

## Hubungan Kadar $\beta$ -hCG 12 Hari Pasca Transfer Embryo dengan Luaran Kehamilan

Agung Kurniawan<sup>1</sup>, Shofwal Widad<sup>2</sup>, Diah Rumekti Hadiati<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, UGM  
Korespondensi: dokteragung@gmail.com

Submisi: 16 Januari 2020; Revisi: 12 Mei 2020; Penerimaan: 13 Mei 2020

### ABSTRACT

**Background:** Subfertility is one of the problems that are often found in this modern era. Assisted reproductive technologies have the risk of miscarriage, ectopic pregnancy and biochemical pregnancy. Various methods are found and used to improve the success rate of reproduction in women. Levels of serum  $\beta$ -hCG 12 days after embryo transfer has an important role in the prediction of outcome of pregnancy.

**Objective:** To predict the outcome of pregnancies with high levels of  $\beta$ -hCG 12 days after embryo transfer and determine the sensitivity and specificity as well as the value of the threshold levels of  $\beta$ -hCG 12 days after embryo transfer.

**Method:** This study design was a retrospective cohort observational study. Subjects are from Klinik Permata Hati RSUP Dr. Sardjito Hospital from 2012 – 2015 as many as 130 samples were divided into 65 subjects with  $\beta$ -hCG levels  $<76$  IU/l and 65 subjects  $\geq 76$  IU/l.

**Results and Discussion:** The median and minimum  $\beta$ -hCG concentration was 167 IU/l and 44 IU/l in viable pregnancies and 53 IU/l and 16 IU/l in non viable pregnancies ( $p=0.000$ ). There was a significant correlation between the levels of  $\beta$ -hCG 12 days after embryo transfer with pregnancy outcome. The levels of  $\beta$ -hCG  $\geq 76$  IU/l in viable pregnancy 50 (76.9%) subjects, in non viable pregnancy 15 (23.1%) subjects. The levels of  $\beta$ -hCG  $<76$  IU/l in viable pregnancy 7 (10.8%) subjects, in non viable pregnancy 58 (89.2%) subjects.

**Conclusion:** The  $\beta$ -hCG 12 days after the embryo transfer was statistically significant in helping to predict the outcome of viable pregnancy with cut-off point 71.5 IU/l, sensitivity of 89.1 % and spesificity 79.5 %. The positive predictive value (PPV) was 76.9%, and the negative predictive value (NPV) was 89.2%.

**Keywords:** Assisted reproductive technology; subfertility; levels of  $\beta$ -hCG; embryo transfer; pregnancy outcome.

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Subfertilitas merupakan salah satu permasalahan yang sering ditemukan di era modern ini. Berbagai metode ditemukan dan digunakan untuk meningkatkan angka keberhasilan reproduksi pada perempuan. Teknologi reproduksi berbantu memiliki risiko terjadinya keguguran dan kehamilan ektopik. Kadar serum  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo memiliki peranan penting dalam prediksi luaran kehamilan.

**Tujuan:** Untuk memprediksi luaran kehamilan, sensitivitas, spesifisitas serta nilai ambang kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo.

**Metode:** Penelitian menggunakan rancangan penelitian observasional kohort retrospektif di Klinik Permata Hati RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2012 – 2015. Subyek penelitian 130 subyek yang terbagi menjadi 65 subyek dengan kadar  $\beta$ -hCG  $<76$  IU/l dan 65 subyek  $\geq 76$  IU/l. Luaran kehamilan diklasifikasikan sebagai viabel (janin hidup pada usia kehamilan  $\geq 22$  minggu) dan non viabel (kehamilan biokimia, ektopik, mola dan keguguran).

**Hasil dan Pembahasan:** Median dan minimum kadar  $\beta$ -hCG pada kehamilan viabel 167 IU/l dan 44 IU/l, dan 53 IU/l dan 16 IU/l pada kehamilan non viabel. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar serum  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo dengan luaran kehamilan. Kadar  $\beta$ -hCG  $\geq 76$  IU/l sebanyak 50 (76,9%) pada kehamilan viabel dan sebanyak 15 (23,1%) subyek pada kehamilan non viabel. Kadar  $\beta$ -hCG  $<76$  IU/l sebanyak 7 (10,8%) pada kehamilan viabel dan 58 (89,2%) pada kehamilan non viabel ( $p=0,000$ ). Kadar  $\beta$ -hCG terendah pada kehamilan ganda 300 IU/l.

**Kesimpulan:** Kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo bermakna secara statistik dalam membantu memprediksi luaran kehamilan viabel dengan *cut-off point* 71,5 IU/l, sensitivitas 89,1 % dan spesifitas 79,5 %. Nilai *positive predictive value* (PPV) adalah 76,9 %, dan nilai *negative predictive value* (NPV) adalah 89,2%.

**Kata kunci:** Teknologi reproduksi berbantu; subfertilitas; kadar  $\beta$ -Hcg; transfer embryo; luaran kehamilan

## PENDAHULUAN

Subfertilitas merupakan salah satu permasalahan yang sering ditemukan di era modern ini. Berbagai metode ditemukan dan digunakan untuk meningkatkan angka keberhasilan reproduksi pada wanita. Prediksi awal terhadap keberhasilan kehamilan pada fertilisasi in vitro (FIV) merupakan hal yang penting.<sup>1</sup>

Hormon  $\beta$ -hCG disekresi oleh sinsitiotrophoblast dan beredar di sirkulasi darah ibu pada 6 - 8 hari setelah fertilisasi. Pengukuran kadar  $\beta$ -hCG pada 11 - 12 hari setelah transfer embryo tidak hanya sebagai diagnostik tetapi juga sebagai prediktor yang baik untuk keberhasilan kehamilan.<sup>2</sup>

Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) merupakan teknologi manipulasi sel telur di luar tubuh. Teknik yang pertama dan paling sering digunakan adalah fertilisasi in vitro (FIV), diikuti dengan teknik *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI).<sup>1</sup>

Fertilisasi in vitro merupakan suatu prosedur dimana sel telur (oosit matang) dan sperma dari pasangan dipertemukan diluar tubuh supaya terjadi pembuahan atau fertilisasi. Teknik *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) merupakan teknik dalam TRB dimana satu spermatozoa disuntikkan secara langsung ke dalam sitoplasma oosit supaya terjadi fertilisasi.<sup>3</sup>

Sebagian besar pasangan yang menjalani program FIV mengalami stres dalam kadar tertentu saat menunggu luaran terapi. Pemeriksaan USG menunjukkan kantong kehamilan pada minggu ke-3 setelah transfer embryo, aktivitas jantung tampak pada minggu ke-5 USG transvagina. Periode antara tes kehamilan pertama kali sampai pemeriksaan USG untuk menentukan luaran kehamilan merupakan waktu yang penting bagi pasangan.<sup>4</sup> Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara cemas, stress dan luaran kehamilan yang buruk. Oleh sebab itu diperlukan penanda awal luaran kehamilan berupa kadar  $\beta$ -hCG serum. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa kadar  $\beta$ -hCG serum 12 hari pasca transfer embryo memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam memprediksi luaran kehamilan secara FIV.<sup>5</sup>

Pengukuran  $\beta$ -hCG menggunakan metode kuantitatif hasil yang didapatkan berupa angka.

Pada metode ini digunakan alat berupa *analyzer immunoassay* dari cobas e menggunakan *electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA"*. Prinsip pengukuran adalah dilakukan pengambilan sampel darah, kemudian dimasukkan kedalam alat *analyzer immunoassay* dicampur dengan reagen, setelah itu didapatkan hasil berupa nilai dalam satuan IU/l atau mIU/ml.<sup>6</sup>

Jenis embryo yang ditransfer dibagi menjadi 2 yaitu *fresh embryo transfere* dan *frozen embryo transfer*. Transfer *fresh* merupakan prosedur transfer embryo dimana sel telur yang dibuahi didapatkan pada siklus menstruasi yang sama, sedangkan transfer *frozen embryo* merupakan prosedur transfer embryo dimana sel telur yang dibuahi didapatkan pada siklus menstruasi yang berbeda karena disimpan dalam pendingin sehingga tidak perlu melakukan stimulasi ovarium terkontrol ulang.<sup>7</sup>

Medikasi stimulasi ovarium yang digunakan di Klinik Permata Hati RSUP Dr. Sardjito terdiri dari 2 macam, yaitu protokol GnRH agonis dan protokol GnRH antagonis. Protokol GnRH agonis merupakan stimulasi ovarium yang bertujuan menekan pituitari anterior (*down regulasi*) yang dimulai hari ke 20-21 siklus haid selama 10-14 hari hingga tercapai kriteria down regulasi, yaitu FSH <5 mIU/ml; LH <2 mIU/ml; E2 <80 pq/ml. Protokol pemberian GnRH antagonis yaitu dengan dosis tunggal dan multipel. Dosis tunggal diberikan pada hari ke-8 siklus menstruasi sebanyak 3 mg dan pada dosis multipel diberikan setiap hari mulai hari ke-7 sampai saat pemberian hCG sebanyak 0.25 mg. Pemberian hCG 6500 IU dilakukan ketika didapatkan 2 folikel berdiameter 17 mm disertai beberapa folikel berkembang. *Ovum Pick Up* (OPU) dilakukan 34 - 36 jam setelah pemberian hCG.<sup>1</sup>

## METODE

Penelitian menggunakan rancangan penelitian observasional kohort retrospektif di Klinik Permata Hati RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta tahun 2012 - 2015. Subyek penelitian pasien yang datang berkunjung dan merupakan pasien rawat jalan dan rawat inap yang melakukan pemeriksaan kesehatan reproduksi yang berhubungan dengan subfertilitas dan bayi tabung.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Subyek penelitian 130 subyek yang terbagi menjadi 65 subyek dengan kadar  $\beta$ -hCG <76 IU/l dan 65 subyek  $\geq 76$  IU/l. Luaran kehamilan

diklasifikasikan sebagai viabel (janin hidup pada usia kehamilan  $\geq 22$  minggu) dan non viabel (kehamilan biokimia, ektopik, mola dan keguguran).

**Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian**

	$\beta$ -hCG (IU/l)				
	n	%	Mean	Median	Range
Kehamilan viabel	53	43,8	202,73	167	44 – 524
Tunggal	5	40,8	187,48	141	44 – 524
Ganda	27	3,8	383,78	399	300 – 451
Kehamilan non viabel	73	54,2	72,16	53	12,66 – 455,70
Biokimia	27	36,99	61,25	63	16 – 112
Ektopik	4	5,48	285,50	274,60	137,10 – 455,70
Abortus	41	57,3	52,98	44	12,66 – 4,00

Konsentrasi  $\beta$ -hCG minimum pada kehamilan viabel adalah 44 IU/l, dan non viabel 12,66 IU/l. Sementara pada kehamilan ganda nilai minimum

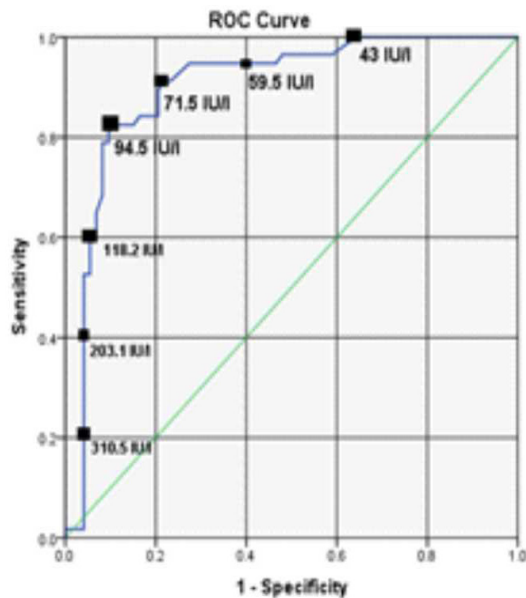
adalah 300 IU/l. Median kadar  $\beta$ -hCG pada kehamilan ganda sekitar dua kali lipat dari kehamilan tunggal.

**Tabel 2. Hasil uji *chi square* hubungan antara kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo terhadap luaran kehamilan**

Kadar $\beta$ -hCG 12 Hari Pasca Transfer Embryo	Kehamilan		RR (95% CI)	p*
	viabel	Non viabel		
Kadar $\beta$ -hCG $\geq 76$	50 (76,9%)	15 (23,1%)	7,143	0,000
Kadar $\beta$ -hCG <76	7 (10,8%)	58 (89,2%)	(3,504– 14,562)	

Berdasar tabel di atas analisis hubungan antara kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo dengan luaran kehamilan chi square didapatkan bahwa kadar  $\beta$ -hCG  $\geq 76$  IU/l yang mengalami kehamilan viabel sebanyak 50 (76,9%) subyek, sedangkan yang mengalami kehamilan non viabel sebanyak 15 (23,1%) subyek. Sementara untuk kadar  $\beta$ -hCG <76

IU/l yang mengalami kehamilan viabel sebanyak 7 (10,8%) subyek, sedangkan yang mengalami kehamilan non viabel sebanyak 58 (89,2%) subyek. Hasil ini bermakna  $p=0,000$  (RR 7,143; 95%CI (3,504– 14,562)). Nilai positive predictive value (PPV) adalah 76,9 %, negative predictive value (NPV) adalah 89,2% untuk kadar  $\beta$ -hCG  $\geq 76$  IU/l.



**Gambar 1. Kurva ROC (Receiver Operating Curve)**

Hasil penelitian ini menilai hubungan antara kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo terhadap luaran kehamilan dengan memperhatikan variabel luar (usia ibu, indeks massa tubuh, jenis subfertilitas, metode fertilisasi, jenis transfer embryo, dan protokol stimulasi).

Pada penelitian ini dari hasil pengujian statistik didapatkan bahwa hubungan usia subyek dengan luaran kehamilan tidak didapatkan hasil yang signifikan secara statistik  $p=0,074$  (RR 0,313; 95%CI 0,083 – 1,181). Pada penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa semakin tua usia, semakin kecil keberhasilan fertilisasi in vitro, tetapi tidak terdapat hubungan yang bermakna<sup>3</sup>.

Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak didapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara IMT dengan luaran kehamilan ( $p=0,266$ ).

Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa jenis subfertilitas pada ICSI tidak bermakna terhadap keberhasilan kehamilan.<sup>8</sup>we evaluated the relation between ICSI outcome and different causes of infertility. We also aimed to examine parameters that might predict the pregnancy success rate following ICSI. MATERIALS AND METHODS: This cross sectional study included 1492 infertile women referred to Infertility Center of Royan Institute between 2010 and 2011. We assigned two

groups including pregnant (n=504). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis subfertil dengan luaran kehamilan ( $p=0,536$ ). Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara metode fertilisasi dengan luaran kehamilan ( $p=0,929$ ), insidensi kehamilan ektopik pada FIV sekitar 2 – 5 kali lipat dibandingkan kehamilan alami.<sup>9</sup>

Menurut telaah sistematis, disebutkan bahwa FET bermakna secara statistik meningkatkan angka kehamilan dan harapan hidup pada teknologi reproduksi berbantu dibandingkan ET<sup>10</sup>EMBASE, and the Cochrane Library was performed through December 2011. We included randomized clinical trials comparing outcomes of IVF cycles between fresh and frozen embryo transfers. Main Outcome Measure(s). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara metode fertilisasi FET dengan ET dengan luaran kehamilan ( $p=0,488$ ).

Dilaporkan bahwa antara protokol GnRH agonis dibandingkan GnRH antagonis terhadap kelangsungan kehamilan tidak ada hubungan yang signifikan<sup>11</sup>. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara jenis protokol stimulasi dengan luaran kehamilan ( $p=0,863$ ).

Kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo median pada kehamilan viabel 4 kali lipat dibandingkan non viabel. Kadar  $\beta$ -hCG lebih rendah pada trimester pertama pada kehamilan non viabel dibandingkan viabel. Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo terhadap luaran kehamilan ( $p=0,000$ ). Kadar cut off pada penelitian ini sedikit lebih rendah dibandingkan penelitian sebelumnya (76 IU/l). Perbedaan kemungkinan disebabkan karena perbedaan alat ukur  $\beta$ -hCG.<sup>12</sup>

## KELEMAHAN PENELITIAN

Kelemahan penelitian ini adalah tidak dibedakannya transfer embryo hari ke-3 dan ke-5 karena terdapat perbedaan umur embryo yang berdampak pada perbedaan kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo antara h3 dan h5.

## KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa kadar  $\beta$ -hCG 12 hari pasca transfer embryo  $\geq 76$  IU/l secara statistik bermakna dalam membantu memprediksi luaran kehamilan viabel dengan nilai sensitivitas 87,7 % dan nilai spesifisitas 79,5 %. Nilai positive predictive value (PPV) adalah 76,9 %, dan nilai negative predictive value (NPV) adalah 89,2%. Nilai terendah kadar  $\beta$ -hCG serum 12 hari pasca transfer embryo pada kehamilan viabel adalah 44 IU/l. Nilai cut-off point  $\geq 76$  IU/l bukan nilai terbaik dalam memprediksikan kehamilan viabel, sehingga dalam penelitian ini menghasilkan cut-off point  $\geq 71,5$  IU/l dengan sensitivitas 89,1 % dan spesifitas 79,5 %. Penelitian lebih lanjut perlu dilakukan lebih lanjut menggunakan metode prospektif untuk menghindari data yang tidak lengkap di rekam medis

## DAFTAR PUSTAKA

- Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2011. Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1439 p.
- Karlikaya G, Lacin S, Kahraman S, Hospital IM, Centre G. 2006. Article Serum oestradiol and p-HCG measurements after day 3 or 5 embryo transfers in interpreting pregnancy outcome. 2006;13(4).
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. 2006. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. Endocr Rev [Internet]. 2006 Apr [cited 2016 Jun 12];27(2):170–207. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434510>
- Singh N, Goyal M, Malhotra N, Tiwari A, Badiger S. 2013. Predictive value of early serum beta-human chorionic gonadotrophin for the successful outcome in women undergoing in vitro fertilization. J Hum Reprod Sci [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Jun 12];6(4):245–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24672163>
- Klonoff-Cohen H, Chu E, Natarajan L, Sieber W. 2001. A prospective study of stress among women undergoing in vitro fertilization or gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril [Internet]. 2001 Oct [cited 2016 Jun 12];76(4):675–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11591398>
- Roche Diagnostics. Cobas E 411 电化学发光全自动免疫分析系统. 2015;1–5. Available from: <http://www.roche-diagnostics.cn/products/Pages/cobase411.aspx>
- Papageorgiou TC, Leondires MP, Miller BT, Chang AS, Armstrong AB, Scott LA, et al. 2001. Human chorionic gonadotropin levels after blastocyst transfer are highly predictive of pregnancy outcome. Fertil Steril [Internet]. 2001 Nov [cited 2016 Jun 12];76(5):981–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11704121>
- Ashrafi M, Sadatmahalleh SJ, Akhoond MR, Ghaffari F, Zolfaghari Z. 2013. ICSI outcome in infertile couples with different causes of infertility: A cross-sectional study. Int J Fertil Steril. 2013;7(2):88–95.
- Dubuisson JB, Aubriot FX, Mathieu L, Foulot H, Mandelbrot L, de Joliere JB, et al. 1991. Risk factors for ectopic pregnancy in 556 pregnancies after in vitro fertilization: Implications for preventive management. Fertil Steril [Internet]. 1991;56(4):686–90.
- Roque M, Lattes K, Serra S, Sol I, Geber S, Carreras R, et al. 2013. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: A systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2013;99(1):156–62.
- Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. 2014. Fresh versus frozen embryo transfer: Backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. Hum Reprod Update. 2014;20(6):808–21.
- Poikkeus P, Hiilesmaa V, Tiitinen A. 2016. Serum HCG 12 days after embryo transfer in predicting pregnancy outcome. Hum Reprod [Internet]. 2002 Jul 1 [cited 2016 Jun 12];17(7):1901–5. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/humrep/17.7.1901>