



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis



CrossMark

Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) vs Human Chorionic Gonadotropin (hCG) vs Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) + Human Chorionic Gonadotropin (HCG) sebagai stimulan pematangan oosit, tingkat pembuahan, kualitas embrio, tingkat kehamilan, tingkat kelahiran, dan Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) pada program bayi tabung di Rumah Sakit Puri Bunda dan Rumah Sakit BROS tahun 2017-2020

Putu Nody Asta Kusuma^{1*}, Jaqueline Sudiman², Made Suyasa Jaya²,
I Gede Ngurah Harry Wijaya Surya², Anak Agung Ngurah Anantasika², Ida Bagus Putra Adnyana²

ABSTRACT

Background: The stimulation of Human Chorionic Gonadotropin (hCG) vs. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) agonists vs. hCG + GnRH agonists plays an important role in influencing oocyte maturation, fertilization, embryo quality, pregnancy, live birth rates, and Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) during IVF. This study aims to determine the effectiveness of hCG vs. GnRH agonist stimulation vs. hCG + GnRH agonists regarding oocyte maturation levels, embryo quality, fertilization, pregnancy, live birth rates, and OHSS while undergoing IVF program.

Methods: This cross-sectional analytic study was conducted on 86 samples, including 33 hCG group, 12 GnRH agonist group, and 41 hCG + GnRH agonist group. The secondary data was obtained from the IVF clinical

laboratory results at Puri Bunda Hospital and BROS hospital. Data were analyzed using SPSS version 20 for Windows.

Results: There were no significant differences in age, duration of infertility, levels of Follicle Stimulating Hormone (FSH), Luteinizing Hormone (LH), estradiol, duration of stimulation, level of oocyte maturation, fertilization, embryo quality, pregnancy, live birth rate and OHSS ($p > 0.05$) in each group. However, there was a significant difference in the Body Mass Index (BMI) ($p = 0.032$) and the number of oocytes ($p = 0.020$) in each group.

Conclusion: There were no significant differences in oocyte maturation, fertilization rates, embryo quality, pregnancy, live birth rates, and OHSS.

Keywords: hCG, GnRH agonist, Oocyte Maturation, Embryo Quality, Pregnancy.

Cite This Article: Kusuma, P.N.A., Sudiman, J., Jaya, M.S., Surya, I.G.N.H.W., Anantasika, A.A.N., Adnyana, I.B.P. 2021. *Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) vs Human Chorionic Gonadotropin (hCG) vs Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) + Human Chorionic Gonadotropin (HCG) sebagai stimulan pematangan oosit, tingkat pembuahan, kualitas embrio, tingkat kehamilan, tingkat kelahiran, dan Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) pada program bayi tabung di Rumah Sakit Puri Bunda dan Rumah Sakit BROS tahun 2017-2020.* Intisari Sains Medis 12(1): 164-170. DOI: 10.15562/ism.v12i1.875

ABSTRAK

Latar Belakang: Stimulasi *Human Chorionic Gonadotropin (hCG) vs Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) agonis vs hCG+GnRH agonis* berperan penting dalam mempengaruhi pematangan oosit, pembuahan,

kualitas embrio, kehamilan, tingkat kelahiran hidup, dan *Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS)* pada saat menjalani program bayi tabung. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas dari

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia

*Korespondensi:

Putu Nody Asta Kusuma;
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia;
kusumanody@gmail.com

Diterima: 04-12-2020

Disetujui: 28-03-2021

Diterbitkan: 22-04-2021

stimulasi hCG vs GnRH agonis vs hCG+GnRH agonis mengenai tingkat pematangan oosit, kualitas embrio, pembuahan, kehamilan, kelahiran dan OHSS saat menjalani program bayi tabung.

Metode: Penelitian potong lintang analitik ini dilakukan terhadap 86 sampel meliputi 33 kelompok hCG, 12 kelompok GnRH agonis, dan 41 kelompok hCG+GnRH agonis. Data sekunder diperoleh dari hasil laboratorium klinik IVF Rumah Sakit Puri Bunda dan rumah sakit BROS. Data dianalisis dengan SPSS versi 20 untuk Windows.

Hasil: Tidak terdapat perbedaan bermakna pada usia,

durasi infertilitas, kadar *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH), estradiol, durasi stimulasi, tingkat pematangan oosit, pembuahan, kualitas embrio, kehamilan, tingkat kelahiran hidup dan OHSS ($p>0,05$) pada masing-masing kelompok. Namun, terdapat perbedaan bermakna pada Indeks Massa Tubuh (IMT) ($p=0,032$) dan jumlah oosit ($p=0,020$) pada masing-masing kelompok.

Kesimpulan: Tidak ditemukannya perbedaan yang bermakna pada tingkat pematangan oosit, pembuahan, kualitas embrio, kehamilan, tingkat kelahiran hidup dan OHSS.

Kata kunci: hCG, GnRH agonis, Pematangan Oosit, Kualitas Embrio, Kehamilan.

Sitasi Artikel ini: Kusuma, P.N.A., Sudiman, J., Jaya, M.S., Surya, I.G.N.H.W., Anantasika, A.A.N., Adnyana, I.B.P. 2021. *Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) vs Human Chorionic Gonadotropin (hCG) vs Gonadotropin Releasing Hormone Agonis (GnRH-A) + Human Chorionic Gonadotropin (hCG) sebagai stimulan pematangan oosit, tingkat pembuahan, kualitas embrio, tingkat kehamilan, tingkat kelahiran, dan Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) pada program bayi tabung di Rumah Sakit Puri Bunda dan Rumah Sakit BROS tahun 2017-2020. Intisari Sains Medis 12(1): 164-170. DOI: 10.15562/ism.v12i1.875*

PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan komponen kritis dalam kesehatan reproduksi yang sering kali dilupakan.¹ Infertilitas dapat menyebabkan tekanan dan depresi serta diskriminasi dalam masyarakat. Infertilitas adalah ketidakmampuan untuk hamil, mempertahankan kehamilan dan membawa kehamilan kepada kelahiran hidup.¹ Berdasarkan data dari prevalensi infertilitas global, pada tahun 2010 sebanyak 19% wanita berusia 20-44 tahun berusaha memiliki anak dan tidak dapat melahirkan hidup, dan sebanyak 10,5% wanita yang berusaha memiliki anak tidak dapat mengandung setelah satu kali memiliki anak.¹ Tingkat infertilitas dari tahun 1990 hingga 2010 hanya menurun sebesar 0,1%.¹ Di Asia, prevalensi infertilitas tergolong tinggi dibandingkan dengan benua lain yaitu 30,8%.¹ Di Indonesia, prevalensi infertilitas diperkirakan sebesar 21,3% dari seluruh total populasi. Dari 38,9 juta pasangan usia subur di Indonesia, 10-15% dinyatakan infertil dan diperkirakan 4-6 juta pasangan memerlukan pengobatan infertilitas untuk mendapatkan keturunan.²

Dewasa ini teknologi di dunia kedokteran, berkembang pesat terutama dalam bidang teknologi reproduksi berbantu. Untuk menyukseskan

penatalaksanaan ini, dilakukan stimulasi ovarium terkendali dengan memberikan stimulasi hormon dari luar seperti analog *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) agonist dan antagonis atau dengan pemberian stimulasi ringan seperti *clomiphene citrate*.^{3,4} Indikasi dilakukannya teknologi *In Vitro Fertilization* (IVF) adalah faktor sperma yang tidak bagus baik secara kualitas maupun kuantitas, oklusi kedua tuba falopi, tidak hamil setelah 3-4 kali inseminasi intra uteri, endometriosis derajat sedang berat, infertilitas idiopatik setelah 3 tahun pengobatan dan gangguan ovulasi dengan penurunan cadangan telur.⁵ Stimulasi ovarium penting untuk dilakukan agar mendapatkan jumlah sel telur matur yang lebih banyak untuk menjadi embrio sehingga dapat meningkatkan kemungkinan kehamilan.

Terdapat dua jenis stimulasi yang dapat diberikan pada wanita yang mengikuti program IVF yaitu: *long protocol* dan *short protocol*. Untuk pematangan sel telur (oosit) maka dapat diberikan hormon *Human Chorionic Gonadotropin* (hCG) ataupun pemberian buserelin.^{6,7} hCG merupakan hormon eksogen yang bekerja seperti LH dengan waktu paruh yang lebih panjang.⁶ Adanya lonjakan LH yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan *Vascular Endothelial Growth*

Factor (VEGF) sehingga akan merangsang permeabilitas pembuluh darah. Hal ini akan meningkatkan kemungkinan terjadinya *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* (OHSS).⁸ Oleh sebab itu hCG kurang sesuai untuk wanita dengan folikel yang banyak dan estradiol yang cenderung tinggi. OHSS akan menimbulkan gejala berupa adanya nyeri perut, mual, muntah, hipovolemik, ketidakseimbangan elektrolit, asites hingga peritonitis generalis dan gagal ginjal akut yang dapat membahayakan nyawa.⁹ Agen lain yang digunakan untuk pematangan oosit adalah GnRH-agonist. GnRH-agonist ini diketahui dapat menurunkan secara bermakna terjadinya OHSS dibandingkan dengan penggunaan hCG karena hormon ini meningkatkan kadar LH endogen secara lebih alami.

Berdasarkan pemaparan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan penggunaan hCG dengan penggunaan kombinasi GnRH agonist+hCG atau hanya GnRH agonist terhadap tingkat pematangan sel telur, tingkat pembuahan, tingkat kualitas embrio, tingkat kehamilan, tingkat kelahiran hidup dan tingkat OHSS pada wanita yang menjalani program IVF di laboratorium bayi tabung RS Puri Bunda dan RS BROS, Denpasar, Bali, Indonesia.

Tabel 1. Karakteristik dasar sampel penelitian

Karakteristik	Kelompok (N=86)			p
	HCG (N=33)	GNRH agonis (N=12)	hCG + GnRH agonis (N=41)	
Usia (Tahun) (rerata±SB)	30,97±4,48	29,25±3,95	29,90±3,46	0,499
Indeks Massa Tubuh (kg/m ²)	28,35±3,75	20,7±2,06	23,41±4,04	0,032*
Jumlah Siklus, n (%)				
1	29 (88,00)	11 (92,00)	35 (86,00)	-
>1	4 (12,00)	1 (8,00)	6 (14,00)	
Jenis Infertilitas, n (%)				
Primer	19 (57,00)	7 (58,00)	32 (77,00)	-
Sekunder	14 (43,00)	5 (42,00)	9 (23,00)	
Durasi Infertilitas (Tahun) (rerata±SB)	4,45±3,22	4,91±4,75	4,41±3,49	0,939
Hormon Basal (mUI/mL) (rerata±SB)				
FSH	4,75±1,74	5,75±2,85	4,88±1,74	0,698
LH	3,46±1,32	5,09±2,97	4,01±1,71	0,094
Estradiol	40,70±10,50	34,50±11,60	41,50±17,30	0,363
Durasi Stimulasi (rerata±SB)	7,40±0,66	7,50±0,67	7,60±1,90	0,690
Pematangan Oosit (rerata±SB)	26,09±7,90	25,75±9,40	25,63±7,73	
Jumlah Folikel	861	309	1051	0,971
Jumlah Oosit	24,39±9,00	14,16±7,50	18,04±8,20	0,020*
Jumlah Oosit yang matang	11,88±4,96	11,5±6,69	13,85±6,70	0,454
Tingkat Pembuahan (rerata±SB)	8,73±3,97	8,25±5,27	10,46±5,85	0,364
Kualitas Embrio (rerata±SB)				
Embrio Hari ke-2				
Derajat 1	5,45±3,53	4,33±3,42	6,20±4,92	0,579
Derajat 2	3,18±2,31	3,00±2,92	4,37±3,44	0,297
Derajat 3	0,18±0,52	0,83±1,19	0,54±1,26	0,079
Embrio Hari ke-3				
Derajat 1	4,27±3,13	3,42±3,23	4,88±4,23	0,531
Derajat 2	3,12±3,24	2,42±1,44	4,05±4,07	0,503
Embrio Transfer	2,42±0,75	2,50±0,52	2,54±0,59	0,602
Tingkat Kehamilan, n (%)				
Kehamilan Kimia	19 (57,00)	4 (33,00)	24 (59,00)	0,277
Kehamilan Klinis	14 (73,60)	3 (75,00)	21 (87,50)	0,265
Tingkat Implantasi, n (%)	18 (48,60)	6 (40,00)	21 (57,40)	0,454
Tingkat Kelahiran Hidup, n (%)	13 (72,20)	3 (50,00)	20 (95,20)	0,318
OHSS, n (%)				
Ringan	0 (0,00)	2 (16,60)	0 (0,00)	-
Sedang	2 (6,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	
Berat	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	

SB: Simpang Baku; FSH: *Follicle-Stimulating Hormone*; LH: *Luteinizing Hormone*; OHSS: *Ovarian Hyperstimulation Syndrome* *Dikatakan bermakna apabila nilai p kurang dari 0,05.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang akan dilakukan adalah penelitian observasional (*non-experimental*) analitik dengan data yang diambil secara potong lintang (*cross-sectional*) dengan teknik *Total Sampling*. Dalam penelitian ini peneliti melakukan observasi atau pengukuran variabel pada satu saat yang artinya tiap subjek hanya diobservasi satu kali saja dan pengukuran pada variabel subjek hanya dilakukan pada saat pemeriksaan tersebut saja. Populasi terjangkau yang diteliti adalah pasien *hyper-responders*

yang distimulasi dengan GnRH agonis, hCG, dan GnRH agonis + hCG di RS Puri Bunda dan RS BROS yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun sampel yang dipilih pada penelitian ini telah memenuhi kriteria inklusi seperti: 1) Wanita yang menjalani program IVF di RS Puri Bunda dan RS BROS; 2) Menjalani perawatan pada periode 2017-Juli 2020; dan 3) Estradiol akhir ≥ 3000 mIU/L atau jumlah folikel ≥ 20 (*hyper-responders*). Sedangkan kriteria eksklusi adalah: 1) pasien memiliki pencatatan data rekam medis yang tidak lengkap dan 2) *Normo*

atau *poor responders*.

Variabel independen (bebas) pada penelitian ini adalah pemberian GnRH agonis atau hCG saja atau kombinasi hCG dan GnRH agonis pada protokol prosedur IVF. Sedangkan variabel dependen (terikat) pada penelitian ini adalah tingkat kematangan sel telur meliputi jumlah folikel, oosit yang didapat, dan oosit yang matur. Tingkat pembuahan, tingkat kualitas embrio meliputi jumlah embrio hari ke-2 (derajat I, II, dan III) dan ke-3 (derajat I dan II). Tingkat kehamilan meliputi tingkat kehamilan kimia,

kehamilan klinis, dan implantasi.

Data yang diperoleh akan diolah menggunakan program SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versi 20 untuk Windows, dianalisis secara analitik, dan disajikan dalam bentuk Tabel, diagram, atau grafik serta dianalisis untuk menentukan perbandingan antara pematangan oosit, pembuahan, kualitas embrio, kehamilan, dan OHSS sampel kasus terhadap kontrol. Data dianalisis untuk mengetahui hubungan perbedaan pematangan oosit, pembuahan, kualitas embrio, kehamilan, dan OHSS terhadap pasien yang menjalani program bayi tabung.

HASIL

Berdasarkan [Tabel 1](#), dapat dilihat bahwa pada kelompok GnRH agonis, ditemukan rerata usia yang lebih rendah yaitu $29,25 \pm 3,95$ tahun sedangkan pada kelompok hCG+ GnRH agonis rerata usianya $29,90 \pm 3,46$ tahun, dan pada kelompok hCG rerata usianya $30,97 \pm 4,48$ tahun.

Indeks Massa Tubuh (IMT) pada kelompok hCG memiliki rerata IMT tertinggi yaitu $28,35 \pm 33,75$ kg/m², sedangkan pada kelompok GnRH memiliki rerata IMT $20,7 \pm 2,06$ kg/m², dan pada kelompok hCG +GnRH agonis memiliki rerata IMT $23,41 \pm 4,04$ ([Tabel 1](#)). Proporsi jumlah siklus 1 lebih banyak pada kelompok GnRH agonis, sementara proporsi jumlah siklus lebih dari 1 lebih banyak pada kelompok hCG+GnRH agonis. Proporsi jenis infertilitas primer lebih banyak pada kelompok hCG+GnRH agonis, sedangkan proporsi jenis infertilitas sekunder lebih banyak pada kelompok hCG. Rerata durasi infertilitas pada seluruh kelompok tidak berbeda secara bermakna ($p > 0,05$) ([Tabel 1](#)).

Kadar hormon basal FSH dan LH pada ke-3 kelompok tidak ditemukan perbedaan yang bermakna dan kelompok GnRH agonis memiliki rerata tertinggi dibandingkan kelompok lainnya yaitu $5,75 \pm 2,85$ mUI/mL pada FSH, dan $5,09 \pm 2,97$ mUI/mL pada LH ([Tabel 1](#)). Pada kadar estradiol basal jika dilihat dari reratanya maka rerata tertinggi terdapat pada kelompok hCG dan GnRH agonis yaitu $41,5 \pm 17,3$ mUI/mL. Jika dilihat dari lama stimulasi hormon pada ke-3

kelompok ini, ditemukan rerata tertinggi pada kelompok hCG dan GnRH agonis yaitu sebesar $7,60 \pm 1,90$ mUI/mL ([Tabel 1](#)).

Berdasarkan tingkat pematangan oosit, ditemukan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) pada jumlah oosit ([Tabel 1](#)). Pada jumlah folikel dan oosit yang matang tidak ditemukannya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+ GnRH agonis. Apabila dilihat dari reratanya, pada kelompok hCG+GnRH memiliki rerata oosit matang tertinggi dibandingkan kelompok lainnya yaitu $13,66 \pm 6,7$, sedangkan pada kelompok hCG rerata jumlah oosit yang matang adalah $11,88 \pm 4,96$ dan pada kelompok GnRH agonis rerata jumlah oosit yang matang adalah $11,5 \pm 6,69$. Jika dilihat dari rerata jumlah folikel dan jumlah oosit tertinggi pada kelompok hCG ([Tabel 1](#)).

Berdasarkan tingkat pembuahan, tidak ditemukannya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) pada tingkat pembuahan antara kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+ GnRH agonis. Apabila dilihat dari reratanya, pada kelompok hCG+GnRH memiliki rerata jumlah pembuahan tertinggi yaitu $10,46 \pm 5,85$, dibandingkan dengan kelompok lainnya. Pada kelompok hCG rerata jumlah pembuahannya adalah $8,73 \pm 3,97$ sedangkan pada kelompok GnRH agonis memiliki rerata jumlah pembuahan terkecil yaitu $8,25 \pm 5,27$ ([Tabel 1](#)).

Kualitas embrio pada program IVF dilihat pada hari ke 2 setelah stimulasi, hari ke 3 dan jumlah embrio yang berhasil ditransfer. Dimana jika dilihat berdasarkan rerata jumlah embrio hari ke-2 derajat 1 tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis, rerata jumlah embrio hari ke-2 derajat 2 tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis, dan rerata jumlah embrio hari ke-2 derajat 3 tertinggi pada kelompok GnRH agonis. Akan tetapi berdasarkan hasil uji statistik untuk membandingkan rerata antara masing-masing kelompok tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) ([Tabel 1](#)).

Tingkat kehamilan yang diukur pada penelitian ini adalah tingkat kehamilan kimiawi, tingkat kehamilan klinis, dan tingkat implantasi, hasil pengukuran dapat

dilihat pada [Tabel 1](#). Tingkat kehamilan kimiawi tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis, dibandingkan dengan kelompok hCG, dan GnRH agonis. Tingkat kehamilan klinis tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis, dibandingkan dengan kelompok hCG, dan GnRH agonis. Tingkat Implantasi tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis. Perbedaan tingkat kehamilan kimia, tingkat kehamilan klinis, dan tingkat implantasi antara ke-3 kelompok tersebut tidak ditemukan secara bermakna ($p > 0,05$) berdasarkan uji statistik yang telah dilakukan ([Tabel 1](#)).

Berdasarkan tingkat kelahiran, tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) pada tingkat kelahiran antara kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+ GnRH agonis. Jika dilihat dari persentasenya maka tingkat kelahiran tertinggi pada kelompok hCG +GnRH agonis yaitu sebesar 95,20%, sedangkan pada kelompok hCG sebesar 72,20%, dan pada kelompok GnRH agonis memiliki persentase terkecil sebesar 50,00% terhadap tingkat implantasi ([Tabel 1](#)).

OHSS dilihat dari gejala yang dialami pasien setelah distimulasi hormon bisa dilihat pada [Tabel 1](#). Tingkat OHSS ini dapat kita lihat tertinggi pada kelompok GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG dan hCG+ GnRH agonis ([Tabel 1](#)). Jika dilihat dari tingkatan OHSS pada kelompok hCG terdapat 2 (6,00%) pasien yang alami OHSS sedang sampai berat, sedangkan pada kelompok GnRH agonis hanya terdapat 2 (16,60%) pasien alami OHSS ringan ([Tabel 1](#)).

PEMBAHASAN

Program bayi tabung dapat menjadi pilihan bagi penderita infertilitas untuk memperoleh keturunan.¹⁰ Kesuksesan program bayi tabung dapat dipengaruhi oleh pematangan oosit, pembuahan, embrio, dan kehamilan sehingga hal ini menjadi indikator kesuksesan pada program bayi tabung. Menurut konsensus penanganan infertilitas pentingnya stimulasi ovarium untuk dilakukan agar mendapatkan jumlah sel telur matang yang banyak untuk menjadi embrio sehingga dapat meningkatkan kemungkinan kehamilan.¹⁰

Berdasarkan studi kepustakaan, terdapat variasi perbedaan yang bermakna maupun yang tidak bermakna mengenai kualitas atau indikator yang menjadi tolak ukur keberhasilan program bayi tabung pada kelompok distimulasi hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis.¹¹⁻¹⁴

Perbedaan pematangan oosit tiap kelompok pada penelitian ini bisa dilihat pada hasil penelitian ini. Berdasarkan jumlah folikel, oosit didapat, dan oosit matang diperoleh perbedaan yang tidak bermakna antara kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis. Penelitian yang dibuat Haas J et al., mempunyai hasil yang berbeda dengan penelitian ini, dimana pada penelitian terdahulu mengatakan jumlah folikel banyak pada kelompok hCG+GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG.¹² Beberapa penelitian lainnya mempunyai hasil yang berbeda dengan penelitian ini mengenai jumlah oosit yang didapat, yang menyebutkan rerata oosit yang didapat lebih tinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG.^{13,14} Pada penelitian yang dilakukan Hass J et al., pada tahun 2014 mempunyai hasil yang berbeda dengan penelitian ini dimana rerata oosit yang didapat berjumlah lebih banyak pada kelompok GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG.¹⁵ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shapiro M et al., jika dilihat dari pematangan oositnya, yang menyatakan adanya perbedaan tidak bermakna antara kelompok hCG dengan hCG+GnRH agonis dan dengan rerata pematangan oosit yang tinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis.¹⁴

Pada penelitian Engmann L et al., dan Yilmaz N et al., memberikan hasil yang berbeda dengan penelitian ini dimana rerata pematangan oosit pada kelompok GnRH agonis lebih tinggi dibandingkan rerata maturasi oosit pada kelompok hCG, namun perbedaan ini tidak bermakna.^{16,17} Terdapat dugaan bahwa GnRH agonis memberi efek stimulasi lonjakan FSH disamping lonjakan LH yang dapat memberikan dampak pematangan oosit yang lebih fisiologis dibandingkan dengan hCG.¹⁸

Berdasarkan pembuahan di dapatkan perbedaan yang tidak bermakna antara

kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin MH et al., dan Shapiro M et al., yaitu tidak memberikan perbedaan yang bermakna antara kelompok hCG+GnRH agonis dengan kelompok hCG.^{13,14} Akan tetapi penelitian Hass J et al., pada tahun 2014 menunjukkan hasil yang sama dimana rerata pembuahan pada kelompok GnRH agonis lebih tinggi daripada rerata kelompok hCG namun perbedaan rerata ini tidak bermakna.¹⁵

Jika ditinjau dari jumlah embrio hari kedua berdasarkan derajatnya 1 dan 2 tidak ditemukan perbedaan yang bermakna, dan jika ditinjau jumlah embrio hari kedua derajat 3 ditemukan perbedaan yang bermakna. Pada embrio hari ketiga berdasarkan derajatnya diperoleh hasil yang tidak bermakna berbeda. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Lin MH et al., yang mana hasilnya rerata jumlah embrio tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok hCG dengan hCG+ GnRH agonis.¹³ Penelitian yang dilakukan oleh Engmann L et al., dan Humaidan P et al., mendapatkan hasil yang tidak bermakna antara kelompok hCG dengan GnRH agonis.^{16,19}

Pada penelitian ini hasil embrio transfer tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok hCG, GnRH agonis, dan hCG+ GnRH agonis. Hasil penelitian ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Lin MH et al., dan Shapiro M et al., mendapatkan hasil yang tidak bermakna antara kelompok hCG+ GnRH agonis.^{13,14} Namun, pada penelitian ini rerata embrio transfer tertinggi pada kelompok hCG+ GnRH agonis, sedangkan pada penelitian Lin MH et al., dan Shapiro M et al., hasil rerata embrio transfer tertinggi pada kelompok hCG.^{13,14} Pada penelitian Engmann L et al., dan Humaidan P et al., mendapatkan hasil yang sama pada penelitian ini berdasarkan kelompok hCG dan GnRH agonis.^{16,19}

Hasil penelitian ini memiliki hasil yang berbeda dengan dengan penelitian yang dilakukan oleh Shapiro M et al., dimana menyebutkan tingkat kehamilan kimiawi yang tinggi pada kelompok hCG jika dibanding dengan kelompok hCG+GnRH agonis.¹⁴ Penelitian Youssef MA et al., dan Le MT et al., mempunyai

hasil yang berbeda dengan penelitian ini yaitu tingkat kehamilan klinis yang lebih tinggi pada kelompok hCG dibandingkan dengan GnRH agonis.^{20,21} Hal ini disebabkan karena tidak bagusnya persiapan endometrium pada fase luteal di kelompok yang mendapat stimulasi GnRH agonis.^{20,21} Penelitian yang dilakukan Lin MH et al., dan Hass J et al., mempunyai hasil yang sama dengan penelitian ini dimana diperoleh hasil yang bermakna diantara kelompok yang yang diteliti, hal ini diduga bahwa penambahan GnRH-agonis pada fase preovulatori dapat menyingkirkan GnRH antagonis dari reseptor GnRH di endometrium dan sel yang memproduksi GnRH lainnya sehingga implantasi dapat berjalan dengan lebih baik.^{12,13} Selain itu, dapat juga terjadi peningkatan FSH yang serupa dengan peningkatan hormon pada siklus natural. Penelitian Lin MH et al., dan Hass J et al., mempunyai hasil yang sama dengan penelitian ini yaitu didapatkan tingkat implantasi yang tinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG.^{12,13}

Berdasarkan persentase tingkat kelahiran antar ke-3 kelompok diperoleh persentase kelahiran hidup tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis. Penelitian yang dilakukan oleh Youssef MA et al., mempunyai hasil yang sama dengan penelitian ini, yang menyebutkan tingkat kelahiran yang rendah pada kelompok GnRH agonis.²⁰ Hasil penelitian ini memiliki hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Lin MH et al., dan Hass J et al., yang menyebutkan tingkat kelahiran hidup tertinggi pada kelompok hCG+GnRH agonis dibandingkan dengan kelompok hCG.^{13,22} Hasil penelitian ini mempunyai hasil yang berbeda dengan hasil penelitian Shapiro M et al., yang menyebutkan tingkat kelahiran hidup tertinggi pada kelompok hCG dibandingkan dengan kelompok hCG+GnRH agonis.¹⁴

Berdasarkan persentase OHSS antara ke-3 kelompok diperoleh persentase OHSS tertinggi pada kelompok GnRH agonis, jika dilihat dari tingkatan OHSS maka pada kelompok hCG sering menimbulkan OHSS sedang sampai berat pada pasien dibandingkan dengan kelompok GnRH agonis. Hasil penelitian

ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Delvigne A et al., yaitu OHSS pada kelompok GnRH agonis sering muncul pada tingkat OHSS yang ringan dibandingkan tingkat yang sedang dan berat.²³ Penelitian yang dilakukan oleh Devroey P dan Adriaensen P mempunyai hasil yang sama dengan penelitian ini dimana tingkat OHSS yang parah sering terjadi pada pasien yang mendapatkan stimulasi hCG.²⁴ Akan tetapi, hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Galindo A et al., dimana persentase OHSS tertinggi pada kelompok hCG jika dibandingkan dengan kelompok GnRH agonis.²⁵ Hal ini diduga karena adanya lonjakan LH yang tinggi dapat menyebabkan peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) sehingga akan merangsang permeabilitas pembuluh darah.^{26,27} Pada penelitian O'Neill et al., dan Sehyan A et al., mendapatkan hasil yang berbeda pada penelitian ini yaitu kelompok hCG+GnRH agonis beresiko lebih besar terkena OHSS dibandingkan dengan kelompok GnRH agonis.^{28,29}

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan maturasi oosit antara pasien yang distimulasi dengan hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis pada program bayi tabung. Tidak terdapat perbedaan pembuahan antara pasien yang distimulasi dengan hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis pada program bayi tabung. Tidak terdapat perbedaan kualitas embrio, kualitas kehamilan, dan tingkat kelahiran antara pasien yang distimulasi dengan hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis pada program bayi tabung. Terdapat perbedaan OHSS antara pasien yang distimulasi dengan hCG, GnRH agonis, dan hCG+GnRH agonis pada program bayi tabung.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

ETIKA PENELITIAN

Protokol penelitian untuk *Ethical Clearance* dari Komisi Etik Penelitian

Fakultas Kedokteran UNUD/RSUP Sanglah Denpasar telah diberikan sebelum penelitian dilaksanakan.

PENDANAAN

Seluruh biaya penelitian dan biaya lainnya yang dibutuhkan akibat penelitian ini ditanggung oleh peneliti.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari tahap penyusunan kerangka konsep, pengambilan data, analisis data penelitian, hingga interpretasi hasil dalam bentuk publikasi ilmiah.

DAFTAR PUSTAKA

- Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):e1001356.
- Bennett LR. Infertility, Adoption, and Family Formation in Indonesia. *Med Anthropol*. 2018;37(2):101-116.
- Kolibianakis E, Bourgain C, Albano C, Osmanagaoglu K, Smits J, Van Steirteghem A, et al. Effect of ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone, gonadotropin releasing hormone antagonists, and human chorionic gonadotropin on endometrial maturation on the day of oocyte pick-up. *Fertil Steril*. 2002;78(5):1025-9.
- Teramoto S, Kato O. Minimal ovarian stimulation with clomiphene citrate: a large-scale retrospective study. *Reprod Biomed Online*. 2007;15(2):134-148.
- Diedrich K, al-Hasani S, van der Ven H, Bauer O, Werner A, Krebs D. Indications for in-vitro fertilization and results. *Hum Reprod*. 1992;7 Suppl 1:115-121.
- Buckett WM, Chian RC, Tan SL. Human chorionic gonadotropin for in vitro oocyte maturation: does it improve the endometrium or implantation?. *J Reprod Med*. 2004;49(2):93-98.
- Trasorras VL, Chaves MG, Miragaya MH, Pinto M, Rutter B, Flores M, et al. Effect of eCG superstimulation and busserelin on cumulus-oocyte complexes recovery and maturation in llamas (*Lama glama*). *Reprod Domest Anim*. 2009;44(3):359-364.
- Budev MM, Arroliga AC, Falcone T. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(10 Suppl):S301-S306.
- Kumar P, Sait SF, Sharma A, Kumar M. Ovarian hyperstimulation syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):70-75.
- Casper R, Haas J, Hsieh TB, Bassil R, Mehta C. Recent advances in in vitro fertilization. *F1000Res*. 2017;6:1616.

- Acevedo B, Gomez-Palomares JL, Ricciarelli E, Hernández ER. Triggering ovulation with gonadotropin-releasing hormone agonists does not compromise embryo implantation rates. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1682-1687.
- Haas J, Bassil R, Samara N, Zilberberg E, Mehta C, Orvieto R, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1648-1654.
- Lin MH, Wu FS, Lee RK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil Steril*. 2013;100(5):1296-1302.
- Shapiro M, Romanski P, Thomas AM, Farland LV, Yanushpolsky E. The effect of low dose HCG/GnRH agonist dual-trigger on pregnancy outcomes. *Fertility and Sterility*. 2018;110(Suppl 4):e338.
- Haas J, Ophir L, Barzilay E, Yerushalmi GM, Yung Y, Kedem A, et al. GnRH agonist vs. hCG for triggering of ovulation--differential effects on gene expression in human granulosa cells. *PLoS One*. 2014;9(3):e90359.
- Engmann L, Siano L, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reprod Biomed Online*. 2006;13(5):639-644.
- Yilmaz N, Ceran MU, Ugurlu EN, Gülerman HC, Engin Ustun Y. GnRH agonist versus HCG triggering in different IVF/ICSI cycles of same patients: a retrospective study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40(6):837-842.
- Alyasin A, Mehdinejadi S, Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles: A review article. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(9):557-566.
- Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grøndahl ML, Westergaard L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1213-20.
- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(10):CD008046.
- Le MT, Nguyen DN, Zolton J, Nguyen VQH, Truong QV, Cao NT, et al. GnRH Agonist versus hCG Trigger in Ovulation Induction with Intrauterine Insemination: A Randomized Controlled Trial. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:2487067.
- Lin MH, Wu FS, Hwu YM, Lee RK, Li RS, Li SH. Dual trigger with gonadotropin releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves live birth rate for women with diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):7.
- Delvigne A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation

- syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):559-577.
24. Devroey P, Adriaensen P. OHSS Free Clinic. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011;3(1):43-45.
 25. Galindo A, Bodri D, Guillén JJ, Colodrón M, Vernaeve V, Coll O. Triggering with HCG or GnRH agonist in GnRH antagonist treated oocyte donation cycles: a randomised clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(1):60-66.
 26. Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing JB, Geva E. Regulation of vascular endothelial growth factor-A and its soluble receptor sFlt-1 by luteinizing hormone in vivo: implication for ovarian follicle angiogenesis. *Fertil Steril*. 2008;89(4):922-926.
 27. Prakosa T, Mudigdo A, Purwanto B, Wasita B, Cilmiaty R, Widianingsih V. A cross-sectional study: The correlation of pro-angiogenic factors expression level and epithelial ovarian cancer staging. *Bali Medical Journal*. 2020;9(1):125-128.
 28. O'Neill KE, Senapati S, Maina I, Gracia C, Dokras A. GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(9):1175-1184.
 29. Seyhan A, Ata B, Polat M, Son WY, Yarali H, Dahan MH. Severe early ovarian hyperstimulation syndrome following GnRH agonist trigger with the addition of 1500 IU hCG. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2522-2528.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution