

PERBEDAAN GAMBARAN OOSIT BERDASARKAN KELOMPOK USIA PADA PASIEN *IN VITRO FERTILIZATION* DI KLINIK BAYI TABUNG RSUP SANGLAH DENPASAR

Nyoman Damar Widya Dharma¹, I Nyoman Gede Budiana², I Gede Ngurah Harry Wijaya
Surya³

¹. Program Studi Pendidikan Dokter

^{2,3}. Bagaian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar

E-mail : damar_dharma77@yahoo.com

ABSTRAK

In vitro fertilization (IVF) atau kerap disebut sebagai program bayi tabung merupakan suatu prosedur dalam mengatasi masalah infertilitas pada pasangan suami-istri. Tingkat keberhasilan IVF terbilang beragam dan dapat dilihat dari gambaran oosit pasien. Salah satu faktor yang mempengaruhi gambaran oosit tersebut adalah usia pasien, khususnya pihak wanita. Terdapat tiga gambaran oosit secara umum, yaitu *intermediate* atau MII, fase *immature* atau MI serta fase *germinal vesicle* (GV) yang merupakan bentuk paling tidak matang. Pada kesempatan ini, penulis berkeinginan untuk mengetahui perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia yang kemudian dapat digunakan sebagai pertimbangan keberhasilan dari suatu prosedur IVF. Penelitian ini menggunakan desain deskriptif analitik dengan pengambilan data secara retrospektif dari rekam medis pasien dengan teknik *total sampling*. Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien IVF dan *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) RSUP Sanglah pada periode Juli 2015 hingga Januari 2016. Sampel dibagi menjadi empat kelompok usia, yaitu <35 tahun, 35-37 tahun, 38-40 tahun, dan >40 tahun. Dari seluruh sampel yang terkumpul, didapatkan sebanyak 710 gambaran oosit yang terdiri dari *intermediate* dan *immature*. Jumlah gambaran *intermediate* lebih banyak dibandingkan *immature* yaitu 63,9% dan 36,1% dari total keseluruhan jumlah oosit. Analisis perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia ini menggunakan metode *Chi-square*. Hasilnya adalah $p > 0,05$ yang berarti tidak adanya perbedaan antara gambaran oosit dengan kelompok usia.

Kata kunci : oosit, usia, IVF

ABSTRACT

In vitro fertilization or often referred to as the IVF program is a procedure in overcoming infertility problems in married couples. IVF progressing rapidly till today and still become interesting topics to research. The success rate of IVF is varies and really depending on multiple factors. One factor that influencing which phase that patient get when doing IVF is age. There are three phases of oocyte, intermediate or MII, immature or MI and germinal vesicle phase which is the most undeveloped version of oocyte. Which is why, the goal of this research is to prove whether there are differences between age and phase of oocyte in patient in RSUP Sanglah Denpasar. On this occasion, author wish to know the difference of factors that can be used as a consideration of the success rate of an IVF procedure. This research use analytical design and data retrospectively obtained from patient's medical record with total sampling technique. Population target of this research is every patient IVF and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) in RSUP Sanglah on period from July 2015 until January 2016. Sample divided into four age group which is less than 35 years, 35 until 37 years, 38 until 40 years and those older than 40 years. Total oocyte in this research is 710 oocyte, which is divided into intermediate and immature. The sum of intermediate oocyte is significantly higher compared to immature oocyte, 63.9% and 36.1% respectively. To analyze the difference between these age group this research using Chi-square method. The result is $p > 0.05$ which mean hypothesis null is accepted, which said there is no difference in oocyte phase between ages group.

Key words: oocyte, age, IVF

PENDAHULUAN

In vitro Fertilization (IVF) atau proses pembuahan diluar tubuh adalah prosedur yang dikembangkan untuk mengatasi masalah infertilitas atau ketidaksuburan yang bertujuan untuk menghasilkan kehamilan. IVF yang awalnya hanya merupakan penanganan untuk pasien infertil karena gangguan di tuba falopi ini sekarang telah dipandang sebagai perawatan pilihan untuk infertilitas karena faktor laki-laki, endometriosis, *ovary disfunction* yang resisten akan induksi ovulasi ataupun infertil yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Hingga saat ini telah tercatat lebih dari 5 juta bayi dilahirkan dengan IVF diseluruh dunia.¹ Konsep fertilisasi diluar tubuh ini berawal sejak tahun 1890, namun bayi pertama yang berhasil dilahirkan melalui tehnik ini baru muncul pada tahun 1978 di United Kingdom yang dikonsepsikan oleh Patrick Steptoe dan Robert Edwards.^{1,2}

Dalam memprediksi keberhasilan IVF, banyak hal yang dikaitkan dengan faktor yang meningkatkan ataupun menurunkan angka kehamilan atau angka keberhasilan IVF. Faktor yang dikaitkan dengan keberhasilan IVF adalah usia, keadaan ovarium, kadar FSH, jumlah sel telur, perkembangan embrio, status atau gambaran oosit saat pengambilan sampel, teknik transfer embrio, faktor imunitas, DNA sperma yang mengalami kerusakan, Indeks Massa Tubuh (IMT), serta oosit *intermediate* atau *immature*. Disebutkan bahwa wanita yang mengalami obesitas atau obesitas grade II memerlukan *follicle stimulating hormone* (FSH) lebih banyak daripada wanita yang memiliki IMT normal, walaupun tidak mempengaruhi perkembangan embrio secara langsung namun angka kehamilan pada wanita obesitas lebih rendah, yaitu 30,5% daripada wanita dengan IMT normal yang memiliki angka kehamilan 41,7%.³

Pentingnya mengetahui perbedaan gambaran oosit yang digunakan pada IVF adalah meningkatkan kemungkinan untuk mencapai pembuahan yang baik dan akan menghasilkan kehamilan yang diinginkan.⁴ Setelah pengambilan oosit dengan proses *ovum pick up* (OPU), oosit bisa dikategorikan menjadi *intermediate*, *immature*, *postmature* dan *atretic*. Pengelompokan tersebut dilakukan berdasarkan gambaran selular dari oosit. Sedangkan menurut fase perkembangannya, oosit dibedakan menjadi tiga yaitu fase *intermediate* atau MII, fase *immature* atau MI serta fase *germinal vesicle* (GV) yang merupakan bentuk paling tidak matang.⁵

Oosit yang *intermediate* atau oosit matang biasanya menunjukkan gambaran

morfologi kumulus yang mengembang dan adanya gambaran korona berbentuk "sunburst". Oosit yang belum matang atau *immature oocyte* memiliki gambaran kompleks kumulus korona yang padat. Pada *postmature oocyte* lapisan kumulus tampak renggang dan hanya terdapat sedikit korona. Apabila gambaran oosit tidak menunjukkan adanya perkembangan pada sel maka disebut oosit atretik.⁵

Pada kesempatan kali ini, peneliti melakukan studi mengenai perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia pada pasien *in vitro fertilization* (IVF) di klinik bayi tabung RSUP Sanglah Denpasar. Gambaran oosit tersebut akan dikelompokkan menjadi oosit *intermediate* dan oosit *immature*. Selanjutnya akan dilakukan analisis perbedaan kelompok usia tersebut dengan gambaran oosit yang ada.

METODE

Rancangan penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik yang mencari perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia pada pasien *in vitro fertilization* (IVF) di klinik Bayi Tabung RSUP Sanglah Denpasar. Data yang diperoleh adalah data sekunder yang diambil secara retrospektif yang berasal dari rekam medis Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah dengan menggunakan teknik *total sampling*. Sampel penelitian adalah semua pasien yang melakukan *in vitro fertilization* (IVF) maupun *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) dalam periode bulan Juli 2015 hingga Januari 2016 dan terdapat keterangan mengenai gambaran oosit pada rekam medis sampel. Apabila pasien berhenti di tengah program IVF dan ICSI atau pada rekam medis tidak tercantum data mengenai usia serta gambaran oosit, maka sampel akan dieksklusi.

Jumlah sampel minimal pada penelitian ini adalah sebanyak 97 sampel oosit untuk setiap tahunnya sehingga jumlah sampel oosit minimal dalam periode 6 tahun adalah 592 sampel. Variabel yang diteliti adalah usia dan gambaran oosit. Usia pada penelitian ini merupakan variabel bebas yang dikelompokkan menjadi 4 kategori yakni <35 tahun, 35-37 tahun, 38-40 tahun, dan >40 tahun, sedangkan gambaran oosit adalah variabel tergantung yang dapat diklasifikasikan menjadi 2 yakni *immature* (*Germinal Vesicle Breakdown*) atau MI yaitu gambaran oosit yang tidak mencapai pembelahan 8 sel dan *intermediate* (MII) yaitu gambaran oosit yang mencapai pembelahan 8 sel.

Peneliti menggunakan analisis univariat untuk melihat karakteristik sampel sehingga didapatkan jumlah persentase distribusi sampel dan analisis bivariat untuk

mengetahui perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia menggunakan metode *Chi-square*.

Penulis telah mengajukan permohonan layak etik ke bagian komisi Penelitian dan Pengembangan (LITBANG) Fakultas Kedokteran Universitas Udayana sebelum memulai penelitian. Setelah itu, penulis mengajukan permohonan izin penelitian ke pihak RSUP Sanglah Denpasar khususnya bagian Obstetri dan Ginekologi dan bagian Rekam Medis RSUP Sanglah Denpasar.

Berdasarkan seluruh populasi terjangkau yang diteliti, didapatkan 119 sampel yang telah memenuhi kriteria inklusi. Semua sampel dikategorikan menjadi 4 kelompok usia dan 2 jenis gambaran oosit. Rerata usia yang mengikuti program bayi tabung di RSUP Sanglah adalah 33 tahun. Usia pasien yang paling muda adalah 20 tahun sedangkan usia pasien yang paling tua adalah 49 tahun (Tabel 1).

HASIL

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Kelompok Usia Sampel

Kelompok Usia (Tahun)	Jumlah	Persentase (%)
<35	59	49,6
35-37	27	22,7
38-40	20	16,8
> 40	13	10,9
Total	119	100,0

Distribusi gambaran oosit dan kelompok usia diteliti menggunakan metode *cross tabulation* (Tabel 2). Terdapat sebanyak 710 sampel oosit yang diteliti berdasarkan kelompok usia.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Gambaran Oosit berdasarkan Kelompok Usia

Kelompok Usia (Tahun)	Gambaran Oosit (%)		Total (%)	Signifikansi
	<i>Intermediate</i> (%)	<i>Immature</i> (%)		
<35	252 (35,5)	152 (21,4)	404 (56,9)	
35-37	106 (14,9)	58 (8,2)	164 (23,1)	
38-40	56 (7,9)	31 (4,4)	87 (12,3)	
>40	40 (5,6)	15 (2,1)	55 (7,7)	
Total (%)	454 (63,9)	256 (36,1)	710 (100,0)	p = 0,510

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah Denpasar. Dalam rentang waktu 2010-2016, didapatkan sebanyak 129 pasien yang mengikuti program IVF, namun sebanyak 8 pasien dieksklusi karena tidak mencantumkan usia dan 2 pasien dieksklusi karena tidak terdapat data oosit, sehingga total sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah 119 pasien. Dari seluruh sampel yang digunakan didapatkan sebanyak 710 gambaran sel telur.

Pada penelitian ini, jumlah sampel oosit *intermediate* adalah sebanyak 454 sampel (63,9%) sedangkan jumlah sampel oosit *immature* adalah 256 sampel (36,1%). Variabel kelompok usia dibedakan menjadi empat antara lain usia <35 tahun, 35-37 tahun, 38-40 tahun, dan >40 tahun. Distribusi frekuensi usia pasien termuda adalah pasien berusia 20 tahun dan pasien paling tua 49 tahun. Pada uji normalitas Kolmogorov-Smirnov didapatkan nilai $p < 0,05$

yang berarti persebaran data pada penelitian ini tidak normal.

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 2, kelompok usia yang memiliki gambaran oosit *intermediate* dan *immature* paling banyak terdapat pada kelompok usia <35 tahun sedangkan pada kelompok usia >40 tahun jumlah kedua gambaran oosit tersebut terdistribusi paling sedikit.

Untuk mencari perbedaan gambaran oosit *intermediate* dan *immature* pada kelompok usia, peneliti menggunakan metode *chi-square*. Didapatkan hasil signifikansi atau probabilitas $> 0,05$ pada setiap kelompok usia yang berarti tidak terdapat perbedaan gambaran oosit berdasarkan kelompok usia.

Karakteristik data sampel pada penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan kemiripan dalam pembagian kelompok usia, seperti pada penelitian di Korea, kelompok usia dibagi menjadi 4 kelompok, yakni kelompok usia dibawah 30 tahun dengan jumlah 36

sampel, kelompok usia 31 sampai 35 tahun dengan jumlah 83 sampel, kelompok usia 36 sampai 40 tahun dengan jumlah 57 sampel dan kelompok usia diatas 41 tahun dengan jumlah 19 sampel.⁶ Hasil yang penelitian ini menunjukkan total oosit yang didapatkan baik itu oosit *intermediate* maupun *immature* secara signifikan lebih sedikit pada kelompok usia diatas 41 tahun, tetapi persentase rerata dari oosit *immature* lebih tinggi pada kelompok usia ini.⁶

Pada penelitian yang dilakukan oleh Lee, didapatkan hasil angka oosit *immature* lebih banyak berada pada kelompok usia lebih dari 40 tahun. Tetapi, angka oosit *immature* yang relatif tinggi didapatkan pada wanita usia dibawah 30 tahun dengan alasan yang belum jelas.⁶ Penelitian tersebut juga menjelaskan bahwa angka oosit *immature* pada wanita usia dibawah 35 tahun berada pada distribusi frekuensi tinggi karena hubungannya dalam penggunaan *gonadotropin hormone* (GnRH) antagonis dan *human chorionic gonadotropin* (hCG) urin sebagai agen pemicu.⁷

Berdasarkan penelitian di *University Hospitals of Cleveland*, dari total 117 oosit yang diteliti, 44 oosit berasal dari kelompok usia dibawah 35 tahun dan 73 oosit dari kelompok usia 35 tahun ke atas, dijelaskan bahwa kematangan oosit dari oosit *immature* menuju oosit *intermediate* kecil hubungannya dengan kelompok usia namun lebih berhubungan dengan sumber diambilnya oosit, apakah melalui jaringan ovarium atau dengan aspirasi langsung.⁸

Dalam menjalankan program IVF/ICSI diperlukan sel telur yang matang dan berkualitas baik untuk dilakukan pembuahan. Namun, tidak semua sel telur yang diambil melalui proses OPU merupakan sel telur yang *intermediate* dan dapat langsung digunakan dalam tahap pembuahan. Sel telur yang tidak matang atau oosit *immature* adalah oosit yang pada saat OPU ada pada tahap profase I atau metafase I. Salah satu faktor yang mempengaruhi kualitas oosit pada saat OPU adalah usia. Penelitian yang dilakukan Moore, oosit *immature* dalam jumlah yang tinggi dihubungkan dengan wanita berusia muda, atau dibawah 35 tahun. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa faktor oosit yang mendasari berhentinya pematangan oosit adalah hal yang berbeda dengan faktor oosit yang mendasari infertilitas karena faktor usia.⁹

Potensi perkembangan oosit dari wanita berusia lanjut menurun pada proses *in vitro* dengan gambaran yang sama pada proses *in vivo*. Fragmentasi DNA di oosit dan hubungannya dengan apoptosis adalah salah

satu penyebab kualitas oosit yang buruk dan rendahnya kesuburan pada wanita usia lanjut. Pada oosit antigen dicurigai sebagai pemediasi terjadinya apoptosis.¹⁰

SIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak adanya perbedaan pada gambaran oosit pasien IVF berdasarkan kelompok usia karena nilai signifikansi yang lebih besar dari 0,05. Dalam persebaran sampel yang diujikan terdapat ketimpangan kuantitas pada kelompok usia yang telah dibagi. Sampel yang didapatkan dari kelompok usia dibawah 35 tahun jauh lebih banyak daripada kelompok usia lainnya yang bisa menyebabkan ketimpangan pada distribusi sampel.

Keterbatasan penelitian ini adalah kurangnya data yang tercantum pada rekam medis dan tidak seragamnya pendataan yang tercantum pada rekam medis serta terjadi perubahan cara pengisian rekam medis dari tahun ke tahun. Faktor perancu yaitu penyebab infertilitas atau penyakit infertilitas yang diderita pasien tidak tercantum di rekam medis yang merupakan komponen penting untuk mengkatagorikan sampel yang didapatkan pada penelitian ini.

SARAN

Dalam rangka penyempurnaan untuk penelitian-penelitian selanjutnya, penulis menyarankan agar dilakukan perbaikan dalam cara pengisian rekam medis agar data pasien dapat tersimpan dengan lengkap dan benar, serta penyeragaman cara penulisan rekam medis guna mempermudah penggunaan data sekunder sebagai bahan penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anderson, A. N., H. Witjes, K. Gordon dan B. Mannaerts. *Predictive factors of ovarian response and clinical outcome after IVF/ICSI following a rFSH/GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive pre-treatment*. Netherlands. 2011; 1-11
2. Broekmans, F. J., dkk. *A systematic review of test predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Europe : ESHRE. 2006; 658-718
3. Sunkara, S. K., Vivian Rittenberg, Nick Raine-Fenning, Siladitya Bhattacharya, Javier Zamora dan Arri Coomarasamy. *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles*. UK : ESHRE. 2010; 1-7
4. Manuaba, I. B. G. *Aspek-aspek Etik Dalam Profesi Obstetri dan Ginekologi*. Manuaba I.B.G. *Kapita Selekta Penatalaksanaan Rutin Obstetri Ginekologi*

- dan KB. Indonesia : ECG. 2001; Bagian F: 122-130
5. Ekart, ., K. McNatty, J.Hutton dan J.Pitman. *Ranking and selection of MII oocytes in human ICSI cycles using gene expression levels from associated cumulus cells*. New Zealand : ESHRE. 2013; 2930-2942
 6. Lee, H., Jee, B., Suh, C., Kim, S. and Moon, S. *Oocyte maturity in relation to woman's age in in vitro fertilization cycles stimulated by single regimen*. *Yonsei Medical Journal*. 2012; 53(1): 181
 7. Huddleston, H., Jackson, K., Doyle, J. dan Racowsky, C. *hMG increases the yield of intermediate oocytes and excellent-quality embryos in patients with a previous cycle having a high incidence of oocyte immaturity*. *Fertility and Sterility*. 2009; 92(3): 946-949
 8. Volarcik, K. dkk. "The Meiotic Competence Of In-Vitro Matured Human Oocytes Is Influenced By Donor Age: Evidence That Folliculogenesis Is Compromised In The Reproductively Aged Ovary". *Human Reproduction* 13.1. 1998; 154-160
 9. Moore, A., Arny, M., Lynch, K. and Grow, D. *Oocyte maturation arrest more common in younger patients undergoing IVF/ICSI*. *Fertility and Sterility*. 2007; (88): S271
 10. Wu, J., Zhang, L. and Wang, X. *Maturation and apoptosis of human oocytes in vitro are age-related*. *Fertility and Sterility*. 2000; 74(6): 1137-1