

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infertilitas merupakan masalah kesehatan global yang prevalensinya terus mengalami peningkatan. Diperkirakan sekitar 15–20% atau setara dengan 70 juta pasangan di seluruh dunia terdampak kondisi ini. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2023) mendefinisikan infertilitas sebagai ketidakmampuan pasangan untuk mendapatkan kehamilan setelah melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa kontrasepsi selama setidaknya 12 bulan. Sebagai solusi, separuh dari pasangan infertil menjalani prosedur *In Vitro Fertilization* (IVF), yang merupakan bagian dari Teknologi Reproduksi Berbantu (*Assisted Reproductive Technology*, ART). Teknik ini meliputi penanganan sel telur, sperma, dan embrio untuk mengupayakan kehamilan. Prosedur IVF konvensional dan *Intracytoplasmic Sperm Injection* (ICSI) adalah metode yang paling umum diterapkan. Meskipun demikian, tingkat keberhasilan rata-rata prosedur ini masih berkisar pada angka 30% (Ledowsky et al., 2021). Artinya, 50–70% siklus IVF mengalami kegagalan, yang dapat disebabkan oleh faktor laki-laki (gangguan spermatogenesis), faktor perempuan, atau kombinasi keduanya (Walker & Tobler, 2022). Kegagalan ini sering bermanifestasi sebagai kegagalan implantasi berulang (*Repeated Implantation Failure*, RIF) atau keguguran berulang (*Recurrent Pregnancy Loss*, RPL) (Alves et al., 2023; Pillarisetty et al., 2023; Sridhar, 2023).

Kegagalan Implantasi Berulang (RIF) didefinisikan sebagai kegagalan implantasi embrio setelah beberapa kali siklus transfer embrio yang berkualitas baik (Sheikhha et al., 2012; Simon & Laufer, 2012; Choi et al., 2016). Kondisi ini berbeda namun berkaitan erat dengan *Recurrent Pregnancy Loss* (RPL), yang didefinisikan sebagai kegagalan dua atau lebih kehamilan klinis berturut-turut yang terkonfirmasi melalui pemeriksaan ultrasonografi (USG) atau histopatologi. Di Inggris, definisi RPL lebih spesifik, yaitu kegagalan tiga atau lebih kehamilan klinis berturut-turut. Hingga 50% kasus kegagalan kehamilan berulang ini dikategorikan sebagai idiopatik atau tidak memiliki etiologi yang jelas (Pillarisetty et al., 2023).

Kegagalan hamil merupakan masalah klinis kompleks yang tidak hanya berdampak fisik, tetapi juga membawa beban psikologis, emosional, dan sosial yang berat bagi pasien.

Keberhasilan implantasi dan kelangsungan kehamilan dipengaruhi oleh berbagai faktor, meliputi faktor anatomis, kualitas endometrium, imunologis, trombofilia, hingga genetik (Sheikhha et al., 2012; Choi et al., 2016). Dewasa ini, polimorfisme genetik menjadi fokus penelitian sebagai determinan potensial keberhasilan implantasi. Salah satu gen yang banyak diteliti adalah *Methylenetetrahydrofolate Reductase* (MTHFR). Enzim MTHFR berperan krusial dalam metabolisme folat dan metionin dengan mengkatalisis konversi *5,10-methylenetetrahydrofolate* (5,10-MTHF) menjadi *5-methyltetrahydrofolate* (5-MTHF).

Proses ini penting untuk remetilasi homosistein menjadi metionin, yang selanjutnya digunakan dalam metilasi DNA, RNA, protein, dan lipid. Polimorfisme pada gen MTHFR dapat mengganggu aktivitas enzim ini, menyebabkan hiperhomosisteinemia dan gangguan metilasi yang berpotensi memicu berbagai patologi kehamilan, termasuk kegagalan implantasi (Choi et al., 2016; Ledowsky et al., 2021).

Sejumlah penelitian telah mengevaluasi hubungan antara varian genetik MTHFR (khususnya C677T dan A1298C) dengan kejadian RIF dan RPL. Sheikhha et al. (2012) melaporkan bahwa prevalensi genotipe heterozigot MTHFR A1298C pada pasien RPL mencapai 72,5%, sedangkan pada pasien RIF (gagal implantasi) sebesar 63,9%. Angka ini jauh lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol (kelahiran normal) yang hanya sebesar 56%, dengan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p < 0,001$). Studi tersebut menyimpulkan bahwa polimorfisme A1298C berkaitan erat dengan peningkatan risiko kegagalan implantasi pada pasien IVF.

Temuan serupa dilaporkan oleh Choi et al. (2016) yang menemukan bahwa kombinasi polimorfisme MTHFR C677T dan A1298C berpotensi meningkatkan risiko RIF. Mekanisme yang mendasarinya dijelaskan oleh Sonbolestan et al. (2017), yang menunjukkan bahwa mutasi C677T berhubungan dengan peningkatan

kadar homosistein serta penurunan kadar asam folat dan vitamin B12 plasma, yang berdampak negatif pada perkembangan janin. Lebih lanjut, Turgal et al. (2018) dan Pi et al. (2020) mengonfirmasi bahwa polimorfisme MTHFR merupakan faktor risiko genetik maternal yang signifikan terhadap komplikasi kehamilan.

Di Indonesia, perkembangan layanan fertilitas menunjukkan peningkatan yang sangat pesat, ditandai dengan bertambahnya jumlah klinik fertilitas dari 14 klinik pada tahun 2011 menjadi 41 klinik pada tahun 2020. Pada periode tersebut, tercatat sebanyak 69.569 siklus Assisted Reproductive Technology (ART) telah dilakukan, dengan tingkat keberhasilan kehamilan rata-rata berkisar antara 24,6%–37,3% (Wiweko et al., 2024). Tingginya volume pasien IVF ini mencerminkan kebutuhan klinis yang semakin besar terhadap pendekatan diagnostik dan manajemen yang lebih komprehensif. Namun demikian, hingga saat ini penelitian mengenai profil genetik pasien infertil di Indonesia, khususnya terkait polimorfisme gen MTHFR dan implikasinya terhadap kegagalan IVF, masih sangat terbatas. Keterbatasan data genetik ini berpotensi menyebabkan interpretasi hasil pemeriksaan genetik yang tidak optimal serta kurangnya integrasi aspek genetik dalam proses pengambilan keputusan klinis. Oleh karena itu, kajian mengenai polimorfisme gen MTHFR tidak hanya penting dari sisi biologis, tetapi juga memiliki relevansi langsung terhadap pengembangan pendekatan konseling genetik yang kontekstual, non-deterministik, dan berorientasi pada kebutuhan pasien IVF di Indonesia.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis distribusi polimorfisme gen MTHFR C677T dan A1298C serta hubungannya dengan kejadian kegagalan kehamilan pada perempuan yang menjalani prosedur IVF di Indonesia. Analisis akan dilakukan menggunakan metode *Multiplex Quantitative Polymerase Chain Reactions* (QPCR) untuk mendeteksi kedua target mutasi secara simultan. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan kontribusi teoretis mengenai mekanisme biologis kegagalan kehamilan, serta manfaat klinis berupa potensi penggunaan skrining gen MTHFR sebagai prediktor keberhasilan IVF, sehingga strategi pencegahan dan terapi individual dapat diterapkan lebih dini.

1.2 Perumusan Masalah

Apakah polimorfisme gen MTHFR berhubungan dengan terjadinya kegagalan kehamilan pada perempuan pasangan infertil yang menjalani prosedur IVF di Indonesia?

1.3 Pertanyaan Penelitian

- a) Apakah terdapat perbedaan distribusi frekuensi polimorfisme gen MTHFR C677T antara kelompok perempuan yang mengalami kegagalan kehamilan pasca IVF dan kelompok perempuan yang mengalami kehamilan klinis?
- b) Apakah terdapat perbedaan distribusi frekuensi polimorfisme gen MTHFR A1298C antara kelompok perempuan yang mengalami kegagalan kehamilan pasca IVF dan kelompok perempuan yang mengalami kehamilan klinis?
- c) Apakah polimorfisme gen MTHFR C677T merupakan faktor risiko terhadap kejadian kegagalan kehamilan pasca IVF pada perempuan yang menjalani program IVF?
- d) Apakah polimorfisme gen MTHFR A1298C merupakan faktor risiko terhadap kejadian kegagalan pasca IVF kehamilan pada perempuan yang menjalani program IVF?
- e) Apakah gabungan polimorfisme gen MTHFR C677T dan MTHFR A1298C merupakan faktor risiko terhadap kejadian kegagalan kehamilan pada perempuan yang menjalani program IVF?

1.4 Tujuan Penelitian

- a) Menganalisis perbedaan distribusi frekuensi polimorfisme gen MTHFR C677T antara kelompok perempuan yang mengalami kegagalan kehamilan pasca IVF dan kelompok perempuan yang mengalami kehamilan klinis.
- b) Menganalisis perbedaan distribusi frekuensi polimorfisme gen MTHFR A1298C antara kelompok perempuan yang mengalami kegagalan kehamilan pasca IVF dan kelompok perempuan yang mengalami kehamilan klinis.

- c) Menganalisis peran polimorfisme gen MTHFR C677T sebagai faktor risiko terhadap kejadian kegagalan kehamilan pasca IVF pada perempuan yang menjalani program IVF.
- d) Menganalisis peran polimorfisme gen MTHFR A1298C sebagai faktor risiko terhadap kejadian kegagalan kehamilan pasca IVF pada perempuan yang menjalani program IVF.
- e) Menganalisis peran gabungan polimorfisme gen MTHFR C677T dan MTHFR A1298C sebagai faktor risiko terhadap kejadian kegagalan kehamilan pada perempuan yang menjalani program IVF.

1.5 Batasan Penelitian

Penelitian ini dibatasi pada analisis polimorfisme gen MTHFR C677T dan A1298C pada perempuan pasangan infertil yang menjalani prosedur IVF. Faktor genetik lain, faktor paternal, serta faktor non-genetik seperti imunologis dan lingkungan tidak dianalisis secara mendalam dalam penelitian ini.