

## **TESIS**

# **HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DAN PROGESTERON DENGAN KUALITAS EMBRIO DAN KEBERHASILAN IMPLANTASI PADA PROGRAM FERTILISASI IN VITRO**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Magister Biomedik (M. Biomed)



**F. YUDHA CHRISTIANTI**  
**04112682226006**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU BIOMEDIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

## HALAMAN PENGESAHAN

### HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DAN PROGESTERON DENGAN KUALITAS EMBRIO DAN KEBERHASILAN IMPLANTASI PADA PROGRAM FERTILISASI IN VITRO

#### LAPORAN AKHIR TESIS

Diajukan Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar Magister  
Biomedik (M. Biomed)

Oleh:

**F. YUDHA CHRISTIANI**  
04112682226006

PEMBIMBING I



Dr. dr. Legiran, M. Kes  
NIP 19721118 199903 1002

Palembang, Mei 2024  
PEMBIMBING II



Dr. dr. Kms.Yusuf Effendi, Sp.O.G,Subsp. F.E.R  
NIP 19591227 198710 1001

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Svarik Husin, M. S.  
NIP 196112 09199203 1003

## HALAMAN PERSETUJUAN

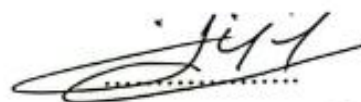
Tesis dengan judul “**Hubungan Kadar Estradiol dan Progesteron dengan Kualitas Embrio dan Keberhasilan Implantasi pada Program Fertilisasi In Vitro**” telah diseminarkan di hadapan Tim Penguji Tesis Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 07 Mei 2024.

Palembang, 07 Mei 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

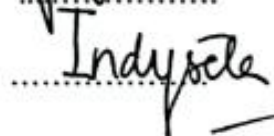
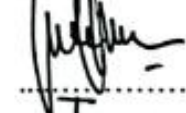
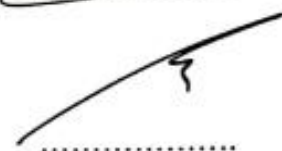
Ketua :

1. Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed  
NIP 19721229 199803 1002



Anggota:

1. Dr. dr. Legiran, M. Kes  
NIP 19721118 199903 1002
2. Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp. O. G, Subsp. F. E. R  
NIP 19591227 198710 1001
3. Dr. dr. Rizani Amran, Sp. O. G, Subsp. F. E. R  
NIDK 8827330017
4. dr. M. Aerul Chakra Alibasya, Sp. O. G, Subsp. F. E. R, MIGS
5. dr. Indri Seta Septadina, M. Kes  
NIP 19810916 200604 2002



Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, M. S.  
NIP 196112 09199203 1003

Ketua Program Studi



Dr. dr. Zen Hafy, M. Biomed  
NIP 19721229 199803 1002

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : F. Yudha Christianti  
NIM : 04112682226006  
Judul : Hubungan Kadar Estradiol dan Progesteron dengan Kualitas Embrio dan Keberhasilan Implantasi pada Program Fertilisasi In Vitro

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, Mei 2024



## ABSTRAK

### **Hubungan Kadar Estradiol dan Progesteron dengan Kualitas Embrio dan Keberhasilan Implantasi pada Program Fertilisasi In Vitro**

F. Yudha Christianti<sup>1</sup>, Legiran<sup>2</sup>, Kms. Yusuf Effendi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas, <sup>2</sup>Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

<sup>3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Jl. Dr. Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kec. Kemuning, Kota Palembang, Sumatera Selatan 30114, Tel.+62711-373438, Indonesia

Keberhasilan fertilisasi in vitro (FIV) dipengaruhi oleh faktor kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Kadar hormon yang berperan dalam reproduksi seperti estradiol dan progesteron dapat ikut berperan dalam perkembangan embrio dan proses implantasi. Penelitian bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional* yang menggunakan data sekunder 524 subjek yang menjalani program di klinik Blastula IVF Siloam Sriwijaya pada bulan Maret 2021- Juni 2023. Hasil analisis menunjukkan bahwa kadar estradiol memiliki hubungan yang signifikan dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi embrio hari ke-3 pada siklus segar ( $p= 0,018$ ) dan siklus beku ( $p=0,003$ ). Kadar progesteron hanya memiliki hubungan yang signifikan dengan implantasi embrio blastokista ( $p=0,038$ ) pada siklus segar. Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa kadar estradiol memiliki hubungan yang signifikan dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi embrio, sementara progesteron hanya memiliki hubungan yang signifikan dengan keberhasilan implantasi embrio blastokista pada siklus segar. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui sejauh mana pengaruh estradiol dan progesteron baik pada kualitas embrio maupun implantasi.

**Kata kunci:** Fertilisasi In Vitro, Kualitas Embrio, Implantasi, Estradiol, Progesteron

## ABSTRACT

### **Relationship of Estradiol and Progesterone Level With Embryo Quality and Implantation Success In In Vitro Fertilization (IVF) Program**

F. Yudha Christianti<sup>1</sup>, Legiran<sup>2</sup>, Kms. Yusuf Effendi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Master Program of Biomedical Sciences, <sup>2</sup> Department of Anatomy Faculty of Medicine, Sriwijaya University, <sup>3</sup> Department of Obstetrics and Gynecology RSUP Dr. Mohammad Hoesin

Jl. Dr. Muhammad Ali, Sekip Jaya, Kec. Kemuning, Palembang, South Sumatera 30114, Tel.+62711-373438, Indonesia

The success of In Vitro Fertilization (IVF) is influenced by factors such as embryo quality and implantation success. Hormone levels involved in reproduction, such as estradiol and progesterone, may play a role in embryo development and implantation. This research aims to analyze the relationship between estradiol and progesterone levels with embryo quality and implantation success. This study is an observational analytic study with a cross-sectional design using secondary data from 524 subjects at Blastula IVF Center Siloam Sriwijaya from March 2021 to Juni 2023. The analysis showed that estradiol levels have a significant relationship with embryo quality and implantation success on the third day of the fresh cycle ( $p=0,018$ ) and frozen cycle ( $p=0,003$ ). Progesterone levels only have a significant relationship with blastocyst embryo implantation ( $p=0,038$ ) in fresh cycle. In conclusion, estradiol levels have a significant relationship with embryo quality and embryo implantation success, while progesterone only has a significant relationship with blastocyst embryo implantation success in fresh cycles. Further research is needed to determine the influence of estradiol and progesterone on embryo quality and implantation.

**Keywords:** In Vitro Fertilization, Embryo Quality, Implantation, Estradiol, Progesterone

## RINGKASAN

### HUBUNGAN KADAR ESTRADIOL DAN PROGESTERON DENGAN KUALITAS EMBRIO DAN KEBERHASILAN IMPLANTASI PADA PROGRAM FERTILISASI IN VITRO

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 07 Mei 2024

F. Yudha Christianti, Dibimbing oleh Legiran dan Kms. Yusuf Effendi  
*Biomedical of Science, Faculty of Medicine, Sriwijaya University*

xviii +131 halaman + 19 tabel

#### Lampiran RINGKASAN

Sekitar 50-80 juta pasangan (1 dari 7 pasangan) menurut *World Health Organisation (WHO)* menghadapi masalah infertilitas, dan setiap tahun 2 juta pasangan mengalami ketidaksuburan bertambah. Infertilitas menimbulkan dampak negatif bagi kehidupan pasangan yang mengalaminya. Oleh karena itu penanganan.

Oleh karena itu, penanganan infertilitas melalui teknologi berbantu diperlukan. Salah satu program teknologi berbantu yang dapat membantu yaitu fertilisasi in vitro. Kesuksesan fertilisasi ditentukan dari kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Hormon-hormon reproduksi seperti estradiol dan progesteron merupakan hormon yang berperan dalam perkembangan embrio dan keberhasilan implantasi. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian hubungan estradiol dan progesteron dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain cross-sectional. Subjek penelitian berjumlah 524 subjek yang merupakan pasien program fertilisasi di Blastula IVF Siloam Sriwijaya dari Maret 2021 sampai dengan Juni 2023. Penelitian ini menganalisis data sekunder subjek pada rekam medis pasien. Teknik analisis data dilakukan melalui analisis univariat dan bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk mengidentifikasi karakteristik subjek penelitian, sedangkan analisis bivariat dilakukan untuk menganalisis hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Analisis kualitas embrio dan keberhasilan implantasi dilakukan untuk embrio hari ke-3 dan

blastokista. Analisis menunjukkan adanya hubungan signifikan antara kadar estradiol dengan kualitas embrio hari ke-3 ( $p=0,041$ ) dan embrio blastokista ( $p=0,022$ ). Analisis hubungan kadar progesteron yaitu tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar progesteron dengan kualitas embrio hari ke-3 ( $p=0,853$ ) dan embrio blastokista ( $p=0,453$ ). Hubungan antara estradiol dengan keberhasilan implantasi embrio hari-3 pada siklus segar ditemukan signifikan ( $p=0,018$ ). Hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi embrio blastokista pada siklus segar ditemukan signifikan ( $p=0,038$ ). Pada siklus beku, ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi embrio hari ke-3 ( $p=0,003$ ). Dapat disimpulkan bahwa kadar memiliki hubungan yang signifikan dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi embrio hari ke-3 pada siklus segar dan beku, sementara itu kadar progesteron tidak terdapat hubungan signifikan dengan kualitas embrio, namun signifikan dengan keberhasilan implantasi embrio blastokista pada siklus segar. Saran penelitian diperlukan penelitian lebih lanjut yang secara spesifik untuk membandingkan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi dengan kadar estradiol dan progesteron serta faktor-faktor lain yang ikut berperan.

Kata kunci : Fertilisasi In Vitro, Kualitas Embrio, Implantasi, Estradiol, Progesteron



## **KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan Rahmat dan karunia-Nya sehingga dapat diselesaikan tesis ini dengan judul “Hubungan Kadar Estradiol dan Progesteron dengan Kualitas Embrio dan Keberhasilan Implantasi pada Program Fertilisasi In Vitro.” Tesis ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik di Universitas Sriwijaya.

Penulis menyadari bahwa dalam menyelesaikan tesis ini, banyak pihak yang telah memberikan dukungan dan membantu. Oleh karena itu penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Legiran, M.Kes dan Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, SpOG, Subsp.FER selaku dosen pembimbing yang senantiasa sabar dalam mendampingi selama proses penulisan tesis ini.
2. Dr. dr. Rizani Amran, SpOG., Subsp. FER, dr. M. Aerul Chakra Alibasya, SpOG., Subsp. FER, dan dr. Indri Seta Septadina, M.Kes sebagai penguji tesis yang telah memberikan penilaian, masukan dan saran yang sangat membangun untuk penyempurnaan tesis ini.
3. Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed selaku ketua program studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan dukungan, penilaian, masukan dan saran untuk tesis ini.
4. Suami tersayang Markus Ari Wahyudi, S.Kom, ayah FX. Muharjo, ibu Irene Sarinah, bapak Yohanes Hadi Wahyono, ibu Yuliana Mursih, Anselma Vania, Christoper Jovan dan keluarga besar atas doa, dukungan moral, dan kekuatan yang senantiasa dicurahkan untuk penulis selama menempuh Pendidikan.
5. dr. Tri Bowo Hasmoro, M.Biomed, Sp.And., tim embriolog dan perawat Blastula IVF Siloam Sriwijaya terutama Fransiska Romayanti Sinurat, tim rekam medis RS. Siloam Sriwijaya Palembang, atas bantuan dan semangat yang telah diberikan selama proses penulisan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tesis masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran. Akhir kata, penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama teknologi reproduksi berbantu dan bagi semua pihak yang membutuhkan.

Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan bagi semua pihak yang membutuhkan.

Palembang, Mei 2024

F. Yudha Christianti

## PERNYATAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : F. Yudha Christianti  
NIM : 04112682226006  
Judul : Hubungan Kadar Estradiol dan Progesteron dengan Kualitas Embrio dan Keberhasilan Implantasi pada Program Fertilisasi In Vitro

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Pembimbing sebagai penulis korespondensi (*Corresponding Author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa adanya paksaan dari siapapun.

Palembang, Mei 2024



F. Yudha Christianti

04112682226006

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK .....	v
ABSTRACT.....	vi
RINGKASAN .....	vii
KATA PENGANTAR DAN UCAPAN TERIMA KASIH.....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Hipotesis Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Infertilitas .....	6
2.1.1 Pengertian dan Klasifikasi Infertilitas.....	6
2.1.2 Penyebab Infertilitas .....	6
2.2 Endokrinologi Reproduksi.....	7
2.2.1 Hipotalamus .....	7
2.2.2 Kelenjar Pituitari.....	8
2.2.3 Hormon-hormon Reproduksi pada Wanita.....	9
2.3 Human Chorionic Gonadotropin (hCG).....	15
2.4 Perkembangan Oosit.....	16
2.4.1 Maturasi Oosit sebelum Lahir .....	16

2.4.2	Maturasi Oosit saat Pubertas.....	17
2.4.3	Pematangan Akhir Oosit.....	19
2.5	Siklus Menstruasi .....	21
2.6	Perkembangan Embrio .....	21
2.6.1	Fertilisasi.....	21
2.6.2	Fase Pembelahan.....	22
2.6.3	Fase Perkembangan Blastokista .....	22
2.6.4	Kualitas Embrio .....	23
2.7	Fertilisasi In Vitro .....	25
2.7.1	Indikasi Fertilisasi In Vitro .....	25
2.7.2	Prosedur Fertilisasi In Vitro.....	25
2.8	Implantasi Embrio .....	31
2.9	Kerangka Teori Penelitian.....	34
2.10	Kerangka Konsep .....	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>		<b>36</b>
3.1	Jenis Penelitian .....	36
3.3	Populasi dan Sampel .....	36
3.3.1	Populasi Penelitian.....	36
3.3.2	Sampel .....	36
3.3.2.1	Besar Sampel .....	36
3.3.2.2	Teknik Pengambilan Sampel .....	37
3.4	Variabel Penelitian .....	37
3.5	Definisi Operasional.....	39
3.6	Cara Pengumpulan Data dan Cara Kerja.....	41
3.6.1	Cara Pengumpulan Data .....	41
3.6.2	Cara Kerja.....	41
1.	Stimulasi Ovarium .....	41
2.	Pengambilan oosit.....	41
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	43
3.7.1	Pengolahan Data .....	43
3.7.2	Analisis Data.....	46
<b>3.8</b>	<b>Alur Kerja .....</b>	<b>47</b>

3.9 Jadwal Kegiatan.....	48
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>49</b>
4.1 Karakteristik demografis dan klinis subjek penelitian .....	49
4.2 Hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio .....	51
4.3 Hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio .....	51
4.4 Hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan implantasi .....	55
4.6 Hubungan variabel perancu dengan keberhasilan implantasi .....	62
4.7 Hubungan Variabel Perancu dengan Implantasi .....	62
<b>BAB V PEMBAHASAN .....</b>	<b>63</b>
5.1. Karakteristik Demografis dan Klinis Subjek Penelitian.....	63
5.2 Hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio .....	64
5.3 Hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio .....	66
5.4 Hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi .....	67
5.5 Hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi .....	69
5.6 Hubungan variabel perancu dengan kualitas embrio.....	70
5.7 Hubungan variabel perancu dengan keberhasilan implantasi .....	71
<b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>73</b>
6.1 Simpulan Penelitian.....	73
6.2 Saran .....	73
6.3 Keterbatasan Penelitian .....	74
Daftar Pustaka .....	75
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>86</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Faktor Penyebab Infertilitas .....	7
2. Kelenjar Pituitari .....	8
3. Hormon-hormon yang disekresikan hipofisis anterior.....	9
4. Struktur Kimia Estrogen .....	10
5. Jalur Pensinyalan Progesteron-PGR-IHH-COUP-TFII .....	14
6. Progesteron mengatur penerimaan endometrium dan perlekatan embrio.....	15
7. Perkembangan Folikel.....	17
8. Oosit yang dikelilingi oleh sel-sel kumulus korona.....	18
9. A. Folikel tahap vesikular (antral) dan matur .....	19
10. Pematangan Akhir Oosit .....	20
11. Tahap pembelahan embrio fase cleavage.....	22
12. Formasi Blastokista pada hari ke 5 .....	25
14. Gambaran Ultrasound pada saat Petik Oosit.....	29
15. Tahapan perkembangan morfologi dalam proses FIV dari pronuclear ke blastokista.....	30
16. Proses Implantasi Embrio .....	32

## DAFTAR TABEL

Nomor	Judul	Halaman
3. 1.	Definisi Operasional.....	40
3.2.	<i>Dummy Table</i> Karakteristik Klinis Pasien Program FIV .....	44
3.3	<i>Dummy Table</i> Kualitas Embrio pada Rentang Kadar Estradiol yang Berbeda.....	45
3.4	<i>Dummy Table</i> Kualitas Embrio pada Rentang Kadar Progesteron yang Berbeda.....	45
3.5.	<i>Dummy Table</i> Implantasi pada Rentang Kadar Estradiol yang Berbeda.....	45
3.6.	<i>Dummy Table</i> Implantasi pada Rentang Kadar Estradiol yang Berbeda.....	46
3.7.	<i>Dummy Table</i> Kualitas Embrio pada setiap Variabel Perancu .....	46
3.8.	<i>Dummy Table</i> Keberhasilan Implantasi pada setiap Variabel Perancu .....	47
3. 9.	Jadwal Kegiatan.....	49
4.1.	Karakteristik demografis.....	51
4.2.	Hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio hari ke 3.....	53
4.3.	Hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio blastokista.....	53
4.4.	Hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio hari ke 3.....	54
4.5.	Hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio blastokista.....	54
4.6	Perbedaan rata-rata jumlah embrio hari ke-3 yang baik pada kelompok estradiol yang berbeda .....	55
4.7	Perbedaan rata-rata jumlah embrio hari ke-3 yang baik pada kelompok estradiol yang berbeda .....	55
4.8.	Hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan implantasi siklus segar .....	57



4.9. Hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan implantasi pada transfer embrio beku .....	57
4.10 Hubungan variabel perancu dengan kualitas embrio hari ke 3.....	59
4.11 Hubungan variabel perancu dengan kualitas embrio blastokista.....	61
4.12 Hubungan variabel perancu dengan implantasi.....	62

## DAFTAR SINGKATAN

ATP	: Adenosin trifosfat
cAMP	: <i>Cyclic-adenosin monofosfat</i>
CDK	: <i>Cyclin - Dependent Kinase</i>
cGMP	: <i>Cyclic – Guanosin Monofosfat</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIV	: <i>Fertilisasi In Vitro</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
ER	: Estrogen Receptor
GnRH	: <i>Gonadotropine Releasing Hormone</i>
GV	: <i>Germinal Vesicle</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropine</i>
ICM	: <i>Inner Cell Mass</i>
ICSI	: <i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>
IMT	: Indeks Masa Tubuh
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
mRNA	: <i>messenger RNA</i>
MUC1	: Muchin-1
OMI	: Oocyte Maturation Inhibitor
PERFITRI	: Perhimpunan Fertilitas In Vitro Indonesia
PGT-A	: Preimplantation Genetic Testing-Aneuploidy
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
TRB	: Teknologi Reproduksi Berbantu
SRC	: Steroid Receptor Coactivator
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Infertilitas merupakan suatu keadaan yang ditandai dengan kegagalan suatu kehamilan klinis setelah 12 bulan secara teratur hubungan seksual tanpa pelindung atau kontrasepsi. Tingkat kejadian infertilitas di dunia sekitar 8-12% dari pasangan usia reproduksi.<sup>1</sup> Sekitar 50-80 juta pasangan (1 dari 7 pasangan) menurut *World Health Organisation* (WHO) menghadapi masalah infertilitas, dan setiap tahun 2 juta pasangan mengalami ketidaksuburan bertambah.<sup>2</sup> Angka infertilitas di Indonesia belum dapat dihitung dengan akurat karena pencatatan perkawinan dan kelahiran belum dilaksanakan dengan sempurna, namun angka kejadian infertilitas tidak jauh berbeda dengan tingkat global, yaitu sekitar 10-20% dengan terjadi peningkatan setiap tahunnya.<sup>3</sup>

Infertilitas menimbulkan dampak negatif bagi kehidupan pasangan yang mengalaminya. Secara umum, pasangan yang menghadapi infertilitas menghadapi masalah yang kompleks pada berbagai aspek kehidupan, mulai dari masalah biologis, psikologis, sosial hingga etika.<sup>2,4</sup> Infertilitas juga dapat menimbulkan dampak ekonomi negatif ketika pasangan mengeluarkan biaya yang sangat besar untuk pengobatan. Berbagai upaya telah ditemukan untuk mengatasi masalah infertilitas, dan salah satunya adalah melalui penggunaan teknologi yang terus berkembang melalui teknologi reproduksi berbantu (TRB). Bentuk TRB yang berperan dalam penanganan infertilitas adalah fertilisasi in vitro (FIV), suatu proses pembuahan yang terjadi di luar tubuh dan bertujuan untuk menghasilkan kehamilan.

Tingkat keberhasilan FIV secara umum berkisar 20,6%.<sup>5</sup> Sementara di Indonesia, tingkat keberhasilan FIV di Indonesia berdasarkan data PERFITRI tahun 2021 mencapai 25,38 % dari keseluruhan total siklus dan tingkat keberhasilan program paling tinggi yaitu pada wanita usia kurang dari 35 tahun yaitu 50, 32%.<sup>6</sup> Dari berbagai faktor yang mempengaruhi, kualitas embrio menjadi faktor utama dari keberhasilan program fertilisasi in vitro. Seleksi embrio yang ditransfer dan keberhasilan implantasi merupakan topik terpenting dalam reproduksi berbantu.<sup>7,8</sup>

Penentuan kualitas embrio dapat dinilai dari evaluasi yang dilakukan melalui penilaian invasif dengan PGT-A dan penilaian non invasif dengan penilaian morfologi embrio.<sup>9</sup> Hasil evaluasi berbeda-beda karena adanya efek stimulasi ovarium selama FIV.<sup>10</sup> Proses stimulasi ovarium ini melewati 3 fase utama yaitu stimulasi ovarium, pemantauan pertumbuhan dan penentuan waktu pemberian hCG.<sup>11</sup> Stimulasi ovarium terkontrol memiliki efek menstimulasi perkembangan beberapa folikel secara bersamaan di ovarium, sehingga menyebabkan peningkatan kadar estradiol dan perubahan kadar progesteron. Meskipun pengukuran kadar estradiol dan progesteron telah menjadi pemeriksaan rutin dalam program FIV, namun batasan kadar kedua hormon masih belum jelas.

Hormon estradiol 17- $\beta$  (E2) adalah bentuk estrogen alami yang dominan, yang dihasilkan dari aromatisasi androstenedion pada stimulasi oleh hormon stimulating folikel (FSH) pada sel granulosa.<sup>12</sup> Selama stimulasi ovarium terkontrol, yang mengakibatkan peningkatan suprafisiologi estradiol yang tidak dapat dihindari.<sup>13</sup> Estradiol juga berperan dalam diferensiasi endometrium. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar estradiol dan hasil laboratorium secara keseluruhan dan dapat memprediksi peningkatan jumlah oosit metafase II.<sup>12,14</sup> Rentang kadar estradiol yang optimal untuk mendapatkan *outcome* pada siklus embrio transfer yaitu 1000 sampai 3148 pg/ml.<sup>15</sup> Meskipun beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi yang positif antara kadar estradiol serum dan kualitas embrio, namun ada juga penelitian yang menemukan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok dengan kadar estradiol serum yang berbeda dengan kualitas oosit, angka fertilisasi dan kualitas embrio.<sup>16,17</sup> Kadar serum estradiol berhubungan dengan jumlah oosit yang diperoleh tetapi tidak berhubungan dengan kualitas embrio yang tinggi dan rata-rata pencapaian embrio tahap *blastocyst*.<sup>18,19</sup>

Hubungan antara kadar estradiol serum dan hasil keberhasilan implantasi pada siklus segar dan siklus embrio beku juga masih diperdebatkan. Sebuah penelitian menemukan tingkat implantasi embrio lebih tinggi terjadi pada kelompok dengan kadar estradiol yang lebih tinggi dibandingkan pada kelompok yang memiliki kadar estradiol lebih rendah.<sup>20</sup> Namun pada penelitian yang berbeda tidak

ditemukan perbedaan signifikan antara peningkatan kadar estradiol dengan tingkat implantasi.<sup>21</sup> Hasil observasi menunjukkan meskipun tingkat implantasi cenderung menurun pada kadar estradiol serum lebih dari 5.000 pg/ml, namun tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok dan lima tingkat kadar estradiol berbeda yang diteliti.<sup>22</sup>

Hormon progesteron sebagai hormon golongan steroid, dapat ditemukan di ovarium, kelenjar adrenal dan plasenta.<sup>3</sup> Dalam siklus menstruasi normal, konsentrasi progesteron selama fase folikuler lebih rendah dari 1 ng/ml, tetapi pada hari-hari setelah ovulasi, konsentrasi mencapai nilai antara 10 dan 35 ng/ml.<sup>23</sup> Penelitian tentang kadar progesteron dengan embrio dan keberhasilan implantasi pada siklus segar maupun beku masih terus dikembangkan. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan kadar progesteron pada hari pemberian hCG dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi yang menunjukkan peningkatan kadar progesteron berhubungan dengan penurunan rata-rata embrio *blastocyst* dengan kualitas tinggi.<sup>24</sup> Selain itu kadar progesteron serum pada hari pemberian hCG memiliki efek negatif terhadap rata-rata maturasi oosit, fertilisasi dan perkembangan embrio yang bagus.<sup>25</sup> Namun beberapa penelitian lain menunjukkan hasil yang bertentangan dengan hasil penelitian sebelumnya. Peningkatan kadar progesteron serum tidak memiliki efek signifikan pada tingkat fertilisasi, rata-rata pembelahan embrio dan implantasi embrio.<sup>26</sup>

Perubahan kadar estradiol dan progesteron serum yang berperan penting untuk menentukan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi. Mengingat hasil penelitian sebelumnya yang masih diperdebatkan, maka penting untuk diketahui tingkat kadar optimal kedua hormon tersebut yang berkaitan dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi pada siklus segar maupun siklus beku. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk menganalisis kadar hormon estradiol dan progesteron dengan kualitas dan keberhasilan implantasi pada pasangan yang menjalani program FIV.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang, rumusan masalah pada penelitian ini sebagai berikut.

1. Apakah terdapat hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio pada program fertilisasi in vitro?
2. Apakah terdapat hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio pada program fertilisasi in vitro?
3. Apakah terdapat hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar?
4. Apakah terdapat hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi pada siklus beku?
5. Apakah terdapat hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar?
6. Apakah terdapat hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi pada siklus beku?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi pada program fertilisasi in vitro.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi distribusi karakteristik klinis pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.
2. Mengidentifikasi distribusi kadar estradiol dan progesteron pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.
3. Mengidentifikasi kualitas embrio dan keberhasilan implantasi pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.
4. Menganalisis hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.
5. Menganalisis hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.

6. Menganalisis hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar dan siklus beku pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro
7. Menganalisis hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar dan siklus beku pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis dalam penelitian ini sebagai berikut.

1. Terdapat hubungan kadar estradiol dengan kualitas embrio pada program fertilisasi in vitro.
2. Terdapat hubungan kadar progesteron dengan kualitas embrio pada program fertilisasi in vitro.
3. Terdapat hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar.
4. Terdapat hubungan kadar estradiol dengan keberhasilan implantasi pada siklus beku.
5. Terdapat hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi pada siklus segar.
6. Terdapat hubungan kadar progesteron dengan keberhasilan implantasi pada siklus beku.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat teoritis dan praktis antara lain sebagai berikut.

#### **1.6 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menambah referensi hubungan kadar estradiol dan progesteron dengan kualitas embrio dan keberhasilan implantasi pada pasien yang menjalani program fertilisasi in vitro.

**Manfaat Praktis**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi rentang kadar estradiol dan progesteron yang baik sebagai rujukan untuk dilakukan embrio transfer pada program fertilisasi in vitro.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi pada pelayanan fertilisasi in vitro.



## Daftar Pustaka

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*. 2018;62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
2. WHO. Infertility. Published 2020. [https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/infertility#tab=tab_1)
3. Silitonga MC, Widad S, Emilia O. Hubungan peningkatan kadar progesteron pada saat pengambilan oosit terhadap keberhasilan Fertilisasi In Vitro. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2021;8(1):37. doi:10.22146/jkr.64359
4. Massarotti C, Gentile G, Ferreccio C, Scaruffi P, Remorgida V, Anserini P. Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35(6):485-489. doi:10.1080/09513590.2018.1540575
5. Azmoudeh A, Shahraki Z, Hoseini FS, Akbari-Asbagh F, Davari-Tanha F, Mortazavi F. In vitro fertilization success and associated factors: A prospective cohort study. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2018;6(3):350-355. doi:10.15296/ijwhr.2018.57
6. PERFITRI. *Assisted Reproductive Technology Success Rate Success Rate National Summary and ART Clinic Reports National Summary and ART Clinic Reports*.; 2022. <http://perfitri.org/>
7. Amini P, Ramezanali F, Parchehbaf-Kashani M, Maroufizadeh S, Omani-Samani R, Ghaheri A. Factors associated with in vitro fertilization live birth outcome: A comparison of different classification methods. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2021;15(2):128-134. doi:10.22074/ijfs.2020.134582
8. Nasiri N, Eftekhari-Yazdi P. An overview of the available methods for morphological scoring of pre-Implantation embryos in in vitro fertilization. *Cell Journal*. 2015;16(4):392-405.
9. Kaser DJ, Ginsburg ES, Carrell DT, Racowsky C. Chapter 31 - Assisted

- Reproduction. In: Strauss JF, Barbieri RL, eds. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)*. Elsevier; 2019:779-822.e16. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-47912-7.00031-7>
10. Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmgaard L, Arce JC. Influence of ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH on embryo quality parameters in patients undergoing IVF. *Human Reproduction*. 2007;22(9):2404-2413. doi:10.1093/humrep/dem221
  11. Patrizio P, Tucker MJ, Guelman V. *A Color Atlas for Human Assisted Reproduction*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
  12. Polim A, Handayani N, Aprilliana T, et al. Association between estradiol levels and clinical outcomes of IVF cycles with single blastocyst embryo transfer. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2021;10(2):49-55. doi:10.4103/2305-0500.311608
  13. Wang M, Hao C, Bao H, et al. Effect of elevated estradiol levels on the hCG administration day on IVF pregnancy and birth outcomes in the long GnRH-agonist protocol: analysis of 3393 cycles. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(2):407-414. doi:10.1007/s00404-016-4242-3
  14. Morales HSG, Guiot ML, López GGP, et al. Serum estradiol level on the day of trigger as a predictor of number of metaphase II oocytes from IVF antagonist cycles and subsequent impact on pregnancy rates. *JBRA Assisted Reproduction*. Published online 2021. doi:10.5935/1518-0557.20210007
  15. Li X, Zeng C, Shang J, et al. Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(10):1194-1201. doi:10.1097/CM9.0000000000000251
  16. Peñ JE, Chang PL, Chan LK, Zeitoun K, Thornton MH, Sauer M V. *Supraphysiological Estradiol Levels Do Not Affect Oocyte and Embryo Quality in Oocyte Donation Cycles*. Vol 17.; 2002.
  17. Vaughan DA, Harrity C, Sills ES, Mocanu E V. Serum estradiol:oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from >9000 IVF cycles in the Republic of Ireland. *Journal of Assisted Reproduction and*

- Genetics*. 2016;33(4):481-488. doi:10.1007/s10815-016-0664-x
18. Cheng J, Yang S, Ma H, Liang Y, Zhao J. Estradiol (E2) Reduction Adversely Affect the Embryo Quality and Clinical Outcomes of In Vitro Fertilization and Embryo transfer (IVF-ET). *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:1-8. doi:10.1155/2022/2473876
  19. Taheri F, Omidi M, Khalili MA, et al. The determination of estradiol to cumulus oocyte complex (COC) number ratio: Does it predict the outcomes of art cycles? *Journal of Reproduction and Infertility*. 2020;21(1):11-16.
  20. Wang M, Hao C, Bao H, et al. Effect of elevated estradiol levels on the hCG administration day on IVF pregnancy and birth outcomes in the long GnRH-agonist protocol: analysis of 3393 cycles. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295(2):407-414. doi:10.1007/s00404-016-4242-3
  21. Pillai A, T. F, P. R, T. P, N. A. Serum estradiol level on the day of ovulation trigger and pregnancy outcomes in in-vitro fertilisation-intracytoplasmic sperm injection cycles. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2019;8(10):3834. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20194344
  22. Wu CH, Kuo TC, Wu HH, Yeh GP, Tsai H Der. High serum estradiol levels are not detrimental to in vitro fertilization outcome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;46(1):54-59. doi:10.1016/S1028-4559(08)60108-4
  23. Taraborrelli S. Physiology, production and action of progesterone. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2015;94:8-16. doi:10.1111/aogs.12771
  24. Vanni VS, Somigliana E, Reschini M, et al. Top quality blastocyst formation rates in relation to progesterone levels on the day of oocyte maturation in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0176482. doi:10.1371/journal.pone.0176482
  25. Woo J, Kwon H, Choi D, et al. Effects of Elevated Progesterone Levels on the Day of hCG on the Quality of Oocyte and Embryo. *Journal of Clinical Medicine*. 2022;11(15):4319. doi:10.3390/jcm11154319

26. Baldini D, Savoia M V., Sciancalepore AG, et al. High progesterone levels on the day of HCG administration do not affect the embryo quality and the reproductive outcomes of frozen embryo transfers. *La Clinica terapeutica*. 2018;169(3):e91-e95. doi:10.7417/T.2018.2060
27. Magdum M, Chowdhury MAT, Begum N, Riya S. Types of Infertility and Its Risk Factors among Infertile Women: A Prospective Study in Dhaka City. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2022;10(04):158-168. doi:10.4236/jbm.2022.104014
28. Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017;5(1):24-29. doi:10.15296/ijwhr.2017.05
29. Strauss JF, Barbieri RL, Yen SSC. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. eight. (Strauss JF, Barbieri RL, eds.). Elsevier; 2019.
30. Hall JE, Hall ME, Guyton AC. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Elsevier; 2021.
31. Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *Journal of Reproductive Immunology*. 2013;97(1):43-50. doi:10.1016/j.jri.2012.10.011
32. Bulletti C, Bulletti FM, Sciorio R, Guido M. Progesterone: The Key Factor of the Beginning of Life. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(22):1-25. doi:10.3390/ijms232214138
33. Demayo FJ, Lydon JP. 90 Years of Progesterone New Insights Into Progesterone Receptor Signaling in the Endometrium Required for Embryo Implantation. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2020;65(1):T1-T14. doi:10.1530/JME-19-0212
34. Hermadi HA. Isolasi, Identifikasi dan Produksi human Chorionic Gonadotropin (hCG) dari Urine Wanita Hamil untuk Memanipulasi Maturasi Invitro dan Ovulasi Invivo pada Sapi .... Published online 2018. [https://repository.unair.ac.id/116211/%0Ahttps://repository.unair.ac.id/116211/1/KK\\_C\\_LP\\_50\\_19\\_HER\\_I.pdf](https://repository.unair.ac.id/116211/%0Ahttps://repository.unair.ac.id/116211/1/KK_C_LP_50_19_HER_I.pdf)

35. Fournier T, Guibourdenche J, Evain-Brion D. Review: hCGs: Different sources of production, different glycoforms and functions. *Placenta*. 2015;36(S1):S60-S65. doi:10.1016/j.placenta.2015.02.002
36. Strauss III JF. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management* title. Seventh Ed. Elsevier Saunders; 2008.
37. Sadler T. *The Developing Human : Clinically Oriented Embryology*. 12th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
38. Magli MC, Jones GM, Lundin K, van den Abbeel E. Atlas of human embryology: from oocytes to preimplantation embryos. Preface. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2012;27 Suppl 1(August). doi:10.1093/humrep/des229
39. Jaffe LA, Egbert JR. Regulation of Mammalian Oocyte Meiosis by Intercellular Communication Within the Ovarian Follicle. *Annual Review of Physiology*. 2017;79:237-260. doi:10.1146/annurev-physiol-022516-034102
40. Abbara A, Clarke SA, Dhillon WS. Novel concepts for inducing final oocyte maturation in in vitro fertilization treatment. *Endocrine Reviews*. 2018;39(5):593-628. doi:10.1210/er.2017-00236
41. Richards JAS. *The Ovarian Cycle*. Vol 107. 1st ed. Elsevier Inc.; 2018. doi:10.1016/bs.vh.2018.01.009
42. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, menstrual cycle. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; 2021.
43. Isa IS, Yusof UK, Mohd Zain M. Image Processing Approach for Grading IVF Blastocyst: A State-of-the-Art Review and Future Perspective of Deep Learning-Based Models. *Applied Sciences (Switzerland)*. 2023;13(2). doi:10.3390/app13021195
44. Xolmurodovich XJ, Abduvoxidovna RX. IN VITRO FERTILIZATION ± AS AN EFFECTIVE METHOD OF. 2021;8(4):4-7.
45. Badger-emeka L. In-vitro Fertilisation In-vitro Fertilisation. 2016;(January).
46. Marte Myhre R, Ritsa S. Development of In Vitro Fertilization, a Very Important Part of Human Reproductive Medicine, in the Last 40 Years.

- International Journal of Women's Health and Wellness*. 2019;5(1):1-5. doi:10.23937/2474-1353/1510089
47. Wasito B, Hidayat T. Apa dan Bagaimana Fertilisasi Dengan Bantuan Dari Luar (IVF). *Jurnal Kedokteran Yarsi*. 2015;13(1):1-13.
  48. Gardner DK, Simón C. *Handbook of In Vitro Fertilization*. (Gardner DK, Simón C, eds.). CRC Press; 2017. doi:10.1201/9781315157269
  49. Ingale K V, Hajare AL, Naik SU. An Overview on the Protocols used in the Management of Infertility. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Published online 2019:3-5. doi:10.7860/jcdr/2019/39855.12588
  50. Garner DK, Weissman A, Howles CM. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques. Volume 1: Laboratory Perspectives (Fifth Edition)*.; 2018. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Textbook+of+Assisted+Reproductive+Techniques#2>
  51. Chen Q, Wang Y, Sun L, et al. Controlled ovulation of the dominant follicle using progestin in minimal stimulation in poor responders. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2017;15(1):1-9. doi:10.1186/s12958-017-0291-0
  52. Bayer S. *The Boston IVF Handbook of Infertility Fourth Edition*. Fourth Edi. CRC Press; 2017.
  53. Gardner DK, Balaban B. Assessment of human embryo development using morphological criteria in an era of time-lapse, algorithms and “OMICS”: Is looking good still important? *Molecular Human Reproduction*. 2016;22(10):704-718. doi:10.1093/molehr/gaw057
  54. Kim SM, Kim JS. A Review of Mechanisms of Implantation. *Development & Reproduction*. 2017;21(4):351-359. doi:10.12717/dr.2017.21.4.351
  55. Stevens Brentjens L, Habets D, Den Hartog J, et al. Endometrial factors in the implantation failure spectrum: protocol of a MULTidisciplinary observational cohort study in women with Repeated Implantation failure and recurrent Miscarriage (MURIM Study). *BMJ Open*. 2022;12(6). doi:10.1136/bmjopen-2021-056714
  56. Ochoa-Bernal MA, Fazleabas AT. Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *International Journal*

- of Molecular Sciences*. 2020;21(6). doi:10.3390/ijms21061973
57. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the Survival of Early Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(19):1400-1408. doi:10.1056/nejmra000763
  58. Welt CK, Pagan YL, Smith PC, Rado KB, Hall JE. Control of follicle-stimulating hormone by estradiol and the inhibins: Critical role of estradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(4):1766-1771. doi:10.1210/jc.2002-021516
  59. Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2012;29(11):1227-1239. doi:10.1007/s10815-012-9861-4
  60. Ma J, Gao W, Li D. Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;13(January):1-21. doi:10.3389/fendo.2022.1061766
  61. Franasiak JM, Alecsandru D, Forman EJ, et al. A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2021;116(6):1436-1448. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.09.014
  62. Dahlan MS. *Besar Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel Dalam Penelitian Kedokteran Dan Kesehatan*. Salemba Medika, Jakarta; 2010.
  63. Dhyani IAD, Kurniawan Y, Negara MO. Hubungan Antara Faktor-Faktor Penyebab Infertilitas Terhadap Tingkat Keberhasilan Ivf-Icsi Di Rsia Puri Bunda Denpasar Pada Tahun 2017. *Jurnal Medika Udayana*. 2020;9(1):22-27.
  64. Kurniati NE, Mustikawati IS. Dengan Persepsi Kepuasan Pasien Di Klinik Bayi Tabung Morula Ivf Tangerang Tahun 2023. 2023;4(September):3356-3363.
  65. Imterat M, Agarwal A, Esteves SC, Meyer J, Harlev A. Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes. *Panminerva Medica*. 2019;(March):58-67. doi:10.23736/S0031-0808.18.03490-0
  66. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 2015;16(2):111-117.

doi:10.5152/jtgga.2015.15232

67. Adnyana IBP, Kurniawan Artha da BR, Tanjung nton, Rahman L. Karakteristik Faktor Penyebab Infertilitas pada Pasien yang Menjalani In-Vitro Fertilization (IVF). *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 2021;4(1):49-55. doi:10.24198/obgynia/v4.n1.245
68. Oseguera-López I, Ruiz-Díaz S, Ramos-Ibeas P, Pérez-Cerezales S. Novel Techniques of Sperm Selection for Improving IVF and ICSI Outcomes. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7(November). doi:10.3389/fcell.2019.00298
69. Meng Y, Tong XH, Liu R, Zhang Y. Does the elevated estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration affect embryo quality among women undergoing in vitro fertilization? *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2021;152(3):358-364. doi:10.1002/ijgo.13443
70. Siddhartha N, Reddy N, Pandurangi M, Tamizharasi M, Radha V, Kanimozhi K. Correlation of serum estradiol level on the day of ovulation trigger with the reproductive outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2016;9(1):23-27. doi:10.4103/0974-1208.178631
71. Suneeta M, Purna G, Neena M, Neeta S. Serum estradiol as a predictor of success of in vitro fertilization. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2014;64(2):124-129. doi:10.1007/s13224-013-0470-7
72. Ferronato G de A, dos Santos CM, Rosa PM da S, et al. Bovine in vitro oocyte maturation and embryo culture in liquid marbles 3D culture system. *PLOS ONE*. 2023;18(4):e0284809-. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0284809>
73. Fauque P, Jouannet P, Lesaffre C, et al. Assisted reproductive technology affects developmental kinetics, H19 imprinting control region methylation and H19 gene expression in individual mouse embryos. *BMC Developmental Biology*. 2007;7:1-19. doi:10.1186/1471-213X-7-116
74. Huffman, Sarah Rose; Pak, Youngju; Rivera, Rocío Melissa (2015). Superovulation induces alterations in the epigenome of zygotes, and results in differences in gene expression at the blastocyst stage in mice. *Molecular Reproduction and Development*, 82.pdf.



75. Tanada MS, Yoshida IH, Santos M, et al. The impact of high progesterone levels on the day of HCG administration in assisted human reproduction treatments. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2018;22(2):99-101. doi:10.5935/1518-0557.20180020
76. Silverberg AC, S. Jindal, Cohen H, N. Santoro. Progesterone levels on the day after hCG administration are predictive of fragmentation in cleaving embryos. *FERTILITY & STERILITY*. 2004;Volume 82,(January 2000):2004.
77. Sermondade N, Delarouzire V, Ravel C, et al. Characterization of a recurrent poor-quality embryo morphology phenotype and zygote transfer as a rescue strategy. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;24(4):403-409. doi:10.1016/j.rbmo.2012.01.004
78. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertility and Sterility*. 2009;91(3):949-952. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.12.064
79. Werlin LB, Marello EC, Nass TE. Is there an ideal estradiol (E2) above which implantation is less likely to occur? *Fertility and Sterility*. 2011;96(3):S181-S182. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.707
80. Li Q, Ruan L, Zhu L, Yang Z, Zhu M, Luo Y. Elevated estradiol levels in frozen embryo transfer have different effects on pregnancy outcomes depending on the stage of transferred embryos. *Scientific Reports*. 2022;12(1):1-7. doi:10.1038/s41598-022-09545-7
81. Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure— a review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(18). doi:10.3390/ijms221810082
82. Herida AR, Soelaeman MF. Progesterone Serum Level on HCG Trigger Day among Frozen Embryo Transfer IVF Patients and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bali Medical Journal*. 2023;12(3):2548-2554. doi:10.15562/bmj.v12i3.4726
83. Chang KT, Su YT, Tsai YR, et al. High levels estradiol affect blastocyst

- implantation and post-implantation development directly in mice. *Biomedical Journal*. 2022;45(1):179-189. doi:10.1016/j.bj.2021.01.004
84. Novia D, Lubis HP, Halim B, et al. The impact of late follicular progesterone level on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcome: Case-control study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2020;18(5):367-374. doi:10.18502/ijrm.v13i5.7157
  85. Teh WT, McBain J, Rogers P. What is the contribution of embryo-endometrial asynchrony to implantation failure? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2016;33(11):1419-1430. doi:10.1007/s10815-016-0773-6
  86. Evans MB, Healy MW, DeCherney AH, Hill MJ. Adverse effect of prematurely elevated progesterone in in vitro fertilization cycles: A literature review. *Biology of Reproduction*. 2018;99(1):45-51. doi:10.1093/biolre/iy082
  87. Hwang SY, Jeon EH, Kim SC, Joo JK. Clinical factors that affect the pregnancy rate in frozen-thawed embryo transfer in the freeze-all policy. *Yeungnam University Journal of Medicine*. 2020;37(1):47-53. doi:10.12701/yujm.2019.00346
  88. Shin JJ, Jeong Y, Nho E, Jee BC. Clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles after freeze-all policy to prevent ovarian hyperstimulation syndrome. *Obstetrics and Gynecology Science*. 2018;61(4):497-504. doi:10.5468/ogs.2018.61.4.497
  89. Kawai K, Harada T, Ishikawa T, et al. Parental age and gene expression profiles in individual human blastocysts. *Scientific Reports*. 2018;8(1):1-10. doi:10.1038/s41598-018-20614-8
  90. Suryoningrat D, Laqif A, Soetrisno S, Budihastuti UR, Sulistyowati S. Apakah Endometriosis Mempengaruhi Kualitas Embryo pada Pasien In vitro Fertilization? *Jurnal Kesehatan Reproduksi*. 2021;8(1):54-58.
  91. Robin C, Uk A, Decanter C, et al. Impact of endometriosis on oocyte morphology in IVF-ICSI: retrospective study of a cohort of more than 6000 mature oocytes. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021;19(1):160. doi:10.1186/s12958-021-00798-x
  92. Shebl O, Sifferlinger I, Habelsberger A, et al. Oocyte competence in in vitro

- fertilization and intracytoplasmic sperm injection patients suffering from endometriosis and its possible association with subsequent treatment outcome: a matched case–control study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6). doi:10.1111/aogs.12941
93. Wulandari TIPA, Mahendra INB, Fajar IB, Manuaba IB, Sudiman J. 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. *E-Jurnal Medika Udayana*. 2021;10(3):40-47.
  94. Stolwijk AM, Sc M. The impact of the woman ' s age on the success of standard and donor in vitro fertilization \*. 1997;0282(97).
  95. Pathare ADS, Loid M, Saare M, et al. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. *Human Reproduction Update*. 2023;29(6):773-793. doi:10.1093/humupd/dmad019
  96. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reproductive Health*. 2018;15(1):1-15. doi:10.1186/s12978-018-0481-z
  97. Zander-Fox DL, Henshaw R, Hamilton H, Lane M. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged  $\leq 38$  years. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2012;52(3):270-276. doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01453.x