

Efektivitas In Vitro Fertilization (IVF) pada Wanita Usia ≥ 35 Tahun: Tinjauan Literatur tentang Keberhasilan Kehamilan dan Faktor Prognostik

Haswindah¹, Azniah Syam²

¹²Universitas Mega Buana Palopo

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-8451-3895>

haswindahindah5@gmail.com, azniahsyam@gmail.com

ABSTRACT

Infertility in women aged ≥ 35 year's poses significant challenges in clinical practice, due to diminished oocyte quality, ovarian reserve, and altered molecular expression of the endometrium. This study aimed to systematically review the effectiveness of In Vitro Fertilization (IVF) in older women and identify key prognostic factors influencing pregnancy outcomes. This is a literature review using a PICO-based search strategy across PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Google Scholar databases. Inclusion criteria included human studies published between 2015–2025, in English, peer-reviewed, and full-text accessible. Twenty eligible studies were analyzed to evaluate the relationship between age, ovarian reserve, embryo quality, endometrial gene expression, and IVF success. The results indicate that the success of IVF in women aged ≥ 35 years is influenced by various factors, such as decreased Anti-Müllerian Hormone (AMH), elevated FSH levels, reduced embryo quality, endometrial thickness and stiffness, as well as disrupted genetic expression of the endometrium. In addition, psychosocial factors, obstetric history, metabolic conditions such as diabetes, and infections (e.g., COVID-19) also serve as important determinants. Technological interventions such as Preimplantation Genetic Testing (PGT), the use of donor oocytes, elective single embryo transfer (eSET), endometrial elastography, and the application of machine learning have been shown to enhance personalization and the success rate of IVF treatment. The conclusion of this review highlights the importance of a multidisciplinary approach based on biomarkers and individualized technologies to improve IVF effectiveness in women aged ≥ 35 years. These findings are expected to serve as a reference in clinical practice and in the development of evidence-based reproductive health policies.

Keywords: IVF effectiveness, elderly, pregnancy, women ≥ 35 years

ABSTRAK

Infertilitas pada wanita usia ≥ 35 tahun menjadi tantangan signifikan dalam praktik klinis, mengingat penurunan kualitas oosit, cadangan ovarium, serta gangguan ekspresi molekuler endometrium. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau secara sistematis efektivitas *In Vitro Fertilization* (IVF) pada wanita usia lanjut dan mengidentifikasi faktor-faktor prognostik keberhasilan kehamilan. Studi ini merupakan tinjauan literatur dengan metode pencarian data menggunakan pendekatan PICO melalui database PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar. Kriteria inklusi meliputi artikel dalam rentang tahun 2015–2025, berbahasa Inggris, studi manusia, peer-reviewed, serta tersedia full-text. Dua puluh studi terpilih dianalisis untuk mengevaluasi hubungan antara usia, cadangan ovarium, kualitas embrio, ekspresi gen endometrium, dan keberhasilan IVF. Hasil menunjukkan bahwa

keberhasilan IVF pada wanita usia ≥ 35 tahun dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti menurunnya Anti-Müllerian Hormone (AMH), tingginya FSH, berkurangnya kualitas embrio, ketebalan dan kekakuan endometrium, serta ekspresi genetik endometrium yang terganggu. Selain itu, faktor psikososial, riwayat obstetri, penyakit metabolik seperti diabetes, serta infeksi (misalnya COVID-19), juga menjadi determinan penting. Intervensi teknologi seperti Preimplantation Genetic Testing (PGT), penggunaan donor oosit, elective single embryo transfer (eSET), elastografi endometrium, serta penerapan machine learning terbukti dapat meningkatkan personalisasi dan keberhasilan terapi IVF. Kesimpulan dari tinjauan ini menekankan pentingnya pendekatan multidisipliner berbasis biomarker dan teknologi individualisasi untuk meningkatkan efektivitas IVF pada kelompok usia ≥ 35 tahun. Temuan ini diharapkan menjadi acuan dalam praktik klinis dan perumusan kebijakan kesehatan reproduksi berbasis bukti ilmiah.

Kata kunci: efektivitas IVF, kehamilan, usia lanjut, wanita ≥ 35 tahun

PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan salah satu masalah kesehatan reproduksi yang signifikan dan terus meningkat secara global, dengan prevalensi yang diperkirakan mencapai 8 hingga 12% dari pasangan usia subur di berbagai negara (Maghfira, 2022). Organisasi Kesehatan Dunia (World Health Organization/WHO) mendefinisikan infertilitas sebagai ketidakmampuan pasangan untuk mencapai kehamilan setelah 12 bulan atau lebih melakukan hubungan seksual secara teratur tanpa menggunakan kontrasepsi. Fenomena ini tidak hanya berdampak pada aspek biologis dan medis, tetapi juga memberikan beban psikologis, sosial, dan ekonomi bagi pasangan yang mengalaminya. Dalam konteks dinamika masyarakat modern, perubahan gaya hidup dan pergeseran prioritas kehidupan seperti pendidikan, karier, dan kestabilan finansial, menyebabkan semakin banyak wanita menunda kehamilan hingga usia yang lebih tua.

Salah satu kelompok populasi yang menghadapi tantangan paling besar dalam hal kesuburan adalah wanita dengan usia ≥ 35 tahun. Usia ini sering kali disebut sebagai ambang batas penurunan kesuburan, mengingat terjadinya perubahan fisiologis yang kompleks dalam sistem reproduksi wanita. Penuaan ovarium menyebabkan penurunan kuantitas dan kualitas oosit, peningkatan angka aneuploidi embrio, serta terganggunya ekspresi molekuler pada endometrium yang mengakibatkan turunnya potensi implantasi. Hal ini menjadikan kehamilan secara alami semakin sulit dicapai, bahkan ketika siklus menstruasi masih tampak normal. Oleh sebab itu, banyak wanita usia lanjut reproduktif akhirnya mengandalkan teknologi reproduksi berbantu untuk memperoleh keturunan.

In Vitro Fertilization (IVF) merupakan salah satu bentuk teknologi reproduksi berbantu (Assisted Reproductive Technology/ART) yang paling umum digunakan dalam penanganan infertilitas, termasuk pada wanita usia lanjut (Hariani, 2022). Prosedur IVF melibatkan proses pembuahan di luar tubuh wanita, yang kemudian dilanjutkan dengan transfer embrio ke dalam rahim. IVF telah merevolusi pengobatan infertilitas sejak pertama kali diterapkan secara klinis, dan terus mengalami

pengembangan baik dalam aspek teknis, medik, maupun biologis. Namun demikian, efektivitas IVF tetap dipengaruhi oleh usia wanita. Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa tingkat kehamilan dan live birth rate per siklus IVF mengalami penurunan bermakna pada wanita berusia di atas 35 tahun, dan penurunan ini semakin tajam setelah usia 38 hingga 40 tahun.

Dalam kelompok usia ini, keberhasilan IVF dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang bersifat intrinsik maupun ekstrinsik. Faktor intrinsik mencakup cadangan ovarium (yang dapat diukur melalui kadar Anti-Müllerian Hormone/AMH dan Antral Follicle Count/AFC), kualitas embrio, serta integritas endometrium. Faktor ekstrinsik meliputi usia pasangan laki-laki, indeks massa tubuh (IMT), kebiasaan gaya hidup seperti merokok atau konsumsi alkohol, riwayat penyakit penyerta, dan strategi transfer embrio seperti penggunaan embrio segar atau beku. Di samping itu, penggunaan teknologi tambahan seperti Preimplantation Genetic Testing (PGT) untuk menyeleksi embrio dengan kromosom normal juga turut berperan dalam meningkatkan keberhasilan prosedur IVF.

Urgensi kajian ini diperkuat oleh tren demografis yang menunjukkan meningkatnya jumlah wanita usia reproduktif lanjut yang mencari layanan fertilitas. Selain itu, meskipun IVF menjadi pilihan yang menjanjikan, tingkat keberhasilannya tetap rendah pada kelompok usia ini, sehingga dibutuhkan pendekatan yang lebih presisi dan berbasis bukti untuk mengoptimalkan hasil. Pemahaman mendalam mengenai faktor-faktor prognostik yang memengaruhi keberhasilan IVF pada wanita usia ≥ 35 tahun sangat krusial, tidak hanya bagi praktisi medis dan pasien, tetapi juga untuk pembuat kebijakan dalam merancang program pelayanan fertilitas yang adil dan efektif.

Dengan mempertimbangkan latar belakang tersebut, tinjauan literatur ini disusun dengan tujuan untuk mengevaluasi secara kritis efektivitas *In Vitro Fertilization* (IVF) pada wanita usia ≥ 35 tahun serta mengidentifikasi faktor-faktor prognostik utama yang berperan dalam keberhasilan kehamilan, baik pada tingkat kehamilan klinis maupun tingkat kelahiran hidup (live birth rate). Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah yang relevan dalam mendukung pengambilan keputusan klinis, pengembangan praktik individualisasi terapi fertilitas, dan pembentukan kebijakan kesehatan reproduksi yang adaptif terhadap tantangan populasi usia lanjut reproduktif.

METODE PENELITIAN

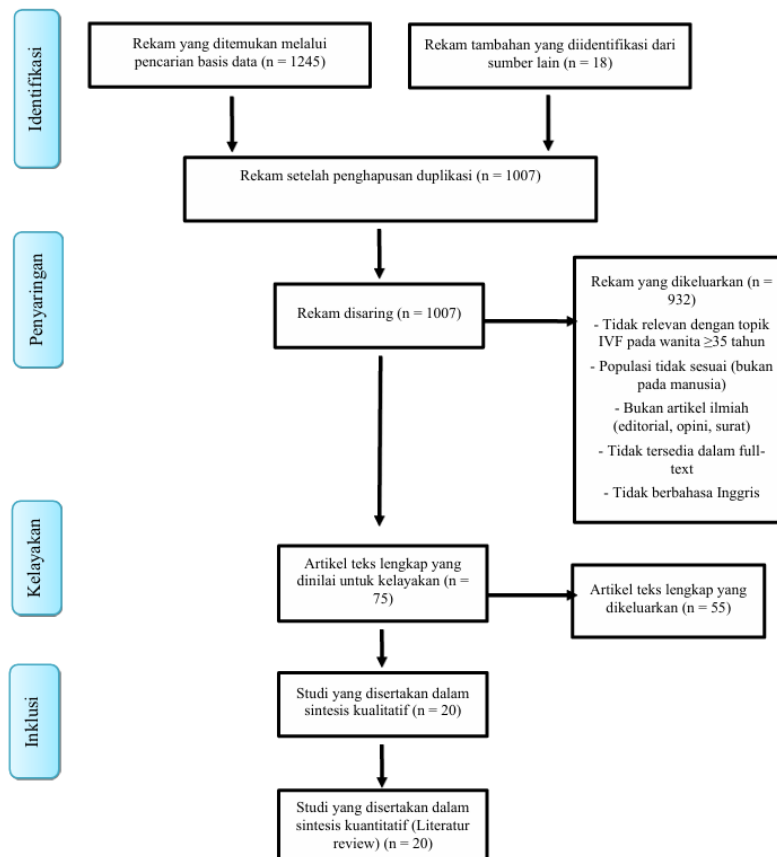
Dalam penyusunan tinjauan literatur ini, digunakan strategi pencarian data yang sistematis berdasarkan pendekatan PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome). Pendekatan ini dipilih untuk memastikan bahwa proses identifikasi literatur relevan dan selaras dengan fokus kajian. Adapun populasi yang menjadi perhatian utama adalah wanita dengan usia ≥ 35 tahun, sementara intervensi yang dikaji adalah prosedur *In Vitro Fertilization* (IVF). Tinjauan ini tidak bersifat komparatif langsung, sehingga tidak menyertakan kelompok pembanding. Hasil atau

luaran yang ditinjau meliputi keberhasilan kehamilan, tingkat kehamilan klinis, serta angka kelahiran hidup (live birth rate).

Proses pencarian literatur dilakukan melalui beberapa basis data ilmiah bereputasi, yaitu PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar yang digunakan untuk pencarian awal. Untuk memperoleh hasil pencarian yang lebih spesifik dan terfokus, digunakan kombinasi kata kunci dengan logika Boolean, yaitu: ("In Vitro Fertilization" OR IVF OR "assisted reproduction") AND ("Advanced maternal age" OR "women over 35" OR "maternal aging") AND ("success rate" OR "pregnancy outcome" OR "live birth rate").

Literatur yang dipilih harus memenuhi kriteria inklusi, yaitu berupa artikel yang diterbitkan dalam kurun waktu 2015 hingga 2025, merupakan studi pada manusia, ditulis dalam bahasa Inggris, tersedia dalam versi full-text, serta telah melalui proses peer-review. Artikel yang termasuk dalam studi klinis atau review sistematis juga diprioritaskan untuk dianalisis. Sementara itu, artikel yang tidak memenuhi standar ilmiah, seperti studi pada hewan, studi kasus tunggal, artikel non-peer-reviewed, serta artikel berbayar yang tidak dapat diakses, dikeluarkan dari tinjauan ini.

Proses seleksi artikel dalam tinjauan sistematis ini mengikuti pedoman PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Dari proses ini diperoleh sejumlah artikel, yang kemudian disaring melalui tahap deduplikasi, penyaringan judul dan abstrak, hingga penilaian kelayakan teks lengkap. Berikut adalah diagram alur seleksi studi:

**Gambar 1. Prisma Flowchart**

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tinjauan terhadap lima studi yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan variasi faktor yang memengaruhi keberhasilan program *In Vitro Fertilization* (IVF) pada wanita usia ≥ 35 tahun. Studi pertama yang dilakukan oleh Ribeiro & Sousa (2023) mengulas faktor-faktor prediktif utama dalam keberhasilan IVF dan ICSI. Mereka menemukan bahwa usia perempuan yang lebih tinggi, penurunan cadangan ovarium (diukur melalui rendahnya Anti-Müllerian Hormone/AMH dan Antral Follicle Count/AFC), serta peningkatan kadar FSH dasar sangat berkaitan dengan rendahnya tingkat keberhasilan IVF/ICSI. Selain itu, faktor laki-laki seperti usia dan kualitas sperma juga turut memengaruhi hasil, meskipun dengan konsistensi yang lebih rendah.

Devesa-Peiro et al. (2022) melalui pendekatan analisis bioinformatika mengungkap bahwa perubahan ekspresi genetik pada endometrium mulai terjadi sejak usia 35 tahun. Hal ini berkaitan erat dengan fungsi silia dan proses-proses molekuler yang penting untuk keberhasilan implantasi embrio. Temuan ini memberikan dimensi baru bahwa tidak hanya kualitas oosit, tetapi juga kualitas

endometrium turut terpengaruh oleh usia dan berkontribusi terhadap keberhasilan IVF. Kozinszky et al. (2024) dalam studi kohort retrospektif menegaskan pentingnya kualitas embrio dan usia wanita dalam menentukan keberhasilan kehamilan klinis, khususnya pada kasus infertilitas faktor tuba. Selain itu, kadar AMH, FSH, serta jumlah embrio yang ditransfer terbukti sebagai indikator kuat dalam kelompok infertilitas nontuba.

Sementara itu, Mahabbat et al. (2024) menyusun ulasan sistematis terkait penggunaan IVF pada kasus infertilitas tanpa sebab (unexplained infertility). Mereka menemukan bahwa tingkat kehamilan dan live birth sangat bervariasi, namun strategi seperti penggunaan donor oosit dan Elective Single Embryo Transfer (eSET) dapat meningkatkan efektivitas dan mengurangi risiko kehamilan multipel. Studi terakhir oleh Voros et al. (2025) menyoroti penggunaan teknologi elastografi sebagai alat diagnostik non-invasif untuk menilai reseptivitas endometrium. Mereka menyimpulkan bahwa peningkatan kekakuan (stiffness) endometrium berhubungan dengan penurunan kemungkinan implantasi, sehingga teknologi ini berpotensi mendukung individualisasi terapi IVF, terutama pada kelompok usia lanjut.

Studi oleh Li et al. (2021) menegaskan bahwa usia wanita memiliki korelasi kuat terhadap berbagai indikator diagnostik infertilitas dan outcome IVF, dengan data besar dari lebih dari 45.000 siklus IVF. Sementara itu, Shahrak et al. (2021) melalui pendekatan kualitatif menyoroti aspek psikososial pada perempuan lajang usia >35 tahun, seperti tekanan sosial dan ketidakpastian masa depan, yang secara tidak langsung dapat memengaruhi keputusan mencari bantuan fertilitas seperti IVF.

Selanjutnya, studi Jahan et al. (2021) menyoroti pentingnya kondisi mental, khususnya depresi yang tidak diobati saat kehamilan, yang bisa berperan sebagai faktor risiko terhadap hasil kehamilan. Malaza et al. (2022) dan Mistry et al. (2021) menunjukkan bahwa kondisi medis seperti diabetes sebelum dan selama kehamilan berkontribusi signifikan terhadap hasil kehamilan yang buruk, termasuk pada kehamilan hasil IVF.

Berbagai studi menunjukkan bahwa keberhasilan program IVF pada wanita usia ≥ 35 tahun dipengaruhi oleh berbagai faktor klinis, molekuler, dan teknologi. Wei et al. (2021) melalui tinjauan sistematis dan meta-analisis mengungkapkan bahwa infeksi COVID-19 selama kehamilan meningkatkan risiko preeklamsia, kelahiran prematur, dan stillbirth. Sementara itu, Benaglia et al. (2016) menunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis yang hamil melalui IVF tidak memiliki peningkatan risiko kelahiran prematur, meskipun placenta previa lebih sering ditemukan.

Studi oleh Hassan et al. (2020) memperkenalkan pendekatan machine learning untuk memprediksi keberhasilan IVF berdasarkan atribut pasien seperti usia dan kualitas embrio, dengan hasil akurasi yang lebih tinggi dibanding metode tradisional. Yuan et al. (2016) menegaskan bahwa ketebalan endometrium berhubungan erat dengan tingkat kehamilan dan kelahiran hidup, di mana endometrium >15 mm menunjukkan hasil terbaik. Eskew & Jungheim (2017) menyoroti sejarah perkembangan teknologi IVF dan peningkatan keberhasilan

melalui inovasi laboratorium dan manajemen stimulasi ovarium. Di sisi lain, Von Wolff & Haaf (2020) menunjukkan bahwa anak hasil IVF berisiko lebih tinggi mengalami malformasi organ dan gangguan fungsional, meskipun risiko ini menurun seiring perkembangan teknik IVF.

Sullivan-Pyke et al. (2017) menyatakan bahwa kehamilan tunggal hasil IVF tetap memiliki risiko komplikasi obstetrik yang lebih tinggi dibanding kehamilan alami. Liu et al. (2019) meneliti peran vitamin D dan menemukan hubungan positif antara kadar vitamin D dan tingkat fertilisasi normal, meskipun tidak berdampak signifikan terhadap kehamilan klinis dan kelahiran hidup. Vissers et al. (2020) melaporkan bahwa wanita dengan riwayat operasi caesar mengalami penurunan tingkat kehamilan dan kelahiran hidup pasca-IVF dibandingkan mereka yang melahirkan secara normal. Terakhir, studi oleh Polyzos et al. (2018) menegaskan bahwa semakin banyak oosit yang diperoleh dalam siklus pertama IVF, semakin tinggi tingkat kelahiran kumulatif, meskipun stimulasi berlebihan harus dihindari.

Berikut adalah ringkasan hasil temuan dari 20 studi literatur yang relevan, disusun dalam format tabel:

Tabel 1. Literature Review

No	Judul	Penulis	Tahun	Sumber	Metode Studi	Temuan Utama
1	In Vitro Fertilisation and Intracytoplasmic Sperm Injection predictive factors: A review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes	Ribeiro & Sousa	2023	JBRA Assisted Reproduction	Review sistematis	Usia wanita yang lebih tinggi, rendahnya AMH dan AFC, serta tingginya FSH dasar berhubungan dengan rendahnya tingkat keberhasilan IVF/ICSI. Faktor laki-laki dan usia laki-laki juga memengaruhi hasil, namun secara bervariasi.
2	Breaking the ageing paradigm in	Devesa-Peiro et al.	2022	Human Reproduction	Analisis in silico dan	Ekspresi gen endometrium berubah sejak usia 35 tahun,

	endometriu m: endometrial gene expression related to cilia and ageing hallmarks in women over 35 years				validasi dataset	terutama fungsi bersilia dan siklus sel, yang dapat mempengaruhi keberhasilan implantasi embrio.
3	Pre- and Procedural Factors Influencing the Success of <i>In Vitro</i> Fertilization: Evaluating Embryo Quality and Clinical Pregnancy in Cases of Tubal Factor Infertility	Kozinszk y et al.	2022	Journal of Clinical Medicine	Studi kohort retrospektif	Kualitas embrio dan usia wanita berpengaruh signifikan terhadap kehamilan klinis. Jumlah embrio yang ditransfer, AMH, dan FSH menjadi prediktor utama pada kelompok infertilitas non-tubal.
4	Role of <i>In</i> <i>Vitro</i> Fertilization (IVF) in Unexplained Infertility Managemen t: A Systematic Review	Mahabb at et al.	2024	Cureus	Review sistematik	Tingkat keberhasilan kehamilan dan live birth pada infertilitas tanpa sebab menunjukkan variasi. Donor oosit dan eSET meningkatkan hasil.
5	Elastograph y in Reproductiv e Medicine, a Game- Changer for	Voros et al.	2025	Biomedicin es	Review sistematik	Elastografi dapat menilai reseptivitas endometrium secara non-invasif. Stiffness endometrium berkaitan dengan penurunan

						Diagnosing Polycystic Ovary Syndrome, Predicting Intrauterine Insemination Success, and Enhancing <i>In Vitro</i> Fertilization Outcomes: A Systematic Review	potensi implantasi pada IVF.
6		Shahrak et al.	2021	BMC Psychology	Studi kualitatif (analisis isi)	<i>Living with singleness: needs and concerns of never-married women over 35</i>	Wanita belum menikah >35 tahun menghadapi kekosongan emosional, tekanan sosial, dan kekhawatiran masa depan; pentingnya dukungan psikososial.
7		Zhouxuan Li et al.	2021	medRxiv (preprint)	Studi kohort retrospektif	<i>Effect of Female Age on Infertility Diagnostic Factors and In-vitro Fertilization Treatment Outcomes: A Single-center Retrospective Cohort Study</i>	Usia lanjut berkorelasi negatif dengan outcome IVF: menurunkan fertilisasi, blastulasi, dan live birth rate secara signifikan.
8		Nasrin Jahan et al.	2021	California Institute of Behavioral Neurosciences & Psychology	Review sistematis	<i>Untreated Depression During Pregnancy and Its Effect on</i>	Depresi selama kehamilan meningkatkan risiko kelahiran prematur, berat lahir rendah, dan komplikasi neonatal;

	<i>Pregnancy Outcomes: A Systematic Review</i>						penting untuk manajemen mental.
9	<i>A Systematic Review To Compare Adverse Pregnancy Outcomes In Women With Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes</i>	Malaza et al.	2022	Int. J. Environ. Res. Public Health	Review sistematik		Diabetes meningkatkan komplikasi kehamilan; relevan untuk pasien IVF usia lanjut dengan komorbiditas metabolik.
10	<i>Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: A systematic review</i>	Mistry et al.	2021	Endocrinology, Diabetes & Metabolism	Review sistematik		GDM berhubungan dengan komplikasi kehamilan seperti preeklamsia dan bayi besar; kontrol glikemik penting bagi keberhasilan IVF.
11	<i>The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis</i>	Wei et al.	2021	CMAJ	Review sistematik & meta-analisis		COVID-19 meningkatkan risiko preeklamsia (OR 1.33), prematur (OR 1.82), dan stillbirth (OR 2.11) pada kehamilan
12	<i>Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF</i>	Benaglia et al.	2016	Human Reproduction	Studi kohort retrospektif		Endometriosis tidak meningkatkan risiko kelahiran prematur, tetapi meningkatkan risiko placenta previa (OR 4.8)

13	<i>A Machine Learning Approach for Prediction of Pregnancy Outcome following IVF Treatment</i>	Hassan et al.	2020	IEEE	Machine Learning Model	Algoritma prediksi meningkatkan akurasi keberhasilan IVF, atribut paling berpengaruh: usia, AFC, kualitas embrio
14	<i>Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in fresh IVF–ICSI cycles</i>	Yuan et al.	2016	Reproductive BioMedicine Online	Studi retrospektif	EMT ≥11 mm meningkatkan tingkat kehamilan klinis dan kelahiran hidup; EMT <8 mm berisiko tinggi keguguran dan kehamilan ektopik
15	<i>A History of Development to Improve In Vitro Fertilization</i>	Eskew & Jungheim	2017	Science of Medicine	Review naratif	Peningkatan keberhasilan IVF berkat kemajuan teknik laboratorium, manipulasi hormon, dan manajemen stimulasi
16	<i>IVF Technology and Child Health: Risks and Possible Consequences</i>	von Wolff & Haaf	2020	Dtsch Arztebl Int	Review literatur	Anak hasil IVF berisiko lebih tinggi malformasi jantung, muskuloskeletal, dan urogenital; kemungkinan karena perubahan epigenetik
17	<i>IVF and Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes</i>	Sullivan-Pyke et al.	2017	Semin Perinatol	Review	IVF meningkatkan risiko komplikasi kehamilan walau kehamilan tunggal, diduga karena stimulasi hormon dan faktor epigenetik
18	<i>Effect of Vitamin D Status on Normal Fertilization</i>	Liu et al.	2019	Reproductive Biology & Endocrin	Studi cross-sectional	Vitamin D serum dan folikel berkorelasi positif dengan tingkat fertilisasi, namun tidak signifikan untuk

						Rate Following In Vitro Fertilization	kehamilan klinis dan kelahiran hidup
						Reduced Pregnancy and Live Birth Rates After In Vitro Fertilization	
19	In Women With Previous Caesarean Section: A Retrospective Cohort Study	Vissers et al.	2020	Human Reproduction	Studi kohort retrospektif		Riwayat operasi caesar menurunkan tingkat kehamilan klinis (OR 0.68) dan kelahiran hidup (OR 0.63) setelah IVF dibandingkan persalinan normal
20	Cumulative Live Birth Rates and Number of Oocytes Retrieved After IVF	Polyzos et al.	2018	Fertility and Sterility	Analisis multicenter retrospektif		Cumulative live birth meningkat hingga >70% jika ≥25 oosit diperoleh; stimulasi berlebih perlu dihindari untuk mencegah komplikasi

Pembahasan

Interpretasi Hasil

Efektivitas program *In Vitro Fertilization* (IVF) pada wanita usia ≥ 35 tahun merupakan isu krusial dalam bidang kedokteran reproduksi. Berdasarkan 20 studi yang ditelaah dalam tinjauan ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat banyak faktor yang saling berinteraksi dan memengaruhi keberhasilan IVF, mulai dari aspek usia, cadangan ovarium, kualitas embrio, kondisi endometrium, komorbiditas medis, hingga pendekatan teknologi dan psikosial.

1. Usia, Cadangan Ovarium, dan Kualitas Embrio

Penurunan fertilitas seiring pertambahan usia telah ditegaskan oleh banyak penelitian. Ribeiro & Sousa (2023) menyatakan bahwa usia perempuan yang lebih tua secara konsisten dikaitkan dengan penurunan AMH, AFC, dan peningkatan FSH basal—tiga biomarker utama cadangan ovarium. Hal ini menyebabkan kualitas dan kuantitas oosit menurun, yang pada akhirnya berdampak pada rendahnya keberhasilan IVF dan ICSI. Penemuan ini diperkuat oleh Li et al. (2021) melalui studi

retrospektif skala besar yang mencakup lebih dari 45.000 siklus IVF; mereka menunjukkan bahwa semakin tinggi usia, semakin rendah tingkat fertilisasi, blastulasi, dan live birth.

Kozinszky et al. (2024) juga menegaskan bahwa kualitas embrio menjadi variabel prediktif keberhasilan IVF, terutama dalam kelompok infertilitas non-tubal. Studi ini menekankan pentingnya pengukuran indikator-indikator seperti jumlah embrio yang ditransfer, kadar AMH, dan FSH dalam menentukan outcome klinis. Selain itu, Polyzos et al. (2018) menunjukkan bahwa jumlah oosit yang diperoleh juga berbanding lurus dengan tingkat cumulative live birth, meskipun stimulasi ovarium yang berlebihan dapat menimbulkan risiko iatrogenik seperti OHSS.

2. Endometrium dan Faktor Molekuler

Tidak hanya kualitas embrio yang berperan, namun juga kualitas endometrium. Devesa-Peiro et al. (2022) menemukan bahwa pada wanita berusia di atas 35 tahun terjadi perubahan signifikan dalam ekspresi genetik endometrium, terutama yang terkait dengan fungsi silia dan regulasi siklus sel. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pada proses implantasi embrio. Yuan et al. (2016) menambahkan bahwa ketebalan endometrium (EMT) >11 mm sangat berkorelasi positif dengan keberhasilan klinis IVF, sedangkan EMT <8 mm meningkatkan risiko keguguran dan kehamilan ektopik.

Teknologi elastografi sebagaimana diteliti oleh Voros et al. (2025) memperkuat urgensi pemeriksaan reseptivitas endometrium. Mereka menunjukkan bahwa kekakuan endometrium (stiffness) secara signifikan menurunkan potensi implantasi, membuka peluang baru dalam individualisasi terapi IVF berbasis pencitraan non-invasif.

3. Faktor Psikososial dan Kesehatan Mental

Walaupun tidak bersifat biologis, faktor psikososial memiliki kontribusi yang signifikan. Shahrak et al. (2021) menunjukkan bahwa wanita lajang berusia di atas 35 tahun mengalami tekanan sosial, kekhawatiran masa depan, dan kekosongan emosional, yang dapat memengaruhi kesiapan psikis mereka menjalani program fertilitas seperti IVF. Selain itu, studi oleh Jahan et al. (2021) menekankan bahwa depresi yang tidak ditangani selama kehamilan berhubungan erat dengan outcome kehamilan yang buruk, seperti kelahiran prematur, berat lahir rendah, dan peningkatan komplikasi neonatal. Temuan ini menunjukkan pentingnya intervensi psikologis dalam mendampingi pasien IVF, terutama di usia lanjut.

4. Komorbiditas dan Kondisi Medis Terkait

Beberapa studi menyoroti bahwa kondisi medis seperti diabetes dan riwayat infeksi (COVID-19) memiliki dampak signifikan terhadap keberhasilan IVF. Malaza et al. (2022) dan Mistry et al. (2021) menunjukkan bahwa diabetes gestasional maupun pregestasional dapat menyebabkan komplikasi obstetrik yang tinggi, termasuk preeklamsia dan makrosomia. Wei et al. (2021), dalam tinjauan meta-analisis, menemukan bahwa infeksi COVID-19 selama kehamilan meningkatkan risiko preeklamsia (OR 1.33), kelahiran prematur (OR 1.82), dan stillbirth (OR 2.11).

Dengan demikian, evaluasi dan pengelolaan komorbiditas menjadi langkah penting sebelum dan selama siklus IVF.

Studi oleh Liu et al. (2019) memperluas diskursus dengan mengevaluasi peran vitamin D. Mereka menemukan bahwa kadar vitamin D yang lebih tinggi dalam serum dan cairan folikel ovarium berkorelasi positif dengan fertilisasi normal. Namun, korelasi ini tidak ditemukan pada kehamilan klinis maupun live birth, menandakan perlunya studi lanjutan mengenai potensi vitamin D sebagai adjuvan terapi IVF.

5. Faktor Anatomi dan Riwayat Obstetri

Riwayat obstetri juga menjadi faktor penting. Vissers et al. (2020) melaporkan bahwa wanita dengan riwayat operasi caesar menunjukkan penurunan signifikan dalam tingkat kehamilan dan kelahiran hidup pasca-IVF dibandingkan dengan mereka yang melahirkan secara per vaginam. Diduga, adanya defek pada dinding uterus akibat operasi sebelumnya dapat menghambat implantasi embrio, bahkan jika kualitas embrio baik.

Studi oleh Benaglia et al. (2016) mengenai pasien dengan endometriosis menunjukkan bahwa walaupun tidak meningkatkan risiko kelahiran prematur, terdapat peningkatan kejadian placenta previa (OR 4.8). Hal ini memperkuat pentingnya mempertimbangkan patologi ginekologis sebelumnya dalam merancang strategi IVF, terutama pada kelompok usia lanjut.

6. Pendekatan Teknologi dan Inovasi

Kemajuan teknologi turut menjadi game-changer dalam optimasi IVF. Hassan et al. (2020) menggunakan pendekatan machine learning untuk memprediksi keberhasilan IVF dengan mempertimbangkan atribut pasien. Model seperti Random Forest dan SVM mampu meningkatkan akurasi prediksi keberhasilan IVF secara signifikan, menawarkan peluang untuk personalisasi perawatan fertilitas berbasis data.

Sejalan dengan itu, Eskew & Jungheim (2017) mengulas sejarah perkembangan IVF sejak 1978 hingga kini, yang mencakup kemajuan dalam teknik kultur embrio, manipulasi hormonal, serta peningkatan keamanan prosedur. Namun demikian, Von Wolff & Haaf (2020) mengingatkan bahwa meskipun teknologi semakin canggih, anak yang dilahirkan melalui IVF tetap memiliki risiko lebih tinggi terhadap malformasi organ dan gangguan epigenetik. Oleh karena itu, mereka menyarankan agar IVF hanya dilakukan ketika terapi fertilitas lain tidak memberikan hasil.

Perbandingan dan Sintesis Temuan

Secara umum, studi-studi yang dikaji menunjukkan konsistensi bahwa usia ≥ 35 tahun merupakan prediktor negatif terhadap keberhasilan IVF, baik dari sisi biokimia (AMH, FSH, AFC), sisi molekuler (ekspresi gen endometrium), maupun aspek psikologis. Namun, terdapat perbedaan dalam pendekatan yang digunakan masing-masing studi, misalnya pendekatan data besar (Li et al., 2021), teknologi prediksi (Hassan et al., 2020), serta biomarker anatomi Yuan et al. (2016). Ini

mencerminkan pentingnya pendekatan multidisipliner dalam menilai keberhasilan IVF.

Keterbatasan Studi yang Direview

Sebagian besar studi dalam tinjauan ini memiliki keterbatasan yang perlu diperhatikan. Banyak studi bersifat retrospektif misalnya oleh Benaglia et al. (2016); Vissers et al. (2020), sehingga rentan terhadap bias seleksi dan confounding. Beberapa studi memiliki ukuran sampel kecil atau tidak dilakukan secara multicenter, yang membatasi generalisasi temuan. Studi-studi seperti oleh Devesa-Peiro et al. (2022) dan Liu et al. (2019) juga terbatas pada satu jenis populasi atau belum divalidasi dalam uji klinis besar. Selain itu, sebagian artikel masih dalam bentuk preprint seperti penelitian oleh Li et al. (2021), sehingga belum melewati proses peer-review ketat.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan terhadap 20 studi ilmiah, dapat disimpulkan bahwa efektivitas program In Vitro Fertilization (IVF) pada wanita usia ≥ 35 tahun sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang kompleks dan saling berinteraksi. Faktor usia menyebabkan penurunan fungsi ovarium yang ditandai dengan penurunan AMH dan AFC, serta peningkatan FSH, yang semuanya berdampak negatif terhadap kualitas dan kuantitas oosit serta embrio. Selain itu, aspek molekuler seperti perubahan ekspresi gen endometrium dan peningkatan kekakuan jaringan juga menurunkan reseptivitas endometrium terhadap implantasi. Di luar faktor biologis, aspek psikososial seperti tekanan emosional dan depresi, serta kondisi komorbid seperti diabetes dan infeksi COVID-19 turut memperburuk prognosis IVF. Riwayat obstetri seperti operasi caesar dan kondisi seperti endometriosis juga harus dipertimbangkan dalam perencanaan siklus IVF karena berkaitan dengan risiko komplikasi kehamilan dan kegagalan implantasi.

Kemajuan teknologi seperti machine learning dalam prediksi keberhasilan IVF, elastografi endometrium, serta teknik kultur embrio dan PGT telah membuka peluang baru dalam personalisasi terapi IVF. Dengan demikian, intervensi berbasis teknologi dan pendekatan berbasis data dapat meningkatkan efektivitas IVF, khususnya pada wanita usia ≥ 35 tahun. Namun demikian, studi-studi yang direview memiliki keterbatasan seperti desain retrospektif, ukuran sampel kecil, heterogenitas populasi, serta belum tersedianya validasi eksternal yang kuat. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lanjutan yang bersifat prospektif, berskala besar, dan melibatkan pendekatan multidisipliner untuk memperkuat bukti ilmiah yang ada. Arah penelitian ke depan hendaknya difokuskan pada optimalisasi terapi IVF berbasis biomarker molekuler dan pencitraan non-invasif, penyempurnaan strategi transfer embrio yang disesuaikan dengan profil pasien, serta penanganan faktor

psikoemosional untuk mendukung keberhasilan reproduksi pada kelompok wanita usia lanjut

DAFTAR PUSTAKA

- Benaglia, L., Candotti, G., Papaleo, E., Pagliardini, L., Leonardi, M., Reschini, M., Quaranta, L., Munaretto, M., Viganò, P., & Candiani, M. (2016). Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Human Reproduction*, 31(12), 2730–2736.
- Devesa-Peiro, A., Sebastian-Leon, P., Parraga-Leo, A., Pellicer, A., & Diaz-Gimeno, P. (2022). Breaking the ageing paradigm in endometrium: endometrial gene expression related to cilia and ageing hallmarks in women over 35 years. *Human Reproduction*, 37(4), 762–776.
- Eskew, A. M., & Jungheim, E. S. (2017). A history of developments to improve in vitro fertilization. *Missouri Medicine*, 114(3), 156.
- Hariani, N. (2022). *Peran Genetika Molekuler dalam Perspektif Konservasi Keanekaragaman Hayati*. Penerbit NEM.
- Hassan, M. R., Al-Insaf, S., Hossain, M. I., & Kamruzzaman, J. (2020). A machine learning approach for prediction of pregnancy outcome following IVF treatment. *Neural Computing and Applications*, 32(7), 2283–2297.
- Jahan, N., Went, T. R., Sultan, W., Sapkota, A., Khurshid, H., Qureshi, I. A., & Alfonso, M. (2021). Untreated depression during pregnancy and its effect on pregnancy outcomes: a systematic review. *Cureus*, 13(8).
- Kozinszky, Z., Bereczki, K., Vedelek, V., Bicskei, P., Tabi, M., Ekes, C., Lajkó, N., Nagy, O., Sinka, R., & Vágvolgyi, A. (2024). Pre-and Procedural Factors Influencing the Success of In Vitro Fertilization: Evaluating Embryo Quality and Clinical Pregnancy in Cases of Tubal Factor Infertility. *Journal of Clinical Medicine*, 13(19), 5754.
- Li, Z., Tang, S., Liu, S., Xu, H., Lei, Z., & Zhong, Y. (2021). Effect of Female Age on Infertility Diagnostic Factors and In-vitro Fertilization Treatment Outcomes: A Single-center Retrospective Cohort Study. *MedRxiv*, 2001–2021.
- Liu, X., Zhang, W., Xu, Y., Chu, Y., Wang, X., Li, Q., Ma, Z., Liu, Z., & Wan, Y. (2019). Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17, 1–10.
- Maghfira, S. Z. (2022). *FAKTOR PENYEBAB KEJADIAN INFERTILITAS PRIMER PADA WANITA DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR PERIODE TAHUN 2015–2017= CAUSAL FACTORS OF PRIMARY INFERTILITY IN WOMEN AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR PERIODE OF 2015–2017*. Universitas Hasanuddin.
- Mahabbat, N. A., Khan, T. A., Elyas, M. F., Mahabbat, A. A., & Oraif, A. M. (2024). Role of In Vitro Fertilization (IVF) in Unexplained Infertility Management: A Systematic Review. *Cureus*, 16(10).
- Malaza, N., Masete, M., Adam, S., Dias, S., Nyawo, T., & Pheiffer, C. (2022). A systematic

- review to compare adverse pregnancy outcomes in women with pregestational diabetes and gestational diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(17), 10846.
- Mistry, S. K., Das Gupta, R., Alam, S., Kaur, K., Shamim, A. A., & Puthussery, S. (2021). Gestational diabetes mellitus (GDM) and adverse pregnancy outcome in South Asia: a systematic review. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 4(4), e00285.
- Polyzos, N. P., Drakopoulos, P., Parra, J., Pellicer, A., Santos-Ribeiro, S., Tournaye, H., Bosch, E., & Garcia-Velasco, J. (2018). Cumulative live birth rates according to the number of oocytes retrieved after the first ovarian stimulation for in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a multicenter multinational analysis including~ 15,000 women. *Fertility and Sterility*, 110(4), 661–670.
- Ribeiro, S., & Sousa, M. (2023). In Vitro Fertilisation and Intracytoplasmic Sperm Injection predictive factors: A review of the effect of female age, ovarian reserve, male age, and male factor on IVF/ICSI treatment outcomes. *JBRA Assisted Reproduction*, 27(1), 97.
- Shahrak, S. P., Brand, S., & Taghizadeh, Z. (2021). Living with singleness: needs and concerns of never-married women over 35. *BMC Psychology*, 9, 1–10.
- Sullivan-Pyke, C. S., Senapati, S., Mainigi, M. A., & Barnhart, K. T. (2017). In vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Seminars in Perinatology*, 41(6), 345–353.
- Vissers, J., Sluckin, T. C., van Driel-Delprat, C. C. R., Schats, R., Groot, de C. J. M., Lambalk, C. B., Twisk, J. W. R., & Huirne, J. A. F. (2020). Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. *Human Reproduction*, 35(3), 595–604.
- Von Wolff, M., & Haaf, T. (2020). In vitro fertilization technology and child health: risks, mechanisms and possible consequences. *Deutsches Ärzteblatt International*, 117(3), 23.
- Voros, C., Varthaliti, A., Mavrogianni, D., Athanasiou, D., Athanasiou, A., Athanasiou, A., Papahliou, A.-M., Zografos, C. G., Topalis, V., & Kondili, P. (2025). Elastography in Reproductive Medicine, a Game-Changer for Diagnosing Polycystic Ovary Syndrome, Predicting Intrauterine Insemination Success, and Enhancing In Vitro Fertilization Outcomes: A Systematic Review. *Biomedicines*, 13(4), 784.
- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*, 193(16), E540–E548.
- Yuan, X., Saravelos, S. H., Wang, Q., Xu, Y., Li, T.-C., & Zhou, C. (2016). Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF–ICSI cycles. *Reproductive Biomedicine Online*, 33(2), 197–205.