

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Fertilisasi in vitro (IVF) secara konvensional terdiri dari *fresh embryo transfer* yang mungkin diikuti oleh satu atau lebih transfer embrio *cryopreserved* dalam siklus berikutnya. Pilihan alternatif lainnya adalah membekukan semua embrio dan mentransfer embrio yang diawetkan dalam kriopreservasi hanya pada siklus berikutnya (*freeze all*).¹ *Frozen embryo transfer* (FET) semakin banyak digunakan dalam praktik klinis pada wanita yang menjalani IVF selama beberapa dekade terakhir, dimana ini sudah merupakan bagian dari ART saat ini dalam upaya meningkatkan peluang untuk hamil. Pergantian tren ini terjadi kemungkinan untuk menghindari efek samping stimulasi ovarium pada reseptivitas endometrium selama siklus IVF awal seperti *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) dengan menunda transfer embrio ke siklus berikutnya tanpa stimulasi ovarium.¹ Selain itu, tingkat suprafisiologis estradiol dan progesteron setelah stimulasi ovarium telah dihipotesiskan mempercepat kemajuan endometrium dan mengganggu penerimaan endometrium sehingga mengurangi tingkat implantasi dalam *fresh embryo transfer* (ET).²

Pergeseran tren dari ET ke FET tercermin dari beberapa studi yang dilakukan di Iran dalam 5 tahun ini mendapatkan lebih banyaknya dilakukan FET dibandingkan ET di wilayah penelitiannya.^{3,4} Klinik Morula IVF Padang merupakan klinik fertilitas yang menyediakan layanan IVF dengan jumlah pasien infertilitas tahun 2020 yang berkunjung sebanyak 2574 orang dan sebanyak 41

orang menjadi peserta program IVF dengan 11 peserta menjalani ET dan sebagian besar sisanya menjalani FET.⁵

Beberapa kelebihan FET telah disampaikan sebelumnya dalam beberapa penelitian antara lain hasil klinis FET elektif setara atau lebih unggul (dalam subkelompok pasien tertentu) dibandingkan dengan ET karena menurunkan kejadian *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS).⁶ Hal ini terjadi karena pembekuan adalah cara untuk mengaktifkan kelangsungan hidup endogen dan respon perbaikan pada embrio praimplantasi. Proses pembekuan dan pencairan embrio mengurangi tingkat *reactive oxygen species* dan mutasi DNA mitokondria sehingga dihasilkan embrio yang lebih “sehat” dengan potensi implantasi lebih tinggi. Selain itu, FET dianggap memberikan hasil yang lebih baik karena reseptivitas yang umumnya terganggu oleh karena peningkatan kadar steroid dalam siklus yang distimulasi sehingga pemilihan teknik FET memungkinkan ovarium untuk pulih dari stimulasi ovarium dan juga memberikan waktu bagi endometrium yang terpapar untuk luruh. Pemilihan FET menghapuskan kebutuhan untuk sinkronisasi antara siklus donor dan penerima, teknik FET dikatakan juga lebih murah dalam hal pengobatan dan perawatan daripada ET.⁷⁻⁹

Meskipun saat ini dilaporkan FET lebih baik, teknik ini tetap memiliki beberapa kekurangan yaitu adanya kemungkinan embrio tidak bertahan selama proses pembekuan sehingga embrio telah rusak sebelum diimplantasi. Selain itu, FET membutuhkan waktu untuk pendinginan sebelum melakukan implantasi. Bagi pasien yang sebelumnya telah menjalani ET kemudian baru dilanjutkan dengan FET, embrio terbaik telah dipilih secara istimewa untuk ET sebelumnya sehingga yang dibekukan adalah sisa embrio yang tidak terpilih pada ET.⁷⁻⁹

Beberapa studi tetap melakukan ET kemungkinan disebabkan oleh beberapa kelebihan ET antara lain, embrio dipilih terlebih dahulu dan diutamakan yang berkualitas tinggi yang akan ditransfer. Selain itu, pada ET, waktu yang dibutuhkan untuk menuju implantasi tidak lama karena embrio langsung ditransferkan dan juga ini menghindari kerusakan embrio selama dibekukan.⁸ Namun, saat ini terdapat beberapa penelitian yang menemukan *outcome* obstetri dan perinatal umumnya lebih buruk setelah ET daripada FET.⁶ Hal ini dikarenakan uterus telah terpapar gonadotropin eksogen pada tingkat suprafisiologis yang menghasilkan tingkat estradiol suprafisiologis dan endometrium yang tidak teratur. Selain itu, kemungkinan reseptivitas endometrium yang buruk setelah pemberian GnRH pada ET lebih sering dibandingkan FET dimana pada FET endometrium ditunggu untuk siap sehingga lebih baik saat implantasi.^{7,9}

Fan et al tahun 2022 di China melakukan penelitian berjudul “Association Between Fresh Embryo Transfers and Frozen–Thawed Embryo Transfers Regarding Live Birth Rates Among Women Undergoing Long Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Protocols” dan mendapatkan pasien yang menjalani FET memiliki tingkat kelahiran hidup dan kehamilan yang lebih tinggi dibandingkan ET.⁹ Acet et al tahun 2021 dalam penelitian berjudul “Is frozen embryo transfer better than fresh embryo transfer in women undergoing intracytoplasmic sperm injection over the age of thirty-five? A single referral centre experience” juga mendapatkan lebih unggulnya FET dibanding ET dalam *outcome* kehamilan.¹⁰ Boynukalin et al pada tahun 2020 juga melakukan penelitian berjudul “Impact of elective frozen vs. fresh embryo transfer strategies on cumulative live birth: Do deleterious effects still exist in normal & hyper responders?” di Turki dan

mendapatkan tingkat kelahiran hidup kumulatif lebih tinggi pada pasien yang menjalani FET.¹¹

Bertolak belakang dengan penelitian diatas, Maheshwari et al tahun 2022 dalam penelitian berjudul “Transfer of thawed frozen embryo versus fresh embryo to improve the healthy baby rate in women undergoing IVF: the E-Freeze RCT” menemukan jika efikasi, keamanan, dan biaya dipertimbangkan, FET tidak lebih baik daripada ET.¹² Insogna et al tahun 2020 dalam penelitiannya yang berjudul “Association of Fresh Embryo Transfers Compared With Cryopreserved-Thawed Embryo Transfers With Live Birth Rate Among Women Undergoing Assisted Reproduction Using Freshly Retrieved Donor Oocytes” juga menyatakan ET dibandingkan dengan *cryopreserved-thawed embryo transfers* menghasilkan tingkat kelahiran hidup 56,6% vs 44,0% dan perbedaan ini signifikan secara statistic.⁷

Hal berbeda juga ditemukan oleh Stormlund et al tahun 2020 dalam penelitiannya “Freeze-all versus fresh blastocyst transfer strategy during in vitro fertilisation in women with regular menstrual cycles: multicentre randomised controlled trial” yang menyatakan pada wanita dengan siklus menstruasi yang teratur, strategi *freeze-all* (FET) tidak menghasilkan angka kehamilan dan kelahiran hidup yang lebih tinggi daripada ET.² Bahkan dalam penelitian oleh Wong et al tahun 2021 yang berjudul “Transfer of fresh or frozen embryos: a randomised controlled trial” didapatkan kumulatif tingkat kehamilan yang sedang berjalan secara signifikan lebih rendah pada wanita yang dialokasikan ke strategi FET dibandingkan dengan wanita yang dialokasikan ke strategi konvensional (ET).¹

Hasil yang seimbang antara ET dan FET juga ditemukan dalam beberapa penelitian. Penelitian oleh Zaat et al tahun 2021 yang berjudul “Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction” menemukan tidak adanya perbedaan *outcome* antara pasien yang menjalani FET dan ET akan tetapi tingkat kejadian *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) ditemukan lebih rendah pada kelompok FET dalam penelitian tersebut.¹³ Hal ini serupa dengan temuan Shi et al dalam penelitian berjudul “Transfer of Fresh versus Frozen Embryos in Ovulatory Women” tahun 2018 bahwa tingkat kelahiran hidup tidak berbeda secara signifikan antara ET dan FET pada wanita ovulasi dengan infertilitas, tetapi FET menghasilkan risiko OHSS yang lebih rendah.¹⁴ Shetty et al tahun 2019 juga menyatakan dalam penelitiannya yang berjudul “Fresh versus frozen embryo transfer: a retrospective cohort study” tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik dalam tingkat kehamilan klinis biokimia, kehamilan yang sedang berlangsung dan tingkat keguguran antara kelompok ET dan FET yang sebanding.

8

Beberapa penelitian sudah mencari tahu mengenai hubungan estradiol dan progesteron terhadap gambaran endometrium pada pasien yang berhasil hamil dan tidak berhasil hamil dengan hasil yang bervariasi. Penelitian oleh Hou et al tahun 2019 di Rumah Sakit Xiangya China dengan judul “Value of endometrial echo pattern transformation after hCG trigger in predicting IVF pregnancy outcome: a prospective cohort study” dimana pola ekogenisitas tumbuh lebih cepat pada kelompok progesteron tinggi yang berefek pada angka kehamilan dan implantasi yang lebih rendah pada kadar $>1,5$ ng/ml saat ovulasi trigger.¹⁵

Zhang et al tahun 2018 di Rumah Sakit Zhengzhou juga mendapatkan dalam penelitian “Fresh versus frozen embryo transfer for fullterm singleton birth: a retrospective cohort study” dimana estradiol dapat membantu perkembangan endometrium pada wanita dengan endometrium tipis dalam *fresh cycle* yang berujung pada tingginya angka kehamilan pada endometrium yang lebih tebal.¹⁶

Penelitian Chen et al tahun 2015 di Rumah Sakit Sir Run Run Shaw yang berjudul “Differential expression of vascular endothelial growth factor angiogenic factors in different endometrial compartments in women who have an elevated progesterone level before oocyte retrieval, during in vitro fertilization–embryo transfer treatment” juga menemukan ekspresi VEGF-A, VEGF-C, dan PLGF lebih tinggi pada wanita dengan kadar progesteron tinggi sehingga vaskularisasi meningkat dengan *outcome* kehamilan yang lebih baik.¹⁷

Hasil berbeda ditemukan oleh Liao et al tahun 2021 di Rumah Sakit Tongji China dalam penelitian berjudul “Analysis of endometrial thickness patterns and pregnancy outcomes considering 12,991 fresh IVF cycles” dimana pada pasien dengan pola dan ketebalan endometrium yang berbeda, kadar progesteron tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan walaupun secara langsung progesterone ditemukan mempengaruhi hasil kehamilan.¹⁸ Penelitian oleh Babayev tahun 2020 di *Northwestern Fertility and Reproductive Medicine Unit* dengan judul “Baseline Endometrial Thickness or Endometrial Thickness Change in Response to Estradiol Is Not Predictive of Frozen Embryo Transfer Success in Medicated Cycles” juga menemukan tidak ada korelasi yang signifikan antara kadar estradiol dengan ketebalan endometrium dan tingkat kehamilan pada pasien IVF.¹⁹

Pada pasien infertilitas, program IVF merupakan solusi untuk hamil. Keberhasilan IVF salah satunya dipengaruhi oleh reseptivitas endometrium. Estradiol dan progesteron memiliki peran dalam perkembangan pola, ketebalan dan vaskularisasi endometrium namun hasil penelitian bervariasi. Selain itu angka ET dan FET juga berbeda-beda yang menunjukkan peran manipulasi hormon dalam reseptivitas endometrium masih kontroversial yang juga dibuktikan dengan hasil penelitian yang bervariasi. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan antara kadar hormon estradiol dan progesteron dengan ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan antara kadar hormon estradiol dan progesteron dengan ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.

1.3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini mempunyai tujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar hormon estradiol dan progesteron dengan ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.

1.3.1. Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien (usia, indeks massa tubuh, jenis infertilitas, lama infertilitas, profil hormon basal, AMH, AFC) yang menjalani fertilisasi in vitro.
2. Mengetahui kadar hormon estradiol, progesteron, dan rasio E2/P4 pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
3. Mengetahui ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
4. Menganalisis hubungan antara kadar hormon estradiol dengan ketebalan endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
5. Menganalisis hubungan antara kadar hormon estradiol dengan vaskularisasi endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
6. Menganalisis hubungan antara kadar hormon progesteron dengan pola endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
7. Menganalisis hubungan antara kadar hormon progesteron dengan vaskularisasi endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.
8. Menganalisis hubungan antara rasio E2/P4 dengan pola endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.

9. Menganalisis hubungan antara rasio E2/P4 dengan vaskularisasi endometrium pada saat pemberian trigger ovulasi pada pasien yang menjalani fertilisasi in vitro.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat membuktikan teori penelitian mengenai hubungan antara kadar hormon estradiol dan progesteron dengan ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium terhadap tingginya reseptivitas endometrium.

1.4.2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi peluang kehamilan pada IVF melalui kadar hormon estradiol dan progesteron dengan ketebalan, pola, dan vaskularisasi endometrium.

