

## HUBUNGAN ANTARA DIAMETER FOLIKEL DENGAN MATURITAS INTI OOSIT PADA SIKLUS ANTAGONIS FERTILISASI IN VITRO

Fido Anggli, Ketut Suwiyoga, IPG Wardhiana

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/  
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Bali

### ABSTRAK

Salah satu tahap dalam fertilisasi in vitro (FIV) adalah seleksi inti oosit matur yang akan digunakan dalam fertilisasi. Inti oosit yang matur tersebut ditandai dengan adanya *polar body* di dalamnya. Cara yang sederhana dan praktis dalam menentukan maturitas inti oosit adalah pengukuran diameter folikel. Terdapat perbedaan pendapat mengenai diameter folikel yang berhubungan terhadap maturitas inti oosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada program FIV. Rancangan penelitian ini observasional analitik (*cross-sectional*) yang dilaksanakan di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung, RSUP Sanglah, Denpasar. Sampel penelitian adalah folikel-folikel yang mengandung inti oosit (61 folikel), dilakukan dengan cara *consecutive sampling* mulai 1 September 2011-31 Agustus 2012. Data dianalisis memakai uji *Fisher Exact*. Sebanyak 61 sampel diukur diameternya dengan menggunakan *transvaginal sonography*. Didapatkan sebanyak 33 folikel dengan diameter > 18 mm dengan rincian 32 mengandung oosit matur (96,97%) dan 1 mengandung oosit matur (3,03%), sedangkan dari 28 folikel dengan diameter < 18 mm, didapatkan sebanyak 21 folikel yang mengandung oosit matur (75%) dan 7 folikel yang mengandung oosit matur (30%). Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada siklus antagonis FIV secara bermakna ( $\chi^2=4,63$ ;  $P=0,019$ ). Disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada siklus antagonis FIV. [MEDICINA 2015;46:12-15].

**Kata kunci:** infertil, diameter folikel, maturitas inti oosit

## THE RELATIONSHIP BETWEEN FOLLICLE'S DIAMETER WITH OOCYTE NUCLEUS MATURATION IN ANTAGONIST CYCLE IN VITRO FERTILIZATION

Fido Anggli, Ketut Suwiyoga, IPG Wardhiana

Obstetric dan Gynaecology Departement  
Udayana University Medical School/ Sanglah Hospital Denpasar Bali

### ABSTRACT

One of the stages in in vitro fertilization (IVF) is the selection of mature oocyte nucleus. This mature oocyte nucleus is characterized by the presence of polar body inside. Simple and practical way to determine the maturity of the oocyte nucleus is the measurement of follicle's diameter. There are differences of opinion on the follicle's diameter associated with the maturity of the oocyte nucleus. This study is purposed to know the relationship between follicle's diameter with oocyte nucleus maturity in antagonist cycle IVF. This study's design is observational analytic study (*cross-sectional*). This study was done at Graha Tunjung IVF Clinic, Sanglah Hospital. Sample from this study were follicles that have oocyte nucleus (61 follicles). Samples were collected with consecutive sampling from September 1st 2011–August 31st 2012. Datas were analyzed with Fisher Exact test. As many as 61 samples measure follicle's diameter was count by transvaginal sonography. We analyzed 34 follicles with diameter > 18 mm which is consist of 32 mature oocytes (96.97%) and 1 immature oocyte (3.03%), then from 28 follicles with diameter < 18 mm, we found 21 follicles with mature oocyte (75%) and 7 follicles with immature oocyte (30%). This study's design shows relationship between follicle's diameter and oocyte nucleus maturation in antagonist cycle IVF significantly ( $\chi^2=4.63$ ;  $P=0.019$ ). It is concluded that there is a relationship between follicle's diameter with oocyte nucleus maturity in antagonist cycle IVF. [MEDICINA 2015;46:12-15].

**Keywords:** infertile, follicle diameter, oocyte nucleus maturation

## PENDAHULUAN

Hampir setiap pasangan suami istri (pasutri) mempunyai keinginan untuk segera memiliki anak. Pada beberapa pasutri, hal ini sulit terjadi karena adanya masalah infertilitas. Salah satu upaya di bidang kedokteran untuk mengatasi masalah ini adalah melalui program fertilisasi in vitro (FIV).

Berbagai upaya dan penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan keberhasilan program FIV tersebut. Salah satu faktor yang dianggap berpengaruh adalah maturitas inti oosit dalam folikel. Gangguan maturisasi oosit akan menyebabkan penurunan kualitas oosit pada saat *ovum pick up* (OPU). Oosit matur, yang berada dalam folikel, melalui stimulasi ovarium akan membantu upaya mendapatkan embrio lebih dari satu, menentukan waktu yang tepat untuk OPU dan dapat meningkatkan keberhasilan fertilisasi.<sup>1,2</sup> Penilaian maturitas inti oosit masih kontroversial karena kehadiran sel kumulus dan korona membuat evaluasi morfologi oosit sulit dilakukan dan dianggap merupakan penanda yang kurang baik untuk menilai maturitas oosit. Oleh sebab itu, adanya *polar body*, biasanya dianggap sebagai petanda maturitas inti oosit yang baik.<sup>3</sup>

Salah satu cara yang sederhana dan praktis dalam menentukan maturitas inti oosit adalah pengukuran diameter folikel, folikel terbesar dianggap sebagai folikel yang paling matang, yang paling mungkin merupakan sumber oosit yang kemudian akan dibuahi.<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan Rosen, dkk<sup>5</sup> menyimpulkan bahwa oosit imatur dapat diperoleh dari folikel dengan diameter besar (> 18 mm) dan oosit yang matur dapat diperoleh dari folikel dengan diameter kecil (< 10 mm). Penelitian lain yang dilakukan

oleh Nogueira, dkk<sup>6</sup> menyatakan bahwa lebih banyak ditemukan oosit matur pada folikel besar daripada folikel kecil dan diikuti oleh Lee, dkk<sup>7</sup> yang mana mendapatkan bahwa oosit yang diperoleh dari folikel ukuran kecil umumnya mempunyai kualitas lebih buruk dibandingkan yang diperoleh dari folikel ukuran besar.

Adanya perbedaan pendapat mengenai diameter folikel yang berpengaruh terhadap maturitas inti oosit, dianggap perlu untuk melakukan penelitian lebih lanjut. Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan FIV mengingat besarnya beban psikologi dan finansial dari pasutri yang mengikuti program tersebut.

## BAHAN DAN METODE

Rancangan penelitian ini observasional analitik (*cross-sectional*) yang dilaksanakan di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung, RSUP Sanglah, Denpasar. Populasi target penelitian adalah pasien-pasien infertil dan populasi terjangkau adalah pasien-pasien infertil yang mengikuti program FIV. Pasien-pasien menjalani pemeriksaan dan didiagnosis infertil serta bersedia mengikuti program FIV. Pada pasien-pasien tersebut dilakukan stimulasi ovarium dengan menggunakan siklus antagonis dan selanjutnya dilakukan pengukuran diameter folikel-folikel pada pasien-pasien tersebut. Sampel penelitian adalah folikel-folikel yang mengandung inti oosit. Adapun kriteria inklusi penelitian adalah folikel-folikel yang setelah stimulasi ovarium

memiliki diameter < 18 mm dan diameter > 18 mm serta mengandung inti oosit dengan adanya *polar body* di dalamnya, sedangkan kriteria eksklusi adalah folikel-folikel yang mengandung inti oosit dengan adanya sel korona dan kumulus di dalamnya. Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *consecutive sampling* mulai 1 September 2011-31 Agustus 2012. Besar sampel adalah 61 folikel yang kemudian diukur diameternya dengan menggunakan *transvaginal sonography* (TVS). Selanjutnya dilakukan pengambilan oosit dari folikel-folikel tersebut saat OPU dan dilakukan pemeriksaan maturitas inti oositnya.

Data yang terkumpul diolah secara statistik dengan program komputer. Analisis data menggunakan uji *Fisher Exact* dengan tingkat kemaknaan (P) 0,05.

Penelitian ini telah mendapatkan keterangan kelaikan etik dari Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar dengan keterangan kelaikan etik nomor 606/Skrt/VIII/2011.

## HASIL

Studi *cross-sectional* ini dilakukan pada 61 folikel-folikel yang mengandung inti oosit. Folikel-folikel tersebut diambil dari 5 orang pasien infertil yang mengikuti program FIV. Penelitian dilaksanakan di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah, Denpasar, periode 1 September 2011-31 Agustus 2012.

**Tabel 1.** Distribusi prevalensi umur, berat badan, tinggi badan dan estradiol pasien infertil yang mengikuti program FIV

Faktor risiko	Nilai rerata	SB	Rentangan
Umur (tahun)	34,40	2,51	32-38
Berat badan (kg)	59,40	3,78	55-65
Tinggi badan (cm)	160,80	1,48	159-163
Estradiol (pg/ml)	2399,00	302,22	2113-2868

**Tabel 2.** Hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada siklus antagonis FIV

		Maturasi inti oosit		Jumlah
		Matur	Imatur	
Diameter folikel	≥ 18 mm, n(%)	32(96%)	1(4%)	33
	< 18 mm, n(%)	21(75%)	7(25%)	28
		53	8	61

$$x^2 = 4,63, df = 1; P = 0,019$$

**Tabel 1** menggambarkan bahwa umur pasien masih berada pada rentangan usia subur, pasien paling muda berumur 32 tahun dan yang paling tua berumur 38 tahun dengan rerata umur 34,40 (SB 2,51) tahun. Berat badan berkisar antara 55-65 kg dengan rerata 59,40 (SB 3,78) kg, tinggi badan berkisar antara 159-163 cm dengan rerata 160,80 (SB 1,48) cm, sedangkan rerata kadar E2 adalah 2399,00 (SB 302,22) pg/ml.

Untuk mengetahui hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada siklus antagonis FIV digunakan uji Fisher Exact.

**Tabel 2** menunjukkan pada diameter folikel ≥ 18 mm diperoleh 96% inti oosit matur dan 4% imatur. Sementara, pada diameter folikel < 18 mm diperoleh 75% inti oosit matur dan 25% imatur. Perbedaan proporsi menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik (P=0,019).

**DISKUSI**

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 33 folikel dengan diameter > 18 mm dengan rincian 32 mengandung oosit matur (96,97%) dan 1 mengandung oosit imatur (3,03%), sesuai dengan penelitian Nogueira, dkk<sup>6</sup> menyatakan bahwa lebih banyak ditemukan oosit matur pada folikel besar dari pada folikel kecil (83% berbanding 31%). Selanjutnya dari 28 folikel dengan diameter < 18 mm, didapatkan sebanyak 21 folikel yang mengandung oosit matur (75%) dan 7 folikel yang mengandung oosit imatur (30%),

sesuai dengan penelitian Rosen, dkk<sup>5</sup> yang menyimpulkan bahwa oosit imatur dapat diperoleh dari folikel dengan diameter besar (> 18 mm) dan oosit yang matur dapat diperoleh dari folikel dengan diameter kecil (< 10 mm). Namun pada penelitian ini kami membuktikan bahwa dimulainya OPU pada folikel dengan diameter > 18 mm menghasilkan oosit matur dengan perbandingan yang lebih banyak dibandingkan oosit imatur.

Penilaian yang akurat dari ukuran folikel ini penting karena waktu pematangan oosit dan pengumpulan telur selanjutnya didasarkan pada prinsip bahwa folikel lebih mungkin mengandung oosit matang pada saat pengukuran diameter antara 12-24 mm. Pengukuran diameter folikel > 18 mm hampir selalu mengandung oosit matur, namun folikel-folikel dengan diameter yang lebih kecil juga banyak mengandung oosit matang yang mampu dibuahi. Oleh sebab itu, dibutuhkan penilaian ukuran folikel yang akurat dengan TVS dan waktu yang tepat untuk pematangan oosit agar dapat menghasilkan lebih banyak oosit matur untuk meningkatkan keberhasilan fertilisasi.<sup>8</sup>

Maturitas oosit tergantung pada banyak faktor yang belum dapat dijelaskan secara detail. Dalam folikel, oosit dilapisi sel granulosa dan teka untuk mempertahankan nutrisi serta maturasi dengan menyediakan fungsi metabolit, hormon, dan faktor pertumbuhan. Evaluasi

maturitas oosit, salah satunya dapat dilakukan dengan menilai kompleks kumulus-korona-ooisit. Dumesic, dkk<sup>9</sup> menyatakan adanya peran penting sel kumulus dan cairan folikular terhadap maturitas dan kualitas oosit. Maturasi oosit mengalami penghentian dalam bentuk germinal vesikelpada meiosis profase I akibat tingginya *cyclic Adenosine Mono Phosphate* (cAMP). Sel granulosa memproduksi *Natriuretic Peptide precursor C* (NPPC) yang berikatan dengan reseptor NPPC pada sel kumulus, dan menghasilkan *cyclic Guanosine Mono Phosphate* (cGMP). Metabolit ini kemudian masuk kedalam oosit melalui *gap junction* dan menghambat fosfodiesterase 3A yang kemudian menghambat hidrolisis cAMP dengan hasil akhir kadar cAMP tinggi di oosit dan maturitasnya terhenti.

Berdasarkan analisis adanya oosit imatur pada folikel dengan diameter > 18 mm diakibatkan karena terdapat faktor perancu yang tidak sepenuhnya bisa dikontrol pada stimulasi klusantagonis, seperti jumlah folikel antral dan aliran darah stroma dan volume ovarium.<sup>10</sup> Hal ini secara superfisial dapat menjelaskan terdapatnya oosit imatur pada folikel dengan diameter > 18 mm ataupun oosit matur sudah terbentuk pada folikel dengan diameter < 18 mm.

Penelitian kami menunjukkan bahwa pada folikel dengan diameter > 18 mm kemungkinan oosit matur yang didapatkan lebih tinggi dibanding folikel dengan diameter < 18 mm setelah stimulasi ovarium. Berdasarkan uraian di atas, diameter folikel merupakan faktor yang mudah dinilai dan dapat langsung divisualisasikan selama prosedur sehingga dapat digunakan dalam menilai maturitas inti oosit. Penentuan *cut off point* stimulasi pada diameter folikel > 18 mm akan meningkatkan kemungkinan didapaknya inti oosit matur.

**SIMPULAN DAN SARAN**

Berdasarkan hasil penelitian di atas, didapatkan hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit pada siklus antagonis FIV. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara diameter folikel dengan maturitas inti oosit dengan *cut off point* lebih kecil seperti diameter folikel  $\geq 12$  mm dan  $\geq 15$  mm. Hal ini untuk mengetahui kemungkinan mendapatkan inti oosit matur pada beberapa diameter folikel tersebut, yang terkait dengan pengambilan keputusan klinis dalam FIV.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Isaksson R. Unexplained Infertility Studies On Aetiology, Treatment Options And Obstetric Outcome [disertasi]. Helsinki : University Central Hospital; 2002.
2. Revelli A, Piane LD, Cassano S, Molinari M, Rinaudo P. Follicular Fluid Content And Oocyte Quality : From Single Biochemical Markers To Metabolomics. [Serial Online] 2009, [diakses 17 Mei 2011]; 1 [1]: [6 screen]. Diunduh dari : URL: <http://www.rbej.com/content/7/1/40>.
3. Rienzi L, Vajta G, Ubaldi F. Predictive Value Of Oocyte Morphology In Human IVF: A Systematic Review Of The Literature. [Serial Online] 2010, [diakses 10 Juni 2011]; 1 [1]: [8 screen]. Diunduh dari: URL: <http://Humupd.Oxfordjournals.Org/Content/Early/2010/07>.
4. Richmond JR, Deshpande N, Lyall H, Yates, RW, Fleming R. Follicular Diameters In Conception Cycles With And Without Multiple Pregnancy After Stimulated Ovulation Induction. [Serial Online] 2005, [diakses 21 April 2011]; 1 [1]: [8 screen]. Diunduh dari: URL: <http://Humrep.Oxfordjournals.Org/Content/20/3/758.Full>.
5. Rosen MP, Dobson AT, McCulloch CE, Rinaudo P, Cedars MI. The Importance Of Follicle Size During Ovarian Stimulation. [Serial Online] 2005, [diakses 10 Juni 2011]; 1 [1]: [11 screen]. Diunduh dari: URL: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028209004907](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028209004907).
6. Nogueira D, Friedler S, Schachter M, Raziel A, Ron-El R, Smitz J. Oocyte Maturity And Preimplantation Development In Relation To Follicle Diameter In Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Or Antagonist Treatments. [Serial Online] 2009, [diakses 10 Juni 2011]; 1 [1]: [9 screen]. Diunduh dari: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16500322>.
7. Lee TF, Lee KK, Hwu YM, Chih YF, Tsai YC, Su JT. Relationship Of Follicular Size To The Development Of Intracytoplasmic Sperm Injection-Derived Human Embryos. [Serial Online] 2010, [diakses 11 April 2011]; 1 [1]: [7 screen]. Diunduh dari: URL: <http://www.pncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21056315>.
8. Raine-Fenning N, Dep S, Jayaprakasan K, Clewes J, Hopkisson J, Campbell B. Timing Of Oocyte Maturation And Egg Collection During Controlled Ovarian Stimulation: A Randomized Controlled Trial Evaluating Manual And Automated Measurements Of Follicle Diameter. [Serial Online] 2010, [diakses 10 Juni 2011]; 1 [1]: [12 screen]. Diunduh dari: URL: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028209004907](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028209004907).
9. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. Oocyte Environment: Follicular Fluid And Cumulus Cells Are Critical For Oocyte Health. [Serial Online] 2015, [diakses 30 Januari 2015]; 1 [1]: [8 screen]. Diunduh dari URL: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.015>.
10. Tan SL, Child TJ, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of Oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. [Serial Online] 2002, [diakses 25 November 2014]; 1 [1]: [9 screen]. Diunduh dari: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11967491>.