

KUALITAS OOSIT, EMBRIO, DAN KEHAMILAN PASIEN ENDOMETRIOSIS STADIUM III-IV DAN PASIEN DENGAN INFERTILITAS TUBA FALOPI YANG MENGIKUTI PROGRAM BAYI TABUNG DI RUMAH SAKIT BROS TAHUN 2015-2019

Tjokorda Istri Putri Adhyasari Wulandari¹, I Nyoman Bayu Mahendra², IB Fajar Manuaba², IB Putra Adnyana², Jaqueline Sudiman²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Bali
cokordaputri@gmail.com

ABSTRAK

Endometriosis adalah kondisi dimana terdapat kelenjar endometrium dan lesi seperti stroma di luar kavum uteri. Endometriosis dapat menimbulkan infertilitas serta mempengaruhi kualitas oosit, embrio, dan kehamilan pada saat menjalani program bayi tabung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kualitas oosit, embrio dan kehamilan antara pasien endometriosis stadium III-IV (sedang-berat) dengan pasien dengan Infertilitas Tuba Falopi (ITF) saat menjalani program bayi tabung. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain kasus-kontrol. Subjek penelitian yaitu 64 sampel kelompok penderita endometriosis stadium III-IV sebagai kelompok kasus dan 100 sampel kelompok ITF sebagai kelompok kontrol. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*. Data penelitian diperoleh dari data hasil laboratorium klinik Royal IVF Bali Royal Hospital (BROS). Hasil penelitian menunjukkan adanya perbedaan signifikan pada kualitas hormon, yaitu hormon basal *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) ($5,76 \pm 2,5$ berbanding $5,68 \pm 1,7$; $p < 0,05$) dan kadar estradiol akhir ($1798,00 \pm 760,71$ berbanding $2195,00 \pm 1512,9$; $p < 0,05$). Perbedaan yang signifikan ditemukan pada kualitas oosit, yaitu pada parameter jumlah folikel ($p = 0,02$), dan jumlah oosit yang matang ($p = 0,04$). Perbedaan signifikan didapatkan pada kualitas embrio yaitu embrio *grade 1* pada hari ke-3 ($p = 0,04$). Tidak ditemukan adanya perbedaan dalam hal kualitas kehamilan. Penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan kualitas hormonal, oosit, dan embrio antara kelompok endometriosis stadium III-IV dan kelompok ITF yang menjalani program bayi tabung, akan tetapi kualitas kehamilan pada kedua kelompok tidak berbeda signifikan. Penelitian *cohort* prospektif dengan data primer selanjutnya diperlukan untuk mengurangi bias informasi maupun bias seleksi kelompok.

Kata kunci: Endometriosis stadium III-IV, kualitas oosit, kualitas embrio, kualitas kehamilan, Infertilitas Tuba Falopi (ITF)

ABSTRACT

Endometriosis is defined as the presence of endometrium and lesions such as the stroma outside the uterine cavity. Endometriosis can cause infertility and affect the quality of oocytes, embryos, and pregnancy during In Vitro Fertilization (IVF) program. This study aimed to determine the difference in quality of oocytes, embryos, and pregnancy between patients with stage III-IV endometriosis and patients with Fallopian Tubal Infertility (FTI) while undergoing IVF. This study was an analytic observational study with case-control design. This study involved 64 patients with endometriosis stage III-IV as case group and 100 FTI patients as control group. Sampling was taken by purposive sampling technique. Data were obtained from Royal IVF

clinical laboratory results at Bali Royal Hospital (BROS). Results of this study found that there were significant differences in FSH basal hormone ($5,76 \pm 2,5$ vs $5,68 \pm 1,7$; $p < 0,05$) and final estradiol levels ($1798,00 \pm 760,71$ vs $2195,00 \pm 1512,9$; $p < 0,05$). There were significant differences in oocyte quality in terms of number of follicles ($p = 0,02$) and number of mature oocytes ($p = 0,04$). There was a significant difference in the quality of the embryo in embryo grade 1 on the 3rd day ($p = 0,04$). There were no differences regarding the pregnancy rate. This study concludes that there are differences in hormonal, oocyte and embryo quality between patients with endometriosis stage III-IV and FTI who underwent IVF, but the pregnancy rate does not differ significantly. Prospective cohort studies with primary data are needed to reduce information bias and group selection bias.

Keywords: Endometriosis stage III-IV, oocyte quality, embryo quality, pregnancy quality, Fallopian Tubal Infertility (FTI)

PENDAHULUAN

Kegagalan fungsi reproduksi manusia adalah masalah yang sangat penting. Wanita saat ini lebih banyak memutuskan untuk menunda kehamilan, sehingga dengan umur yang semakin meningkat mereka memiliki kemungkinan kecil untuk melakukan fertilisasi secara alami dan sulit mengalami kehamilan.¹ Endometriosis merupakan salah satu penyakit yang dapat menyebabkan terjadinya infertilitas terutama derajat sedang dan berat. Endometriosis adalah kondisi dimana terdapat kelenjar endometrium dan stroma pada lokasi di luar endometrium. Kelainan ini terjadi pada 10% wanita masa reproduktif dan hampir pada setengah jumlah wanita dengan keluhan infertilitas. Gejala utama dari penyakit ini adalah nyeri di bagian pelvis, dismenorea dan dispareunia.²

Stadium endometriosis menurut klasifikasi dari *American Fertility Society* (AFS) dinilai berdasarkan pada tipe, lokasi, diameter dan kedalaman invasi serta penyebaran dan perlekatannya. Derajat klasifikasinya terdiri dari 4 stadium yaitu stadium I (minimal) dengan nilai 1-4, stadium II (derajat ringan) dengan nilai 5-15, stadium III (derajat sedang) dengan nilai 16-40, dan stadium IV (derajat berat) dengan nilai lebih dari 40.

Endometriosis memberikan dampak yang negatif terhadap kualitas oosit. Endometriosis mempengaruhi proses folikulogenesis proses ovulasi dan perubahan fungsi luteal yang dapat menurunkan kualitas oosit dan dapat menyebabkan infertilitas.^{3,4} Kualitas oosit yang baik adalah oosit yang mampu melakukan fertilisasi. Penderita endometriosis dengan derajat yang lebih berat cenderung mengalami penurunan fertilisasi jika dibandingkan dengan penderita endometriosis derajat ringan ataupun wanita infertil akibat faktor lain.⁵

Pilihan terbaik untuk mengatasi infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis

adalah dengan melakukan *Assisted Reproductive Technologies* (ART). ART adalah suatu teknologi yang digunakan untuk membantu wanita dan pria untuk mempunyai keturunan. Salah satu teknik ART adalah ICSI (intracytoplasmic sperm injection) dimana sel telur dan sperma disatukan di luar tubuh wanita. Kualitas oosit dan perkembangan embrio merupakan kunci keberhasilan dalam program ART.⁶ Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat kualitas oosit, embrio dan tingkat kehamilan pada pasien endometriosis stadium III-IV (sedang-berat) yang menjalani program bayi tabung.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain kasus-kontrol (*case-control study*) untuk mengetahui perbedaan kualitas oosit, embrio dan kehamilan antara pasien endometriosis stadium III-IV (sedang-berat) dibandingkan dengan pasien yang mengalami infertilitas disebabkan gangguan anatomis seperti infertilitas tuba falopi. Sampel kelompok kasus penelitian adalah wanita yang terdiagnosis endometriosis stadium III-IV yang mengikuti program bayi tabung di klinik Royal IVF Bali Royal Hospital (BROS) dalam kurun waktu tahun 2015-2019. Sampel kelompok kontrol adalah wanita dengan infertilitas tuba falopi yang mengikuti program bayi tabung di klinik Royal IVF Rumah Sakit BROS dalam kurun waktu tahun 2015-2019. Pengumpulan data dilakukan pada Februari 2018 sampai dengan September 2019.

Data diperoleh dari hasil pemeriksaan laboratorium klinik Royal IVF di Rumah Sakit BROS Renon Denpasar pada tahun 2015-2019. Data dikelompokkan menjadi dua yaitu populasi kasus dan populasi kontrol berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi penelitian untuk memperoleh data sampel kasus dan sampel

kontrol. Data yang diperoleh diolah menggunakan program SPSS (*Statistical Package for the Social Science*). Data dianalisis untuk menentukan perbandingan antara kualitas oosit, embrio dan kehamilan sampel kasus terhadap kontrol dan untuk mengetahui hubungan antara kualitas oosit, embrio, dan kehamilan terhadap penderita endometriosis stadium III-IV. Hasil analisis data kemudian disajikan dalam bentuk tabel. $P < 0,05$ menunjukkan terdapatnya perbedaan signifikan antara grup endometriosis dan grup kontrol.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar, Bali dengan kelaikan etik nomor 2019.01.1.0133.

HASIL

Subjek terdiri atas 64 (39,1%) penderita endometriosis stadium III-IV dan 100 (60,9%) penderita Infertilitas Tuba Falopi (ITF). Usia pasien memiliki rentangan dari 22 tahun hingga 38 tahun dengan rerata usia total adalah $31,05 \pm 3,6$ tahun. Rerata usia yang lebih rendah ditemukan pada kelompok ITF yaitu $30,62 \pm 3,9$ tahun, sedangkan pada kelompok endometriosis stadium III-IV rerata usianya adalah $31,93 \pm 2,8$ tahun. Indeks Massa Tubuh (IMT) responden memiliki rentangan dari $16,40 \text{ kg/m}^2$ hingga $29,70 \text{ kg/m}^2$ dengan rerata IMT $23,14 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ pada pasien endometriosis dan $24,82 \pm 2,2$ pada pasien ITF. Jumlah siklus 1 kali mendominasi pada kedua kelompok subjek, dimana pada kelompok endometriosis stadium III-IV 81,2% memiliki jumlah siklus 1 kali dan hanya 18,8% yang memiliki siklus lebih dari satu kali, sedangkan pada kelompok ITF, 77% subjek memiliki jumlah siklus 1 kali dan 23% sisanya memiliki jumlah siklus lebih dari 1 kali. Mayoritas sampel menderita infertilitas primer, yaitu sebesar 73,4% pada kelompok endometriosis dan sebesar 73% pada kelompok ITF. Durasi infertilitas yang dialami subjek bervariasi dari 1 tahun hingga 16 tahun, dengan rerata total $4,99 \pm 2,8$ tahun. Rerata durasi infertilitas pada kelompok endometriosis stadium III-IV adalah lebih lama yaitu $5,09 \pm 2,5$ tahun dibandingkan dengan kelompok ITF yaitu $4,93 \pm 2,9$ tahun. Karakteristik sampel penelitian tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Endometriosis Stadium III-IV	Infertilitas Tuba Falopi
Jumlah Sampel [n (%)]	64 (39,1)	100 (60,9)

Usia [tahun (rerata±SD)]	$31,93 \pm 2,8$	$30,62 \pm 3,9$
Indeks Masa Tubuh (kg/m^2)	$23,14 \pm 2,2$	$24,82 \pm 2,2$
Jumlah siklus		
1 [n (%)]	52 (81,2)	77 (77,0)
>1 [n (%)]	12 (18,8)	23 (23,0)
Jenis infertilitas		
Primer [n (%)]	47 (73,4)	73 (73,0)
Sekunder [n (%)]	17 (26,6)	27 (27,0)
Durasi infertilitas [tahun (rerata±SD)]	$5,09 \pm 2,5$	$4,93 \pm 2,9$

Uji normalitas distribusi data menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov* dilakukan sebelum analisis perbedaan hasil kualitas hormon antar kelompok. Uji normalitas menemukan bahwa hanya kadar *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) basal yang memiliki distribusi data normal ($p=0,200$), sehingga dapat dilakukan uji *independent sample t-test* terhadap variabel tersebut untuk membandingkan rerata variabel. Variabel lain memiliki distribusi data yang tidak normal ($p < 0,05$) sehingga dilakukan uji *Mann-whitney* untuk melihat perbedaan median antar kelompok. Rerata hormon ditemukan lebih rendah pada penderita infertilitas tuba falopi dibandingkan dengan endometriosis stadium III-IV, kecuali pada hormon prolaktin. Terdapat perbedaan signifikan antara kadar hormon FSH basal antara kedua kelompok ($5,76 \pm 2,5$ vs $5,68 \pm 1,7$; $p < 0,05$). Ditemukan juga adanya perbedaan signifikan antara rerata kadar estradiol akhir pada kelompok endometriosis dibandingkan dengan ITF, dimana kadar estradiol akhir pada ITF lebih tinggi dibandingkan endometriosis ($1798,00 \pm 760,71$ vs $2195,00 \pm 1512,9$; $p < 0,05$). Kualitas hormonal tertera pada Tabel 2.

Tabel 2. Kualitas Hormonal

	Endometriosis Stadium III-IV [Rerata ± SB]	Infertilitas Tuba Falopi [Rerata ± SB]	Nilai p
Hormon basal			
FSH (mUI/mL)	$5,76 \pm 2,5$	$5,68 \pm 1,7$	0,040*
LH (mUI/mL)	$3,08 \pm 1,16$	$2,98 \pm 1,4$	0,490
Prolaktin (ng/mL)	$20,88 \pm 10,0$	$22,71 \pm 12,7$	0,743
Estradiol (pg/mL)	$36,22 \pm 12,1$	$34,42 \pm 9,9$	0,323
Dosis total	$1873,76 \pm 548,54$	$1740,61 \pm 528,5$	0,060
FSH (UI)	$174,41 \pm 366,2$	$154,97 \pm 299,3$	0,976
LH (UI)	$7,91 \pm 0,9$	$7,81 \pm 1,0$	0,427

stimulasi			
Kadar estradiol akhir (pg/mL)	1798,00 ±760,71	2195,00 ±1512,9	0,019*

*nilai p bermakna <0,05

Perbedaan yang signifikan juga ditemukan pada jumlah folikel dan jumlah oosit yang matang antara kelompok endometriosis stadium III-IV dan ITF. Rerata jumlah folikel pada kelompok ITF adalah $15,88 \pm 6,9$ dan rerata jumlah oosit yang matang adalah $7,26 \pm 3,6$. Kedua angka tersebut lebih tinggi dibandingkan angka pada kelompok endometriosis stadium III-IV yaitu $13,32 \pm 6,9$ dan $5,98 \pm 3,3$ secara berturut-turut. Tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan pada jumlah oosit diperoleh dan jumlah oosit yang terbuahi, meskipun rerata kelompok ITF cenderung lebih tinggi dibandingkan kelompok endometriosis stadium III-IV. Kualitas oosit tertera pada Tabel 3.

Tabel 3. Kualitas Oosit

	Endometriosis Stadium III-IV [Rerata ± SB]	Infertilitas Tuba Falopi [Rerata ± SB]	Nilai p
Jumlah folikel	$13,32 \pm 6,9$	$15,88 \pm 6,9$	0,028*
Jumlah oosit diperoleh	$7,69 \pm 3,4$	$9,00 \pm 4,3$	0,124
Jumlah oosit yang matang	$5,98 \pm 3,3$	$7,26 \pm 3,6$	0,042*
Jumlah oosit yang terbuahi	$4,8 \pm 2,9$	$5,67 \pm 2,9$	0,064

*nilai p bermakna <0,05

Kualitas embrio yang dihasilkan pada IVF dilihat pada hari ke 2 setelah stimulasi, hari ke 3 dan jumlah embrio yang berhasil di transfer. Perbedaan signifikan hanya ditemukan pada jumlah embrio *grade* 1 pada hari ke 3. Rerata jumlah embrio *grade* 1 pada kelompok ITF pada hari ke 3 adalah sebesar $3,39 \pm 2,5$ sedangkan pada kelompok endometriosis adalah $2,47 \pm 1,9$. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada hari dan *grade* lainnya antara kelompok infertilitas tuba dan endometriosis stadium III-IV ($p > 0,05$), meskipun rerata pada kelompok infertilitas tuba secara umum cenderung lebih tinggi dibandingkan kelompok endometriosis stadium III-IV. Kualitas embrio tertera pada Tabel 4.

Tabel 4. Kualitas Embrio

	Endometriosis Stadium III-IV [Rerata ± SB]	Infertilitas Tuba Falopi [Rerata ± SB]	Nilai p
Jumlah embrio hari ke-2			
<i>Grade</i> 1	$3,48 \pm 2,5$	$4,03 \pm 2,8$	0,272
<i>Grade</i> 2	$0,88 \pm 0,9$	$1,39 \pm 1,5$	0,121
<i>Grade</i> 3	$0,14 \pm 0,4$	$0,21 \pm 0,6$	0,443
Jumlah embrio hari ke-3			
<i>Grade</i> 1	$2,47 \pm 1,9$	$3,39 \pm 2,5$	0,042*
<i>Grade</i> 2	$1,60 \pm 2,1$	$1,41 \pm 1,4$	0,942
<i>Grade</i> 3	$0,23 \pm 0,8$	$0,39 \pm 0,7$	0,077
Jumlah embrio di transfer			
<i>Grade</i> 1	$1,81 \pm 1,1$	$2,04 \pm 0,8$	0,060
<i>Grade</i> 2	$0,48 \pm 0,6$	$0,38 \pm 0,6$	0,270
<i>Grade</i> 3	$0,00 \pm 0,0$	$0,00 \pm 0,0$	-

*nilai p bermakna <0,05

Parameter hasil lainnya yang diteliti pada studi ini adalah kualitas kehamilan yang dinilai dengan ketebalan endometrium dan tingkat kehamilan kimiawi yang dinilai dengan uji kehamilan. Perbedaan antar kelompok diuji menggunakan uji *chi-square*. Sebesar 98% subjek pada kelompok infertilitas tuba memiliki ketebalan endometrium yang normal dan hanya 2% yang memiliki ketebalan endometrium abnormal. Seluruh sampel kelompok endometriosis stadium III-IV memiliki ketebalan endometrium yang normal. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut. Persentase subjek yang hamil pada kelompok endometriosis stadium III-IV adalah 40,6%, sedangkan yang tidak hamil adalah 59,4%. Persentase subjek yang hamil pada kelompok infertilitas tuba adalah 45%, sedangkan yang tidak hamil adalah 55%. Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok tersebut. Kualitas kehamilan tertera pada Tabel 5.

Tabel 5.Kualitas Kehamilan

	Endometriosis Stadium III-IV	Infertilitas Tuba Falopi	Nilai p
Ketebalan endometrium			
Normal [n (%)]	64 (100)	98 (98)	0,535
Tidak normal [n(%)]	0 (0,0)	2 (2)	
Tingkat kehamilan kimiawi			
Positif [n (%)]	26 (40,6)	45 (45)	0,563
Negatif [n (%)]	38 (59,4)	55 (55)	

PEMBAHASAN

Usia pasien memiliki rentangan dari 22 tahun hingga 38 tahun dengan rerata usia total adalah $31,05 \pm 3,6$ tahun. Rerata usia yang lebih rendah ditemukan pada kelompok infertilitas tuba falopi yaitu $30,62 \pm 3,9$ tahun, sedangkan pada kelompok endometriosis stadium III-IV rerata usianya adalah $31,93 \pm 2,8$ tahun. Hasil ini hampir serupa dengan studi yang dilakukan di pusat IVF India, dimana rerata usia pada pasien endometriosis sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan infertilitas tuba ($32,7 \pm 3,5$ vs $31,9 \pm 3,7$; $p=0,016$).⁷Rerata usia dalam studi ini sedikit lebih rendah dibandingkan dengan studi yang dilakukan di Universitas Yale Amerika Serikat dimana rerata usia kelompok endometriosis adalah $34,3 \pm 3,8$ tahun sedangkan pada infertilitas faktor tuba adalah $34,6 \pm 4,6$ tahun.⁸

Indeks massa tubuh responden memiliki rentangan dari $16,40 \text{ kg/m}^2$ hingga $29,70 \text{ kg/m}^2$ dengan rerata IMT pasien endometriosis stadium III-IV adalah $23,14 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$. Hasil pada studi ini hampir serupa dengan studi yang dilakukan sebelumnya, dimana ditemukan rerata IMT pada subjek dengan endometriosis adalah $24,3 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$ sedangkan pada kelainan tuba ditemukan sebesar $25,1 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$.⁷Hasil tersebut sejalan dengan studi yang dilakukan di Amerika Serikat, dimana IMT pada pasien dengan infertilitas tuba lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok endometriosis ($26,1 \pm 6,1 \text{ kg/m}^2$ vs $24,1 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$; $p=0,055$).⁸

Sebesar 73,4% subjek pada kelompok endometriosis dan sebesar 73% subjek pada kelompok infertilitas tuba ditemukan mengalami infertilitas primer. Studi terdahulu juga menunjukkan dominasi infertilitas primer pada kedua subjek dimana persentase infertilitas primer berada diatas angka 50%.⁹

Durasi infertilitas yang dialami subjek bervariasi dari 1 tahun hingga 16 tahun, dengan rerata total $4,99 \pm 2,8$ tahun. Rerata durasi infertilitas pada kelompok endometriosis *grade* III-IV adalah lebih lama yaitu $5,09 \pm 2,5$ tahun dibandingkan dengan pada kelompok infertilitas tuba yaitu $4,93 \pm 2,9$ tahun. Durasi infertilitas yang didapatkan hampir serupa dengan studi yang dilakukan di tahun 2006 dimana ditemukan rerata durasi infertilitas pada kelompok endometriosis adalah $4,2 \pm 0,3$ tahun, sedangkan pada kelompok infertilitas tuba rerata lama infertilitas adalah $5,0 \pm 0,3$ tahun.⁹

Perbedaan signifikan ditemukan pada kadar FSH basal dan kadar estradiol antara kelompok endometriosis stadium III-IV dan ITF dengan kecenderungan nilai FSH basal yang lebih rendah dan estradiol akhir yang lebih tinggi pada kelompok infertilitas tuba. Studi sebelumnya menunjukkan hasil serupa dimana kadar serum FSH basal pada kelompok endometriosis ditemukan sebesar $6,2 \pm 0,2$ IU sedangkan pada kelompok infertilitas tuba adalah $6,5 \pm 0,3$ IU. Kadar serum basal lainnya seperti LH dan estradiol juga menunjukkan kecenderungan yang sama dengan studi ini, dimana kelompok endometriosis memiliki nilai yang lebih tinggi dibandingkan dengan infertilitas basal.⁹ Studi yang dilakukan di Kanada menemukan adanya perbedaan yang signifikan antara kadar estradiol akhir pada kelompok endometriosis secara keseluruhan yang lebih rendah dibandingkan dengan infertilitas tuba ($9986 \pm 6710 \text{ pg/ml}$ vs $12220 \pm 9414 \text{ pg/ml}$; $p=0,01$), akan tetapi perbedaan signifikan tidak ditemukan pada kelompok endometriosis derajat ringan (I-II) dan derajat berat (III-IV) dimana pada kelompok endometriosis derajat ringan jumlah estradiol akhir adalah $9998 \pm 5965 \text{ pg/ml}$ dan pada endometriosis derajat berat sedikit lebih rendah yaitu $9968 \pm 6710 \text{ pg/ml}$ dengan nilai kemaknaan lebih dari 0,05.¹⁰Jumlah estradiol akhir yang lebih rendah dalam studi ini dapat dijelaskan karena adanya sel granulosa yang mengalami perubahan siklus, dan disregulasi jalur molekular yang menyebabkan penurunan ekspresi aromatase p450 pada pasien endometriosis, dimana aromatase p450 merupakan enzim kunci dalam produksi estrogen dan mempengaruhi produksi 17β estradiol yang nantinya juga akan berdampak pada penurunan perkembangan folikel dan jumlah oosit yang dapat mencapai kematangan metafase II.⁵

Hasil penelitian ini menemukan jumlah folikel dan jumlah oosit matang yang lebih tinggi secara signifikan pada kelompok infertilitas tuba

falopi dibandingkan dengan endometriosis stadium III-IV. Studi pada tahun 1988 mendapatkan bahwa jumlah oosit per siklus pada kelompok infertilitas non-endometriosis dan endometriosis derajat I-II secara signifikan lebih banyak dibandingkan dengan penderita endometriosis derajat III-IV.¹¹ Hasil ini masih konsisten hingga saat ini, dimana bukan hanya kondisi endometriosis yang menghasilkan jumlah oosit matur lebih sedikit daripada infertilitas tuba, akan tetapi endometriosis derajat III-IV secara signifikan memberikan jumlah oosit matang yang lebih sedikit dibandingkan dengan endometriosis derajat I-II ($10,1 \pm 0,9$ vs $11 \pm 0,7$; $p < 0,05$).⁹ Studi lain juga menunjukkan adanya perbedaan jumlah folikel pada kelompok endometriosis dan infertilitas tuba, dimana pada kelompok endometriosis rerata jumlah folikel dengan diameter diatas 15 mm adalah $9,6 \pm 5,3$ sedangkan pada infertilitas tuba adalah $10,4 \pm 4,8$ dengan nilai signifikansi bermakna 0,030.⁸ Studi lebih baru yang dilakukan 8 tahun setelahnya juga menunjukkan hasil konsisten dimana endometriosis derajat III-IV secara signifikan lebih rendah dalam hal jumlah oosit dibandingkan dengan endometriosis derajat I-II ($11,9 \pm 9,3$ vs $13,3 \pm 8,1$; $p = 0,046$).¹⁰ Penurunan jumlah oosit yang matang diperkirakan disebabkan oleh adanya stress oksidasi yang disebabkan oleh kondisi endometriosis. Beberapa literatur sebelumnya menemukan adanya polimorfisme spesifik pada *Brain-derived Neurotrophic Factor* (BDNF) yang memiliki fungsi dalam memproteksi dari stres oksidasi. Selain itu ditemukan juga adanya peningkatan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* pada sel folikel sebagai indikasi adanya kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) akibat stres oksidasi pada pasien endometriosis. Stres oksidasi diketahui dapat menyebabkan abnormalitas mitosis dan ketidakstabilan kromosom yang menyebabkan penurunan kualitas dan jumlah oosit.⁵

Selain jumlah oosit, penelitian juga menemukan adanya perbedaan signifikan pada morfologi oosit pada kelompok endometriosis dibandingkan dengan infertilitas tuba, dimana ditemukan oosit matang yang memiliki defek intra sitoplasmik seperti adanya peningkatan *perivitelline space*, *perivitelline debris*, dan adanya fragmentasi badan polar I yang dapat merusak perkembangan kompetensi oosit. Adanya kelainan ini juga terbukti secara signifikan menurunkan kemungkinan sel telur terfertilisasi.^{12,13} Penelitian menemukan bahwa pada pasien endometriosis terdapat penurunan jumlah mitokondria secara signifikan pada sel telur, dimana pada oosit kelompok endometriosis

rerata jumlah mitokondria adalah $50,71 \pm 28,6$ sedangkan pada kelompok kontrol rerata jumlahnya adalah $84,65 \pm 39,9$; $p < 0,005$. Jumlah mitokondria yang lebih rendah pada oosit pasien endometriosis diduga memberikan efek terhadap maturasi oosit, segregasi kromosom, dan perkembangan embrio kualitas tinggi. Penurunan jumlah mitokondria juga diketahui dapat mengurangi kemampuan fertilisasi sel telur manusia.¹³

Penelitian ini menemukan adanya kecenderungan rerata jumlah embrio yang lebih tinggi pada kelompok infertilitas tuba dibandingkan dengan endometriosis *grade* III-IV, walaupun perbedaan yang signifikan secara statistik hanya ditemukan pada embrio *grade* 1 hari ke 3. Hasil ini konsisten dengan studi yang dilakukan pada tahun 2010-2014, dimana ditemukan embrio kualitas tinggi (*grade* 1) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok endometriosis dengan rerata jumlah embrio *grade* 1 pada kelompok endometriosis adalah $5,8 \pm 0,4$ sedangkan pada kelompok kontrol adalah $5,3 \pm 0,4$.¹⁴ Studi yang dilakukan oleh Universitas Yale menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah embrio *grade* 1-2 baik pada hari kedua dan ketiga, dimana pada hari ke 2 dan 3, rerata embrio kualitas tinggi pada kelompok endometriosis secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok infertilitas tuba ($4,7 \pm 3,7$ vs $6,5 \pm 4,8$; $4,1 \pm 3,4$ vs $5,8 \pm 4,3$; $p < 0,005$).⁸

Penelitian ini tidak menemukan adanya perbedaan signifikan antara kedua kelompok studi dalam hal kualitas kehamilan, dengan persentase kehamilan lebih tinggi pada kelompok infertilitas tuba dibandingkan dengan endometriosis *grade* III-IV. Laju kehamilan yang dihasilkan pada studi ini adalah 40,6% pada kelompok endometriosis dan 45% pada kelompok infertilitas tuba. Angka ini lebih tinggi dibandingkan studi serupa yang dilakukan di tempat yang sama pada tahun 2014, dimana kehamilan pada kelompok endometriosis ditemukan sebesar 14,3% sedangkan pada infertilitas tuba adalah 30,6% ($p < 0,05$).¹⁴ Hal tersebut mungkin menunjukkan perkembangan praktek IVF di RS BROS dalam kurun waktu 5 tahun. Studi yang dilakukan 13 tahun silam juga menunjukkan hasil serupa, dimana persentase kehamilan dari IVF pada kelompok endometriosis secara umum adalah 32,53% sedangkan pada kelompok endometriosis derajat III-IV lebih rendah yaitu 27,27% dan pada kelompok infertilitas tuba adalah 33,77% akan tetapi perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.⁹ Studi di Amerika Serikat juga

menunjukkan hasil yang tidak signifikan antara laju kehamilan klinis pada kelompok endometriosis dibandingkan infertilitas tuba (58,5% vs 76,6%).⁸ Studi yang lebih baru pada tahun 2015 juga masih menunjukkan hasil konsisten, dimana meskipun laju kehamilan klinis pada kelompok infertilitas tuba lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok endometriosis, hasil tersebut tidak signifikan secara statistik (38,5% vs 36,9%). Hal ini menunjukkan bahwa IVF masih dapat menjadi solusi bagi infertilitas akibat endometriosis karena meskipun terdapat perbedaan dalam hal jumlah sel telur dan kualitas embrio, laju kehamilan tidak berbeda signifikan dengan infertilitas tipe lainnya.¹² Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan temuan penelitian yang dilakukan tahun 2014 yang menunjukkan bahwa laju fertilisasi pada kelompok infertilitas tuba secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok subjek endometriosis (70,2 vs 64,8; $p=0,04$).⁷ Hasil studi meta-analisis juga menunjukkan bahwa laju kehamilan klinis pada pasien endometriosis lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan infertilitas yang diakibatkan sebab lain. Endometriosis derajat III-IV diketahui meningkatkan risiko terjadinya kegagalan kehamilan sebesar 0,79 kali dibandingkan dengan infertilitas tuba (RR=0,79; 95%CI= 0,69-0,91; $p=0,008$). Laju kehamilan yang lebih rendah disebabkan karena implantasi yang juga menurun persentasenya pada wanita dengan endometriosis. Implantasi membutuhkan interaksi kompleks antara endometrium dan embrio yang berkembang dalam tahap blastokista. Endometriosis diketahui menyebabkan adanya defek kapasitas implantasi embrio yang disebabkan oleh adanya penurunan kemampuan reseptif endometrium. Pasien endometriosis memiliki kelainan ekspresi integrin $\alpha_7\beta_3$ serta berbagai penandamolekular lain seperti HOXA10 dan HOXA11 pada endometrium fase luteal yang menyebabkan sulitnya implantasi embrio.¹⁵

Berbagai literatur menduga bahwa endometriosis memberikan pengaruh negatif terhadap hasil IVF. Dugaan bahwa endometriosis dapat meningkatkan apoptosis, merubah siklus sel dan meningkatkan stres oksidasi pada sel granulosa telah dibuktikan pada beberapa penelitian *in vitro*, dimana hal tersebut diduga sebagai penyebab penurunan kualitas sel telur pada pasien endometriosis. Fertilisasi juga menjadi terganggu akibat cairan peritoneal pada wanita infertil dengan endometriosis dapat menurunkan kapasitas berenang sperma dan reaksi akrosom dari sperma.⁷ Endometriosis stadium III-IV diketahui memiliki efek yang lebih negatif dibandingkan dengan endometriosis

derajat I dan II. Pasien IVF dengan endometriosis stadium III-IV menunjukkan laju kegagalan yang lebih tinggi, kebutuhan gonadotropin total yang lebih tinggi dan jumlah oosit yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan endometriosis stadium I-II. Laju kehamilan juga secara signifikan lebih rendah pada kelompok endometriosis stadium III-IV dibandingkan dengan stadium I-II.¹⁶

SIMPULAN

Terdapat perbedaan kualitas hormonal, kualitas oosit, dan kualitas embrio antara penderita endometriosis stadium III-IV dengan penderita infertilitas tuba falopi yang menjalani program bayi tabung. Tidak terdapat perbedaan kualitas kehamilan antara penderita endometriosis stadium III-IV dengan penderita infertilitas tuba falopi yang mengikuti program bayi tabung. Kualitas hormonal memiliki perbedaan pada hormon basal FSH dan kadar estradiol akhir, dimana hormon basal FSH pada pasien endometriosis lebih tinggi dibandingkan pasien infertilitas tuba falopi namun kadar estradiol akhir ditemukan lebih rendah pada pasien endometriosis. Kualitas oosit yang memiliki perbedaan adalah jumlah folikel dan jumlah oosit yang matang, dimana kualitas oosit ditemukan lebih rendah pada pasien endometriosis dibandingkan dengan pasien dengan infertilitas tuba falopi. Kualitas embrio yang memiliki perbedaan adalah jumlah embrio *grade 1* hari ke-3 setelah stimulasi, dimana pada pasien infertilitas tuba falopi memiliki kecenderungan rerata jumlah yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nowak I, Wilczyńska K, Wilczyński J, Malinowski A, Radwan P, Radwan M, dkk. KIR, LILRB and their ligands' genes as potential biomarkers in recurrent implantation failure. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017;65(5):391-9.
2. Kumar V, Abbas A, Aster J, Robbins S, Cornain S, Nasar I. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi Sembilan. Elsevier. 2015.h.679.
3. Gupta S, Goldberg J, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril*. 2008;90(2):247-57.
4. Stille J, Birt J, Sharpe-Timms K. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell and Tissue Research*. 2012;349(3):849-62.
5. Sanchez A, Vanni V, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, dkk. Is the oocyte

- quality affected by endometriosis? a review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017; 10(1):43.
6. Härkki P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Endometriosis and assisted reproduction techniques. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1205(1):207-13.
 7. Singh N, Late K, Naha M, Melhotre N, Tiwari A, Vanemall P. Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donorin vitro fertilization cycles. *Journal of Human Reproductive Sciences.* 2014;7(2):143-7.
 8. Matallotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Matalliotaki C, Arici A. Assessment of oocyte and embryo quality in women with endometriosis. *Journal of Endometriosis.* 2010;2(2);87-94.
 9. Fadhli R, Kelly S, Tulandi T, Tan S. Effects of different stages of endometriosis on the outcome of in vitro fertilization. *JOGC.* 2006:888-91.
 10. Lazer T, Dar S, Shlush E, Kudmani BSA, Quach K, dkk. Comparison of IVF outcomes between minimal stimulation and high-dose stimulation for patients with poor ovarian reserve. *International Journal of Reproductive Medicine.* 2014;4(2):1-5.
 11. Oehlinger S, Acosta A, Kreiner D, Muasher S, Jones H, Rosenwaks Z. In vitro fertilization and embryo transfer (ivf/et): an established and successful therapy for endometriosis. *Journal of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer.* 1988; 5(5):249-56.
 12. Borges Jr E, Braga D, Setti A, Vingris L, Figueira R, Iaconelli Jr A. Endometriosis affects oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2015;19(4):235-40.
 13. Xu B, Guo N, Zhang X, Shi W, Tong X, Iqbal F, Liu Y. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. *Sci Rep.* 2015;5(1):1-8.
 14. Sudiman J, Tondohusodo N, Suardika A, Adyana IB. The impact of severe endometriosis on embryo quality and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection (ICSI). 2014. [sumber online]. Diakses tanggal: 29 September 2019. Diakses dari: https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_penelitian_1_dir/6792f7cdb8467378fb88ba7753a1b39c.pdf.
 15. Harb H, Gallos I, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *RCOG.* 2013;120(11):1308-20.
 16. Popovic J, Trajkovic S, Antic V, Radovic D, Stavonovic M, Vukamanovic P. Stages of endometriosis: does it affect in vitro fertilization outcome. *Taiwanese Journal of Obstetric & Gynecology.* 2014;53:224-6.