

## **PENGARUH KADAR ESTRADIOL SAAT PEMBERIAN HCG TERHADAP *OUTCOME* IVF: LITERATUR REVIEW**

F. Yudha Christianti<sup>1</sup>, Kms Yusuf Effendi<sup>2\*</sup>, Msy Rulan Adnindya<sup>3</sup>, Wardiansah<sup>3</sup>, Legiran<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

<sup>2</sup> Program Studi Sp1 Ilmu Kebidanan dan Kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

<sup>3</sup> Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

### **ARTICLE INFO**

**\*Corresponding author:**

Kms Yusuf Effendi  
Program Studi Sp1 Ilmu  
Kebidanan dan Kandungan  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sriwijaya

Email:

[yusuffeffendisog@yahoo.com](mailto:yusuffeffendisog@yahoo.com)

**Kata kunci:**

Infertilitas  
Estradiol  
Oosit  
Embrio  
Kehamilan

**Keywords:**

Infertility  
Estradiol  
Oocyte  
Embryo  
Pregnancy

**Original Submission:**

29 Oktober 2023;

**Accepted:**

28 Desember 2023;

**Published:**

15 Januari 2024;

### **ABSTRAK**

Infertilitas merupakan suatu permasalahan yang dapat dijumpai pada pasangan suami istri. Penanganan yang tepat diperlukan untuk membantu pasangan-pasangan dengan kasus infertilitas, salah satunya melalui bantuan teknologi yaitu IVF (In Vitro Fertilization). Selama mengikuti program IVF, pasangan akan mendapatkan stimulasi ovarium yang bertujuan untuk menstimulasi perkembangan folikel dan mendapatkan peningkatan kadar estradiol. Pengukuran terhadap hormon estradiol sudah rutin dilakukan, namun batasan dan pengaruhnya masih belum jelas. Artikel ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar estradiol terhadap outcome IVF. Sebanyak 18 artikel diperoleh dari proses seleksi dan dianalisis hasilnya. Berdasarkan hasil telaah artikel meskipun masih diperdebatkan, namun sebagian data artikel menyimpulkan bahwa kadar estradiol dapat berpengaruh pada outcome IVF yaitu outcome laboratorium seperti jumlah oosit, angka fertilisasi dan perkembangan embrio. Pada hasil rata-rata kehamilan dan kelahiran hidup, kadar estradiol berpengaruh namun tidak signifikan secara statistik.

### **ABSTRACT**

**The Influence Of Estradiol Levels During Hcg Administration On Ivf Outcomes: Literature Review.** Infertility is a problem that can affect married couples. Appropriate treatment is required to assist couples experiencing infertility. IVF (In Vitro Fertilization) is one treatment that necessitates the use of technology. Couples will get ovarian stimulation during the IVF program, which aims to stimulate follicle development and increase estradiol levels. The hormone estradiol is routinely measured, but its limits and effects are still unknown. The purpose of this study is to see how estradiol levels affect IVF outcomes. The selection process yielded a total of 18 articles, and the results were analyzed. Although the findings of the article review are still being debated, some of the article data concludes that estradiol levels can influence IVF outcomes, specifically laboratory outcomes such as oocyte number, fertilization rate, and embryo development. On the average outcome of pregnancy and live births, estradiol levels did not have a statistically significant effect.

## PENDAHULUAN

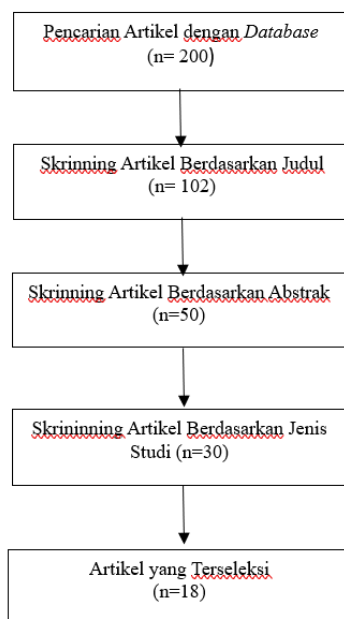
*In Vitro Fertilization* (IVF) merupakan salah satu teknologi reproduksi berbantu yang dapat menjadi salah satu pilihan untuk pasangan yang mengalami dampak negatif dari infertilitas yang setiap tahunnya diperkirakan meningkat 2 juta pasangan.<sup>1</sup> Indikasi dari IVF seperti masalah tuba baik tuba non paten, tuba paten tetapi abnormal; infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya, endometriosis, masalah sperma, kegagalan inseminasi berulang, dan infertilitas imunologik.<sup>2</sup> Keberhasilan IVF berdasarkan data dari *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) tahun 2018 yaitu 34,1%.<sup>3</sup> Keberhasilan ini disebabkan beberapa faktor, salah satunya adalah kualitas embrio yang dihasilkan dari rangkaian proses IVF.<sup>4</sup> Rangkaian tahapan yang terjadi selama program IVF yaitu stimulasi ovarium, petik oosit, persiapan sperma dan oosit, ICSI, kultur embrio, dan transfer embrio.<sup>5</sup> Stimulasi ovarium terkontrol bertujuan untuk menstimulasi perkembangan beberapa folikel secara bersamaan di ovarium. Proses stimulasi ovarium ini melewati 3 fase utama yaitu stimulasi ovarium, pemantauan pertumbuhan dan penentuan waktu pemberian hCG.<sup>6</sup> Proses ini akan menyebabkan peningkatan kadar estradiol.<sup>7</sup>

Hormon estradiol (E2) merupakan bentuk estrogen alami dominan yang dihasilkan dari aromatisasi androstenedione pada sel granulosa selama stimulasi FSH.<sup>8</sup> Estradiol (E2) meningkatkan kelangsungan hidup folikel, pertumbuhan, pembentukan antrun, dan kesehatan oosit.<sup>9</sup> Pengukuran kadar estradiol akan dilakukan dan menjadi pemeriksaan rutin dalam program IVF, namun batasan kadarnya masih belum jelas. Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh kadar estradiol saat pemberian *human chorionic gonadotropin* (hCG) terhadap *outcome* IVF seperti pada oosit, embrio, implantasi dan *live birth*.

## PEMBAHASAN

Penulisan artikel ini melalui beberapa tahap dimulai dari pencarian dan pemilihan topik yang akan direview, dilanjutkan dengan penelusuran dan pemilihan sumber-sumber artikel yang sesuai dengan topik artikel, analisis literatur terpilih dan penyusunan dan penulisan naskah artikel. Metode narasi digunakan untuk penyusunan artikel melalui pengelompokan artikel-artikel yang terpilih untuk dianalisis dengan cara membaca setiap literatur, dan menuliskan ringkasan hasil dan pembahasan.

Pencarian awal artikel-artikel dilakukan melalui penelusuran jurnal yang berasal dari sistem pencarian literatur elektronik dari PubMed, *Science Direct* dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan adalah “estradiol”, “IVF”, dan “*outcome* IVF”. Artikel-artikel yang menjadi sumber literatur merupakan semua artikel yang berkaitan dengan estradiol dan *outcome* IVF. Kriteria inklusi yang digunakan yaitu artikel dari open access journal, article research/original yang terbit selama 10 tahun terakhir dari tahun 2013 sampai dengan 2023. Sebanyak 200 artikel diperoleh dan setelah melalui penyeleksian didapatkan 18 artikel yang dianggap masuk dalam kriteria inklusi melalui tahapan seperti pada diagram berikut.



**Gambar 1. Diagram Seleksi Artikel**

Sebanyak 18 literatur yang sudah dianalisis dirangkum pada **Tabel 1**. Hasil telaah 18 artikel ini terdiri dari 18 *original article/ research* mengenai estradiol dan *outcome* IVF terutama pada (1) *outcome* laboratorium yang terdiri dari kualitas oosit, maturasi oosit, dan kualitas embrio, (2) *outcome* keberhasilan kehamilan dan angka kelahiran hidup.

#### **Klasifikasi Studi Estradiol dengan *Outcome* Laboratorium pada Program IVF**

Dari 18 literatur yang ditelaah, sebagian besar mendapatkan hasil adanya hubungan positif antara estradiol dengan oosit seperti rata-rata *retrieved oocyte*, rata-rata maturasi oosit, rata-rata fertilisasi dan perkembangan embrio. Penelitian yang dilakukan Xin Li *et al*, Polim *et al*, mendapatkan bahwa *retrieved oocyte*, jumlah oosit matur, meningkat seiring dengan penambahan kadar estradiol, sampai dengan kadar estradiol 5000 pg/ml, sementara Polim *et al* menemukan bahwa kelompok dengan nilai estradiol  $\geq 4000$  pg/ml memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok lain.<sup>10,11</sup>

Studi yang dilakukan Suneeta *et al* menyimpulkan peningkatan kadar E2/folikel juga berkorelasi positif dengan oosit yang lebih baik dan kualitas embrio. Korelasi positif dengan jumlah oosit dan kualitas embrio yang baik juga disimpulkan oleh studi yang dilakukan oleh Pillai *et al*.<sup>12,13</sup> Selanjutnya Siddharta N *et al* dan Mustafa *et al* mendapatkan hasil penelitian kadar estradiol akan memprediksi peningkatan hasil oosit setelah stimulasi ovarium. Pada grup V dengan kadar E2  $>4000$ /ml memiliki jumlah oosit yang diambil signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok estradiol  $<1000$ pg/ml dan 1000-2000 pg/ml.<sup>14,15</sup> Penelitian yang dilakukan Meng Y *et al* juga memperoleh hasil korelasi positif kadar estradiol dengan kualitas embrio yang tinggi. Meng Y menemukan bahwa pada rentang E2 1763-3692 pg/ml diperoleh frekuensi tertinggi untuk embrio kualitas tinggi.<sup>16</sup>

Meskipun beberapa penelitian diatas melihat hasil positif, namun dari hasil penelitian Wang *et al* menunjukkan rata-rata kualitas embrio bagus tidak berbeda signifikan diantara kadar estradiol  $<3757$  dan  $> 3757$  pg/ml.<sup>7</sup> Studi yang dilakukan Vaughan *et al* juga menemukan bahwa

tidak ada korelasi yang signifikan pada fertilisasi, rata-rata pembelahan atau jumlah embrio yang memiliki kualitas bagus.<sup>17</sup>

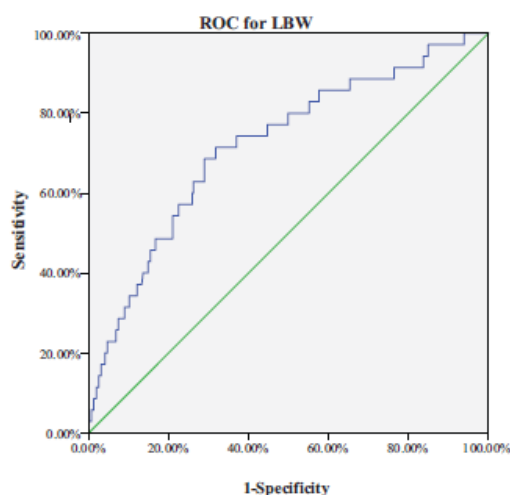
Peningkatan kadar estradiol berhubungan dengan pertumbuhan folikel yang disebabkan oleh stimulasi gonadotropin. Stimulasi hormon eksogen berkontribusi terhadap perubahan epigenetik pada oosit dan perkembangan embrio.<sup>16</sup> Beberapa pengaturan peristiwa penting dalam proses pematangan folikel dianggap membutuhkan estradiol. Peningkatan kadar estradiol selama fase folikular telah rutin digunakan sebagai tolok ukur penyelesaian proses pematangan.<sup>18</sup> Oleh sebab itu, kadar estradiol yang meningkat umumnya berkaitan dengan jumlah oosit matang yang lebih tinggi dan berpotensi menghasilkan derivasi embrio yang lebih tinggi.

Namun demikian perubahan epigenetik pada embrio yang terjadi akibat kontribusi stimulasi hormon eksogen ditunjukkan dengan ekspresi gen H19 masing-masing embrio yang terganggu dan metilasi wilayah kontrol pencetakan H19 serta kinetika perkembangan yang dapat mengakibatkan disregulasi ekspresi gen pada embrio.<sup>19</sup> Superovulasi akibat stimulasi ovarium dapat menurunkan metilasi DNA global pada pronucleus ibu pada zigot, yang berkorelasi terbalik dengan asetilasi H3K9/14 sehingga dapat menyebabkan perubahan epigenome oosit dan mengakibatkan disregulasi ekspresi gen pada tahap blastokista.<sup>20</sup>

### Klasifikasi Studi Estradiol dengan *Pregnancy Rate* dan *Live Birth* pada Program IVF

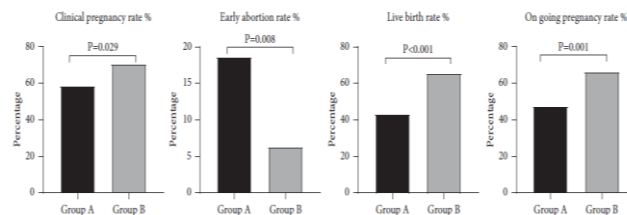
Dari hasil kajian literatur, sebagian besar menunjukkan hasil bahwa kadar estradiol tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan pregnancy rate dan live birth. Polim *et al*, Stavros *et al*, Pillai A *et al*, Siddhartha N *et al*, Huang R *et al*, Zavy MT *et al*, menunjukkan hasil meskipun terlihat adanya korelasi positif antara kadar estradiol dan hasil laboratorium, namun tidak terkait dengan hasil kehamilan.<sup>11,21, 13, 14, 22, 23</sup>

Berbeda dengan penelitian diatas yang menunjukkan hasil tidak adanya hubungan estradiol dengan implantasi, penelitian yang dilakukan oleh Xin Li *et al* menunjukkan hasil analisa ROC pada kadar 3148 pg/ml dapat digunakan untuk memprediksi angka kelahiran hidup (Gambar 2).<sup>10</sup>



**Gambar 2. Grafik ROC Kadar Estradiol  $\geq 3148$  pg/ml dengan berat badan lahir rendah**

Hasil ROC <1987,5 pg/ml pada hari hCG mungkin dapat memprediksi aborsi dini. Sementara kadar E2 >2020 pg/ml pada hari hCG dapat menjadi indeks untuk memprediksi kelahiran hidup dan jika dibandingkan dengan 2 kelompok kadar estradiol <1987,5 dan >1987,5 diperoleh perbandingan hasil klinis persentase aborsi, live birth, dan on going pregnancy (Gambar 3).<sup>26</sup> Studi lain yang dilakukan Suneeta *et al* menunjukkan tingkat kehamilan lebih baik pada E2/folikel antara 200-299,99 pg/ml. Taheri *et al* menyimpulkan untuk tingkat kehamilan lebih baik pada rentang kadar E2/oosit  $\geq 200$  pg/ml.<sup>12, 28</sup>



**Gambar 3. Perbandingan indeks klinis persentase aborsi, *live birth*, dan *on going pregnancy* diantara d kelompok rentang estradiol**

Suatu kehamilan diawali dengan adanya implantasi embrio. Implantasi embrio melibatkan interaksi kompleks antara embrio dan endometrium.<sup>31</sup> Embrio melekat pada endometrium dengan bantuan struktur khusus yang disebut trofoblas. Trofoblas memainkan peran penting dalam pembentukan plasenta, yang berfungsi sebagai hubungan antara ibu dan janin dalam memberikan nutrisi dan oksigen. Mekanisme implantasi embrio dipengaruhi oleh faktor-faktor yang terlibat. Integrin adalah molekul kunci yang terlibat dalam pengenalan embrio terhadap endometrium yang sudah matang.<sup>32</sup> Faktor-faktor seperti faktor pertumbuhan endotelial vaskular (VEGF) dan faktor pertumbuhan epidermal (EGF) juga memainkan peran penting dalam proses ini dengan mempengaruhi proliferasi dan diferensiasi sel endometrium.<sup>33</sup>

Dalam siklus menstruasi normal, progesteron dan estrogen di endometrium pada fase folikuler diperlukan untuk pematangan endometrium. Kadar estrogen yang tinggi dapat mengurangi vaskularisasi uterus, menghambat invasi trofoblas, dan menekan ekspresi gen yang diperlukan untuk implantasi. Estrogen memberikan efek pada endometrium melalui sitokin dan molekul adhesi. Oleh karena itu, perubahan kadar estrogen tidak akan mempengaruhi implantasi.<sup>34</sup> Studi pada tikus menunjukkan bahwa peningkatan kadar estradiol dengan konsentrasi tinggi  $\geq 10^{-7}$ M dapat mempengaruhi implantasi dan perkembangan embrio post-implantasi pada *in vitro* dan *in vivo*. Sementara pada klinik ART, konsentrasi serum E2 yang tinggi tidak hanya mempengaruhi endometrium tetapi juga mempengaruhi perkembangan blastokista secara langsung setelah implantasi.<sup>35</sup>

**Tabel 1. Ringkasan Hasil *Review* Artikel**

No	Nama Penulis	Judul Artikel	Jenis Artikel	Hasil
1.	Xin Li et al, 2019. <sup>24</sup>	<i>Association between serum estradiol level on the human chorionic gonadotrophin administration day and clinical outcome</i>	<i>Original Article</i>	<i>Retrived oocyte</i> , jumlah oosit matur, rata-rata implantasi dan kehamilan klinis meningkat seiring dengan penambahan kadar estradiol sampai dengan kadar estradiol 5000 pg/ml, namun berkurang pada kelompok estradiol >5000 pg/ml. Hasil analisis ROC menunjukkan bahwa kadar estradiol pada kadar $\geq 3148$ dapat digunakan untuk memprediksi angka berat badan lahir rendah
2.	Polim et al, 2021 <sup>11</sup>	<i>Association between estradiol levels and clinical outcomes of IVF cycles with single blastocyst embryo transfer</i>	<i>Original Article</i>	Meskipun terlihat adanya korelasi positif antara kadar estradiol dan hasil laboratorium seperti jumlah retrieved, maturase oosit, rerata oosit yang terbuahi total embryo, top blastocyst ( $p < 0,001$ ), estradiol serum tidak terkait dengan hasil klinis dari IVF ( $p > 0,05$ ). Kelompok dengan nilai estradiol $\geq 4000$ pg/ml lebih unggul dibandingkan dengan kelompok grup yang lain dalam nilai median masing-masing <i>outcome</i> .
3.	Wang et al, 2017 <sup>7</sup>	<i>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</i>	<i>Original Article</i>	Peningkatan kadar estradiol (E2) serum terkait dengan stimulasi ovarium terkontrol tidak meningkatkan risiko kelahiran premature, berat badan lahir rendah dan malformasi janin. Rata-rata kualitas embryo bagus tidak berbeda signifikan diantara kadar estradiol $< 3757$ dan $> 3757$ . Estradiol yang tinggi pada hari hCG tidak berdampak buruk pada tingkat implantasi, tingkat kehamilan klinis dan kecepatan kelahiran hidup.
4.	Wei CX et al, 2023 <sup>25</sup>	<i>Effect of the ratios of estradiol increase on the outcome of in</i>	<i>Research</i>	Peningkatan kadar estradiol dapat memberikan hasil peningkatan pada rata-rata kehamilan khususnya pada wanita usia muda.

No	Nama Penulis	Judul Artikel	Jenis Artikel	Hasil
		<i>vitro fertilization-embryo transfer with antagonist regimens: a single center retrospective cohort study</i>		
5	Stavros et al, 2022 <sup>21</sup>	<i>Effect of estradiol levels after hCG trigger on embryo quality, implantation, and IVF outcome, using donor ovarian stimulation protocols</i>	Research	Kadar estradiol (E2) dan E2/oosit tidak berhubungan dengan tingkat implantasi dan kehamilan secara signifikan, Kadar E2 berkorelasi signifikan dengan ES pada hari ke 2 perkembangan embrio dengan cara yang positif, c) Kadar E2 sesuai dengan ES ideal pada hari ke-2 ditemukan e E216=3,309 pg/ml, yang secara sonografis diterjemahkan menjadi 12 oosit matang, d) implantasi tertinggi dan spontan terendah tingkat keguguran ditemukan pada mES16 (53,4 % dan 29%, masing-masing) kelompok embrio dengan statistik perbedaan yang signifikan. Stimulasi diprediksi kemungkinan besar akan berhasil jika kadar E2 tidak melebihi 3,309pg/ml pada hari itu pemberian hCG.
6	Cheng J et al, 2022 <sup>26</sup>	<i>Estradiol (E2) Reduction Adversely Affects the Embryo Quality and Clinical Outcomes of In Vitro Fertilization and Embryo transfer (IVF-ET)</i>	Research Article	Penurun kadar estradiol (E2) tidak memberikan perbedaan hasil klinik pada 2 kelompok penurunan E2 yang berbeda. Hasil dari ROC <1987,5 pg/ml pada hari hCG mungkin memprediksi aborsi dini. Sementara kadar E2 >2020 pg/ml pada hari hCG mungkin dapat menjadi indeks untuk memprediksi kelahiran hidup.
7	Suneetra M et al, 2014 <sup>12</sup>	<i>Serum Estradiol as a Predictor of Success of In Vitro Fertilization</i>	Original Article	Estradiol serum per folikel matang memiliki dampak. Tingkat kehamilan lebih baik pada E2/folikel antara 200-299,99 pg/ml. peningkatan kadar E2/folikel juga

No	Nama Penulis	Judul Artikel	Jenis Artikel	Hasil
				berkorelasi positif dengan oosit yang lebih baik dan kualitas embrio.
8	Pillai A et al, 2019 <sup>13</sup>	<i>Serum estradiol level on the day of ovulation trigger and pregnancy outcomes in in-vitro fertilisation-intracytoplasmic sperm injection cycles</i>	<i>Original Research Article</i>	Kadar estradiol serum menunjukkan korelasi positif dengan jumlah oosit yang diambil dan kualitas embrio yang baik. Tingkat estradiol yang lebih tinggi tidak mempunyai dampak negatif yang signifikan terhadap tingkat implantasi, tingkat kehamilan secara keseluruhan atau klinis.
10	Vaughan DA et al, 2017 <sup>17</sup>	<i>Serum estradiol: oocyte ratio as a predictor of reproductive outcome: an analysis of data from &gt;9000 IVF cycles in the Republic of Ireland</i>	<i>Original Article</i>	Rata-rata kehamilan klinis tertinggi pada pasien dengan nilai EOR 250-750. Tidak ada korelasi yang signifikan pada fertilisasi, rata-rata pembelahan atau jumlah embrio yang memiliki kualitas bagus.
11	Pereira N et al, 2017 <sup>27</sup>	<i>Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer</i>	<i>Original Article</i>	Proporsi terjadi BBLR meningkat dari 6,4% (E2 2001-2500 pg/ml) menjadi 20,7% (E2 3501-4000pg/ml). Peluang BBLR cukup bulan dengan E2>2500 pg/ml adalah 6,1-7,9 lebih tinggi dibandingkan ke grup referensi E2. Hasil analisis regresi logistic multivariabel mengungkapkan bahwa E2 merupakan prediktor independen untuk BBLR jangka panjang.
12	Taheri F et al, 2019 <sup>28</sup>	<i>The Determination of Estradiol to Cumulus Oocyte Complex (COC) Number Ratio: Does it Predict the Outcomes of ART Cycles?</i>	<i>Original Article</i>	Kadar E2 suprafisiologis tidak berdampak buruk pada kualitas embrio dalam siklus IVF, namun mungkin berdampak buruk pada kelahiran hidup dalam transfer segar. Selain itu, dipastikan bahwa angka kehamilan dan kelahiran hidup meningkat dengan rasio E2/oosit $\geq 200$ pg/ml.



No	Nama Penulis	Judul Artikel	Jenis Artikel	Hasil
13	Siddharta N et al, 2016 <sup>14</sup>	<i>Correlation of serum estradiol level on the day of ovulation trigger with the reproductive outcome of intracytoplasmic sperm injection</i>	<i>Original Article</i>	Kadar estradiol (E2) akan memprediksi peningkatan hasil oosit setelah stimulasi ovarium. Grup V dengan kadar E2 > 4000pg/ml memiliki jumlah oosit yang diambil secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok I dan II (<1000 pg/ml dan 1000-2000 pg/ml). Meskipun demikian, tingkat implantasi dan tingkat kehamilan tidak ada perbedaan yang signifikan (p=0,368).
14	Mustafa KMD et al, 2020 <sup>29</sup>	<i>Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome</i>	<i>Short Communication</i>	Ketika hasil keseluruhan diperiksa, jumlah oosit yang diambil dan jumlah embrio yang ditransfer lebih baik pada pasien dengan kadar E2 serum >4000 pg/ml dan nilai-nilai ini signifikan secara statistik. Tidak ada perbedaan statistik pada pasien berusia 37 tahun atau lebih. Pada wanita berusia ≤36 tahun, hasil IVF-ICSI lebih baik pada pasien dengan kadar E2 serum >4000 pg/ml.
15	Huang R et al. 2014 <sup>22</sup>	<i>Serum estradiol level change after human chorionic gonadotropin 3 administration had no correlation with live birth rate in IVF cycles</i>	<i>Original Article</i>	Pada siklus agonis GnRH, perubahan serum E2 setelah pemberian hCG tidak mempunyai korelasi dengan angka kelahiran hidup pada siklus transfer embrio segar, dan perubahan ini berkorelasi negatif dengan persentase folikel matang pada hari pemberian hCG.
16	Zavy MT et al, 2014 <sup>23</sup>	<i>In high responding patients undergoing an initial IVF cycle, elevated estradiol on the day of hCG has no effect on live birth rate</i>	<i>Original Article</i>	Angka LB dan AEQS juga tidak berbeda dalam satu subkelompok pasien yang mengalami peningkatan kadar estradiol (>4200 pg/ml) pada hari hCG pada pasien yang memiliki embrio transfer pada hari ke 3 atau hari ke 5.

No	Nama Penulis	Judul Artikel	Jenis Artikel	Hasil
17	Wei D et al, 2018 <sup>30</sup>	<i>The Effect of Supraphysiological Estradiol on Pregnancy Outcomes Differs Between Women With PCOS and Ovulatory Women</i>	<i>Original Article</i>	Dibandingkan dengan transfer embrio segar, FET menghasilkan angka kelahiran hidup yang lebih tinggi (51,9% vs 40,7%; ATAU, 1,57; 95% CI, 1,22 hingga 2,03) pada wanita PCOS dengan kadar estradiol puncak.3000pg/mL tetapi tidak pada mereka yang memiliki kadar estradiol >3000 pg/mL. Pada wanita yang mengalami ovulasi, hasil kehamilan serupa setelah kehamilan baru transfer embrio dan FET di semua subkelompok. Estradiol suprafisiologis setelah stimulasi ovarium dapat berdampak buruk pada hasil kehamilan pada wanita dengan PCOS tetapi tidak pada wanita ovulasi
18	Meng Y et al, 2020 <sup>16</sup>	<i>Does the elevated estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration affect embryo quality among women undergoing in vitro fertilization?</i>	<i>Original Article</i>	Terdapat perbedaan signifikan dalam terhadap frekuensi embrio kualitas tinggi diantara grup I (51,6%±1,1%), grup II (65,6% ±0,8%), III (62,1%±0,7%), dan IV (62,3%±0,7%) dengan nilai p<0,05 dan frekuensi embrio kualitas tinggi terdapat pada rentang E2 1763-3692 pg/ml.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah literatur, maka dapat disimpulkan bahwa kadar estradiol dapat berpengaruh pada *outcome* IVF yaitu *outcome* laboratorium seperti jumlah oosit, angka fertilisasi dan perkembangan embrio. Pada hasil rata-rata kehamilan dan kelahiran hidup, kadar estradiol berpengaruh namun tidak signifikan secara statistik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Infertility. Published 2020. [https://www.who.int/healthtopics/infertility#tab=tab\\_1](https://www.who.int/healthtopics/infertility#tab=tab_1)
2. Badger-emeka L. In-vitro Fertilisation In-vitro Fertilisation. 2016;(January).
3. ESHRE. ART fact sheet January 2022. Published 2022. <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewjQnlKvmtKCAxVs1jgGHYjUBbMQFn0ECBQQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.eshre.eu%2F-%2Fmedia%2Fsitecore-files%2FPress->

room%2FESHREARTFactSheetv73.pdf&usg=AOvVawODI30bvwBWh6u5hKugPucg&opi=8997844

4. Zhu Q, Lin J, Gao H, Wang N, Wang B, Wang Y. The Association Between Embryo Quality, Number of Transferred Embryos and Live Birth Rate After Vitrified Cleavage-Stage Embryos and Blastocyst Transfer. *Frontiers in Physiology*. 2020;11(August):1-7. doi:10.3389/fphys.2020.00930
5. 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
6. Patrizio P, Tucker MJ, Guelman V. *A Color Atlas for Human Assisted Reproduction*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
7. 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
8. 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
9. Ting AY, Xu J, Stouffer RL. Differential effects of estrogen and progesterone on development of primate secondary follicles in a steroid-depleted milieu in vitro. *Human Reproduction*. 2015;30(8):1907-1917. doi:10.1093/humrep/dev119
10. 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
11. 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
12. Suneeta M, Prerna 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
13. Pillai 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
14. 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
15. Zakaria M, Louanjli N, Al-ibraheemi A, *et al*. Impact of Serum Progesterone Value on Embryo Transfer Timing, and Pregnancy Rate. *OALib*. 2021;08(07):1-11. doi:10.4236/oalib.1107414
16. 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
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. LIANGQing—feng, JINXiu—ying, WANGXiang—lanandSUNXu—guang. © Chinese Medical Association Publishing House Downloaded from medCentral.net on [February 24, 2022]. For personal use only. *ChinMedJ*. Published online 2009:1884-1888.
19. Marshall KL, Rivera RM. The effects of superovulation and reproductive aging on the epigenome of the oocyte and embryo. *Molecular Reproduction and Development*. 2018;85(2):90-105. doi:10.1002/mrd.22951
20. 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.
21. Stavros S, Kalabalikis G, Mavrogianni D, Loutradis D, Drakakis P, Spyropoulou I. Effect of estradiol levels after hCG trigger on embryo quality, implantation, and IVF outcome, using donor ovarian stimulation protocols. *Hjog*. 2022;21(3):129-138. doi:10.33574/HJoG.0509
22. Huang R, Fang C, Wang N, Li L, Yi Y, Liang X. Serum estradiol level change after human chorionic gonadotropin administration had no correlation with live birth rate in IVF cycles. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;178:177-182. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.02.040
23. Zavy MT, Craig LTB, Wild RA, Kahn SN, O’Leary D, Hansen KR. In high responding patients undergoing an initial IVF cycle, elevated estradiol on the day of hCG has no effect on live birth rate. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):1-10. doi:10.1186/1477-7827-12-119
24. 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
25. Dykstra A, Sweeney M, Leary J. Structural Evidence for the Tetrameric Assembly of Chemokine CCL11 and the Glycosaminoglycan Arixtra™. *Biomolecules*. 2013;3(4):905-922. doi:10.3390/biom3040905
26. 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
27. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, et al. Supraphysiological estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Human Reproduction*. 2017;32(7):1410-1417. doi:10.1093/humrep/dex095
28. 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.
29. M. K, T. K, K. S, B. D, T. C. Association between serum estradiol level on the hCG administration day and IVF-ICSI outcome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2012;10(1):53-58. [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363095375%5Cnhttp://www.ijrm.ir/library/upload/article/af\\_52292239](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L363095375%5Cnhttp://www.ijrm.ir/library/upload/article/af_52292239) 89-74-4.pdf%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=16806433&id=doi:&atitle=Association+between+seru
30. Wei D, Yu Y, Sun M, et al. The effect of supraphysiological estradiol on pregnancy outcomes

- differs between women with PCOS and ovulatory women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(7):2735-2742. doi:10.1210/jc.2018-00613
31. 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
  32. 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
  33. 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
  34. Neves AR, Santos-Ribeiro S, García-Martínez S, et al. The effect of late-follicular phase progesterone elevation on embryo ploidy and cumulative live birth rates. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021;43(6):1063-1069. doi:10.1016/j.rbmo.2021.07.019
  35. 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