normal sperma, stimulasi ovulasi, basal FSH, dan durasi dari subfertilitas terhadap keberhasilan IVF-ET sedangkan pada indeks massa tubuh dan jumlah oosit tidak ditemukan hubungan terhadap keberhasilan IVF-ET.

**Kata kunci:** Fertilisasi In Vitro, Keberhasilan, Kualitas Embrio

### *Relationship between Factors affecting embryo Quality with Success of In Vitro Fertilization-Embryo Transfer on Fertility*

### Abstract

IVF is an emerging technology to continue to deal with infertility. Factors affecting the quality of embryo are maternal age, normal morphology of sperm, ovulation stimulation, basal FSH, duration of subfertility, body mass index and number of oocytes. The purpose of this study was to determine the relationship between factors affecting the quality of embryo with the success of IVF-ET in the primary infertility couples in RS Hasan Sadikin. This study uses retrospective cohort conducted in Aster Fertility Clinic Hasan Sadikin Hospital with research subjects as many as 270 couples who went to Fertility Clinic Aster period 2012-2016. The results showed that 54 respondents (20.0%) had IVF-ET, and 216 respondents (80.0%) did not succeed IVF-ET. The data were analyzed using *Chi-Square* statistic test with 95% confidence degree and  $p < 0,05$  which showed there was relationship of mother age, normal sperm morphology, ovulation stimulation, basal FSH, and duration of subfertility to

**Korespondensi:** Ghaida Nurshafa Ruhyani, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl.

Hariang Banga No. 2, Bandung, Jawa Barat, E-mail: gnuryani@hotmail.com

*IVF-ET success while on index Body mass and oocyte counts were not found to be associated with IVF-ET success.*

**Keywords:** *In Vitro Fertilization, Success, Embryo Quality*

## Pendahuluan

World Health Organization (WHO) tahun 2016 mendefinisikan infertilitas sebagai suatu kelainan sistem reproduksi yang ditandai dengan ketidakmampuan untuk menghasilkan kehamilan setelah 12 bulan melakukan hubungan seksual tanpa pengaman.<sup>1</sup> Di Indonesia, data menurut konsesus infertilitas tahun 2013, wanita yang mengalami infertilitas terjadi paling sering pada umur 25-49 tahun dengan presentase 22-28%.<sup>2</sup> Tipe-tipe dari infertilitas dapat dibagi menjadi infertilitas primer dan sekunder. Dikatakan infertilitas primer bila setelah melakukan konsepsi selama 12 bulan tidak juga menghasilkan anak (pertama). Sedangkan, infertilitas sekunder bila setelah mengandung anak pertama tidak dapat menghasilkan anak lagi. Kejadian yang lebih sering dari infertilitas yaitu tipe primer.<sup>1,3</sup>

Parameter yang mempengaruhi pemilihan dari kualitas embrio yang baik meliputi morfologi pronuclear, struktur polar body dan penempatan, penampakan sitoplasma dan zona pelusida, pembelahan yang awal, jumlah blastomer pada kultur, ukuran, simetris, dan fragmentasi dari blastomer, kepadatan dan pelebaran dari blastomer, dan multinukeasi.<sup>4</sup> Penelitian di Belanda tahun 2010, mengenai faktor prediktif pada IVF menyimpulkan bahwa umur wanita, durasi dari subfertilitas, basal FSH dan jumlah dari oosit, segala yang merefleksikan fungsi ovarium, merupakan predictor dari kehamilan setelah melakukan IVF.<sup>5</sup>

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan faktor yang mempengaruhi kualitas embrio umur ibu, morfologi normal sperma, stimulasi ovulasi, basal FSH, durasi dari subfertilitas, indeks massa tubuh dan jumlah oosit dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas primer di RS Hasan Sadikin Tahun 2012-2016.

## Metode

Penelitian ini bersifat deskriptif analitik observasional kasus *historical cohort* dengan pendekatan retrospektif, untuk melihat hubungan dari faktor yang mempengaruhi kualitas embrio dengan keberhasilan IVF-ET di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung Januari 2012 - Desember 2016. Teknik pengambilan sampel penelitian yaitu dengan menggunakan metode *total population sampling* di Rumah Sakit Hasan Sadikin yaitu 270 pasangan yaitu 54 responden (20,0%) diantaranya berhasil melakukan IVF-ET, dan 216 responden (80,0%) lainnya tidak berhasil melakukan IVF-ET.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program *Statistical Programme for Social Science* (SPSS). Analisis ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel independen dan dependen, dengan menggunakan uji statistik *Chi-Square* dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai  $\alpha$  0,05. Uji pada penelitian juga melihat pengaruh faktor yang mempengaruhi dengan keberhasilan program IVF. Ukuran asosiasi yang digunakan yaitu Relative Risk (RR) dimana nilai RR akan membandingkan antara kelompok terpajan dengan kelompok tidak.

## Hasil

Berdasarkan hasil penelitian pada pasangan infertilitas primer di Klinik Aster RS Hasan Sadikin tahun 2012-2016 didapatkan 270 subjek pasangan dan dijelaskan dalam tabel 1.

Berdasarkan tabel 2, faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas embrio seperti umur ibu, morfologi normal sperma, stimulasi ovulasi, basal FSH, dan durasi dari subfertilitas memiliki hubungan dengan keberhasilan IVF-ET ( $p < 0,05$ ), sedangkan pada indeks massa tubuh dan jumlah oosit tidak ditemukan hubungan terhadap keberhasilan IVF-ET ( $p > 0,05$ ).

Terdapat asosiasi positif pada usia ibu, basal FSH, dan jumlah oosit terhadap keberhasilan IVF-ET ( $RR > 1$ ). Asosiasi negatif ditemukan pada morfologi normal sperma, induksi FSH, Indeks massa tubuh, durasi dari subfertilitas terhadap keberhasilan IFV-ET.

**Tabel 1. Karakteristik Demografik dan Klinis Subjek Penelitian**

<b>Karakteristik</b>	<b>Jumlah (n)</b>	<b>Presentase (%)</b>
<b>Usia ibu (tahun)</b>		
<= 35 tahun	156	57,8
> 35 tahun	114	42,2
<b>Morfologi normal sperma (%)</b>		
<= 4	95	35,2
> 4	175	64,8
<b>Induksi FSH</b>		
Protokol panjang	76	28,1
Protokol pendek	194	71,9
<b>Indeks massa tubuh</b>		
Underweight	73	27,0
Overweight	197	73,0
<b>Basal FSH (IU/l)</b>		
<= 10	214	79,3
> 10	56	20,7
<b>Durasi dari subfertilitas (tahun)</b>		
<= 5	99	36,7
> 5	171	63,3
<b>Jumlah oosit</b>		
<= 10	179	66,3
> 10	91	33,7

**Tabel 2. Hubungan antara Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kualitas Embrio dengan Keberhasilan IVF-ET**

<b>Karakteristik</b>	<b>Berhasil n= 54</b>	<b>Tidak berhasil n= 216</b>	<b>Nilai p</b>	<b>Nilai RR</b>
<b>Usia ibu</b>				
<= 35 tahun	48	108	0,000	5,846
> 35 tahun	6	108		
<b>Morfologi normal sperma</b>				
<= 4	3	92	0,000	0,108
> 4	51	124		
<b>Induksi FSH</b>				
Protokol panjang	3	73	0,000	0,115
Protokol pendek	51	216		
<b>Indeks massa tubuh</b>				
Underweight	12	61	0,373	0,771
Overweight	42	155		
<b>Basal FSH</b>				
<= 10	49	165	0,020	2,564
> 10	5	51		
<b>Durasi dari subfertilitas</b>				
<= 5 tahun	4	95	0,000	0,138
> 5 tahun	50	121		
<b>Jumlah oosit</b>				
<= 10	40	139	0,176	1,453
> 10	14	77		

Keterangan: \*uji chi square dan relative risk

## Pembahasan

Berdasarkan atas penelitian yang dilakukan di Klinik Fertilitas Aster RS Hasan Sadikin periode 2012-2016, diketahui 54 pasangan (20,0%) diantaranya berhasil melakukan IVF-ET, dan 216 pasangan (80,0%) lainnya tidak berhasil melakukan IVF-ET. Insidensi ini sedikit lebih kecil dibandingkan dengan penelitian Giri Respati yang melaporkan 38,7% yang hamil dan 61,3% yang tidak hamil.<sup>6</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa adanya hubungan antara usia dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas. Terdapat adanya asosiasi positif antara umur ibu dengan keberhasilan program IVF-ET. (p value = 0,000) (RR 5,846) Hal ini sejalan dengan hasil Penelitian yang telah dilakukan Giri Respati menunjukkan bahwa, keberhasilan dari program IVF dipengaruhi oleh umur.<sup>6</sup> Hasil penelitian

diperkuat dengan hasil penelitian Soegiharto Soebijanto yaitu, kelompok usia  $\leq 35$  tahun tingkat keberhasilan kehamilan cukup tinggi (39,28%), dibandingkan dengan kelompok usia  $>35$  tahun (27,86%) dan  $>40$  tahun (21,73%).<sup>7</sup>

Pada penelitian ini menjelaskan adanya hubungan antara morfologi normal sperma dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas. (p value = 0,000) (RR 0,108) yang dapat diartikan terdapat hubungan yang bermakna antara jumlah normal morfologi sel sperma dan keberhasilan dari IVF-ET tetapi adanya asosiasi negatif antara Morfologi normal sel sperma dengan keberhasilan program IVF-ET. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Kersti Lundin, dkk yang menyimpulkan antara jumlah morfologi normal sel sperma berhubungan dengan keberhasilan IVF-ET dan semakin kecil nilai presentase dari bentuk morfologi sperma ( $<5\%$  bentuk normal) adalah faktor yang menyebabkan semakin kecil keberhasilan IVF.<sup>8</sup>

Hasil penelitian ini juga menjelaskan adanya hubungan antara induksi FSH dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas (p value = 0,000) (RR 0,115) yang dapat diartikan terdapat hubungan yang bermakna antara induksi FSH dan keberhasilan dari IVF-ET namun terdapat adanya asosiasi negatif antara Stimulasi Ovulasi dengan keberhasilan program IVF-ET. Menurut penelitian Dr Chi-Hong Ho dkk, yang menyatakan protokol GnRH agonis pendek adalah yang paling efektif untuk melakukan IVF (p value 0.001).<sup>9</sup> Pengaruh ini karena GnRH agonis pendek hanya memerlukan waktu yang tidak lama dan lebih murah dibandingkan induksi FSH yang lainnya.<sup>11</sup> Tetapi, pengaruh dari individual juga sangat mempengaruhi untuk pemilihan induksi FSH.

Indeks massa tubuh dan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas didapatkan nilai p value = 0,373 sedangkan RR 0,771 yang dapat diartikan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara indeks massa tubuh dan keberhasilan dari IVF-ET dan terdapat adanya asosiasi negatif antara indeks massa tubuh dengan keberhasilan program IVF-ET. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian dari Farshad Savadkouhi yang menyatakan bahwa *overweight* tidak menguntungkan terhadap nilai keberhasilan IVF.<sup>10</sup> Namun, penelitian ini serupa dengan penelitian Zahra Haghghi yang menyatakan bahwa terlihat pada BMI tidak memiliki efek pada hasil IVF dan kehamilan secara klinis (p = 0,36).<sup>11</sup>

Basal FSH dan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas didapatkan nilai p value = 0,020 dan RR 2,564 yang dapat diartikan terdapat hubungan yang bermakna antara basal FSH dan keberhasilan dari IVF-ET dan adanya asosiasi positif antara Basal FSH dengan keberhasilan program IVF-ET. Hasil penelitian Dr Luca Sabatini yang menyimpulkan bahwa basal FSH dengan nilai  $< 5$  IU/l namun dengan umur diatas 38 tahun akan sama dengan seperti wanita yang berusia lebih muda, dan memiliki hasil akhir yang baik saat IVF.(p = 0,013).<sup>12</sup>

Hasil penelitian ini juga menjelaskan hubungan antara durasi dari subfertilitas dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas. Didapatkan nilai p value = 0,000 RR 0,138 yang dapat diartikan terdapat hubungan yang bermakna antara durasi subfertilitas dan keberhasilan dari IVF-ET tetapi adanya asosiasi negatif antara Durasi dari Subfertilitas dengan keberhasilan program IVF-ET. Penelitian A.M.E Lintsen yang menyatakan bahwa terdapat adanya hubungan antara durasi dari subfertilitas dengan kesempatan kehamilan setelah melakukan IVF.<sup>13</sup> (p value  $> 0,05$ ) Namun, hubungan ini bersifat negatif karena semakin lama durasi dari subfertilitasnya akan semakin menurun kesempatan kehamilan. Penelitian ini juga diperkuat pada penelitian di Belanda tahun 2010, mengenai faktor prediktif pada IVF menyimpulkan bahwa durasi dari subfertilitas menjadi salah satu faktornya.<sup>5</sup> Hubungan ini terjadi karena

fungsi tubuh dari pasangan akan semakin turun bila durasinya semakin lama. Terutama fungsi tubuh yang berhubungan dengan fertilitasi.

Penelitian ini menjelaskan tidak terdapat adanya hubungan antara jumlah oosit dengan keberhasilan IVF-ET pada pasangan infertilitas ( $p$  value = 0,176) (RR 1,453) dan adanya asosiasi positif antara jumlah oosit dengan keberhasilan program IVF-ET. Pada penelitian sebelumnya terdapat ketidaksesuaian terhadap hubungan jumlah oosit dengan kesempatan kehamilan, dimana pada penelitian Sesh Kamal Sunkara dkk, menyatakan bahwa terdapat hubungan antara jumlah telur (oosit) dengan IVF namun dengan jumlah oosit maksimal 15.<sup>14</sup> Tetapi pada penelitian Qianfang Cai dkk, tidak signifikan terdapat adanya hubungan antara jumlah oosit dengan kesuksesan IVF.<sup>15</sup> Tidak adanya hubungan antara jumlah oosit dan keberhasilan IVF dikarenakan karena jumlah oosit yang ada, tidak semua merupakan oosit dengan kualitas yang bagus (*excellent*). Serta adanya stres yang tidak diperlukan saat pengambilan sejumlah oosit juga akan mempengaruhi ketidaksiuksesan dari program IVF.

Saran yang dapat diberikan oleh peneliti adalah perlunya mengadakan penapisan dari adanya penyakit pada tiap subjek pasangan yang diteliti untuk menyingkirkan faktor sekunder dari keberhasilan dari prosedur IVF-ET.

### Simpulan

Simpulan, terdapat hubungan umur ibu, morfologi normal sperma, stimulasi ovulasi, basal FSH, dan durasi dari subfertilitas terhadap keberhasilan IVF-ET, sedangkan pada indeks massa tubuh dan jumlah oosit tidak ditemukan hubungan terhadap keberhasilan IVF-ET.

### Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih dan juga penghargaan peneliti sampaikan kepada Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung yang telah memberikan izin penelitian.

### Daftar pustaka

1. WHO. Infertility [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 30]. p. 1. Available from: <http://www.who.int/topics/infertility/en/>
2. Soegiharto S, Andon H S.. Konsensus Penanganan Infertilitas. 2013 edisi. Andon H, Budi W, Gita P, Dwiyanarsi Y. D, editor. Vol. 1, Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indoensia, Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia, Ikatan Ahli Urologi Indonesia, Perkumpulan Obsterik dan Ginekologi Indonesia. indonesia; 2013:1-73.
3. Program for Appropriate technology in Health. Infertility In Developing Countries. *Infertil Dev Ctries*. 1997;volume 15(nurumber 3):1-9.
4. Tomasz B, Rafał K. WG. The Embryo Scoring in IVF Programs. *Methods embryo scoring Vitr Fertil*. volume 4(1):5-22.
5. Loendersloot LL Van, Wely M Van, Limpens J, Bossuyt PMM, Repping S, Veen F Van Der. Predictive factors in in vitro fertilization ( IVF ): a systematic review and. *Hum Reprod Updat*. 2010;volume 16(6):pages: 577-589.
6. Respati DG. Keberhasilan Program Fertilisasi In Vitro di Klinik Infertilitas FK UNDIP - RS Dr Kariadi dan RS Telogorejo. universitas diponogoro; 2005:1-54
7. Soegiharto S. prediksi keberhasilan kehamilan teknik fertilisasi in vitro pada berbagai umur istri. *medica Hosp*. 2013;2(1):1-5.

8. Lundin K, So B, Hamberger L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization , pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection programme. *Hum Reprod.* 1997;12(12):2676–81.
9. Ho C, Chen S, Peng F, Chang C, Lien Y, Yang Y. Article Prospective comparison of short and long GnRH agonist protocols using recombinant gonadotrophins for IVF / ICSI treatments. *Reprod Biomed Online [Internet]*. 2008;16(5):632–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60476-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60476-2)
10. Farshad Savadkouhi M, Mina Jafarabadi M FRM. Body Mass Index and success rate of IVF. *J Fam Reprod Heal.* 2007;1(1):41–6.
11. Haghghi Z, Rezaei Z, Ashtiani SE. Effects of women ' s body mass index on in vitro fertilization success : a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):536–9.
12. Sabatini L. S. Article Relevance of basal serum FSH to IVF outcome varies with patient age. *RBM Online [Internet]*. 2008;17(1):10–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60287-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60287-8)
13. Lintsen AME, Eijkemans MJC, Hunault CC, Bouwmans CAM, Hakkaart L, Habbema JDF, et al. Predicting ongoing pregnancy chances after IVF and ICSI : a national prospective study. *Hum Reprod.* 2007;22(9):2455–62.
14. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-fenning N, Bhattacharya S, Zamora J, Coomarasamy A. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment : an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;0(0):1–7.
15. Cai Q, Wan F, Huang K, Zhang H. Does the Number of Oocytes Retrieved Influence Pregnancy after Fresh Embryo Transfer ? *PLoS One [Internet]*. 2013;8(2):1–7. Available from: [www.plosone.org](http://www.plosone.org)