

## EDITORIAL

**Inovasi Kedokteran Reproduksi pada Era Disrupsi\*****Budi Wiweko****Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-  
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia**

Corresponding author: budi.wiweko@gmail.com

Disetujui: 19 November 2018

DOI: 10.23886/ejki.6.10089.

**Pendahuluan**

Berdasarkan QS ranking tahun 2017, Universitas Indonesia menempati peringkat 277 dunia dan merupakan universitas dengan peringkat dunia terbaik di Indonesia. Sesuai visi UI, kegiatan riset dan inovasi yang dilakukan saat ini terutama berorientasi untuk memecahkan masalah nasional maupun global sehingga dapat meningkatkan kontribusi UI terhadap negara dan bangsa.

Di bidang kesehatan, Indonesia saat ini menghadapi 4 masalah besar yaitu meningkatnya penyakit degeneratif, masih tingginya penyakit infeksi, banyaknya populasi usia lanjut serta terbatasnya akses dan kualitas layanan kesehatan. Data Kementerian Kesehatan RI tahun 2015 menunjukkan penyakit stroke sebagai penyebab terbanyak kematian di Indonesia serta tingginya prevalensi tuberkulosis, angka kematian ibu dan bayi.<sup>1</sup>

Ilmu pengetahuan dan teknologi saat ini memasuki era gelombang revolusi ke-3 pasca pengembangan ilmu biologi molekular, *human genome project*, dan *convergent thinking* pada akhir tahun 2000-an yang menunjukkan pentingnya kolaborasi trans-disiplin dalam riset serta inovasi untuk mengakselerasi pencapaian bidang sains dan teknologi.

Konsep kedokteran reproduksi merupakan pendekatan menyeluruh sepanjang hayat yang bertujuan menjaga kesehatan organ serta fungsi reproduksi sejak satu pasangan merencanakan dan menyiapkan kehamilan, memasuki masa kehamilan, persalinan, melahirkan generasi penerus mulai dari masa neonatal, anak-anak, remaja, dewasa, sampai menopause. Fase 1000 hari pertama kehidupan sangat penting dalam pembentukan manusia yang berkualitas.

Tiga indikator yang menentukan indeks pembangunan manusia adalah tingkat pendidikan, usia harapan hidup, dan pendapatan perkapita. Saat ini indeks pembangunan manusia Indonesia menempati peringkat ke-113 dari 188 negara; merupakan peringatan untuk bangkit menyiapkan generasi penerus yang unggul. Hakikat perencanaan keluarga adalah kehamilan harus direncanakan, disiapkan, dan dijaga dengan baik, atau dalam bahasa leluhur harus menyiapkan bibit (sperma dan sel telur = genotip), bobot (kualitas), dan bebet (penampilan = fenotip).

Survei sosial ekonomi nasional (SUSENAS) tahun 2015 menunjukkan bahwa saat ini terdapat 48.609.000 pasangan usia subur dengan kondisi 10–15% sulit mendapatkan keturunan karena berbagai penyebab. Penyebab infertilitas adalah faktor sperma (35%) gangguan ovulasi (20%), oklusi tuba fallopii (20%), endometriosis (20%) dan faktor idiopatik 10%. Penanganan infertilitas dapat dimulai dari konvensional sampai penggunaan teknologi mutakhir meliputi stimulasi ovarium, inseminasi intra-uterin dan teknologi reproduksi berbantu atau bayi tabung.<sup>7</sup>

**Umur Biologis dan Kualitas Sel Telur**

Seorang perempuan dilahirkan membawa 700 ribu sampai 1 juta sel telur yang akan habis setelah mengalami kurang lebih 300–400 kali ovulasi sehingga perempuan ditakdirkan menjalani masa menopause. Tingkat kesuburan perempuan berkorelasi negatif dengan usia biologis yang melambangkan jumlah sel telur dalam ovarium. Penelitian tentang umur biologis pada 1616 perempuan usia reproduksi menghasilkan nomogram kadar *anti mullerian hormone* (AMH) perempuan Indonesia sebagai peramal umur biologis sekaligus tingkat kesuburan.<sup>3</sup>

Kadar AMH 1,4 ng/mL menjadi nilai batas untuk meramalkan umur biologis perempuan tepat pada usia 35 tahun sekaligus menjelaskan bahwa penuaan fungsi ovarium akan mulai terjadi pada usia tersebut. Studi pada bayi tabung menunjukkan bahwa 75-80% embrio perempuan yang berusia di atas 37 tahun memiliki kromosom tidak normal (aneuploidi) sehingga sangat beralasan bila kita mendorong perempuan untuk hamil sebelum usia 35 tahun.

### **Pengembangan Indonesian Kalkulator of Oocytes = IKO**

Nomogram umur biologis perempuan Indonesia saat ini telah dikonversi menjadi kalkulator peramal umur biologis yang memudahkan untuk mengetahui saat tepat untuk hamil dan memiliki keturunan. Kalkulator tersebut dapat menjadi panduan bagi dokter di layanan primer untuk melakukan konseling dan edukasi bagi pasien yang ingin memiliki keturunan.<sup>4</sup> Saat ini IKO dapat dijumpai di *apple store* dan *play store* serta telah diunduh oleh lebih dari 10.000 pengguna android dan iPhone dari berbagai negara. IKO juga dapat merekomendasikan dosis inisial gonadotropin yang dibutuhkan pada pasien bayi tabung berdasarkan kombinasi umur, kadar AMH dan jumlah folikel antral basal. Uji validasi IKO telah dilakukan pada 204 subyek dengan tingkat konkordansi 70–80% dalam meramalkan jumlah sel telur yang didapatkan pada seorang perempuan bila dilakukan stimulasi ovarium sekaligus mengetahui dosis obat yang diperlukan.<sup>5</sup>

Survai pada 106 perempuan usia reproduksi yang telah mengetahui umur biologisnya berdasarkan IKO, menunjukkan 50% ingin segera menikah dan memiliki keturunan begitu mengetahui umur biologisnya dan sebagian kecil ingin mengikuti program preservasi fungsi reproduksi untuk menjaga peluangnya memiliki keturunan.<sup>15</sup> Aplikasi IKO telah memenangkan kompetisi Inovasi 108 Indonesia pada tahun 2016.

### **Upaya Preservasi Fungsi Reproduksi Perempuan**

Kemajuan teknologi kemoterapi dan radiasi di bidang kanker telah berhasil meningkatkan angka ketahanan hidup, tetapi meningkatkan risiko kegagalan fungsi ovarium para *cancer survivor* karena kerusakan sel telur. Studi pada 4000 *cancer survivor* menunjukkan 90% menginginkan kehamilan setelah sembuh dari kanker. Kehamilan dan keturunan yang didapatkan setelah pengobatan kanker meningkatkan rasa percaya diri dan berpengaruh positif pada motivasi

serta keinginan sembuh pasien.<sup>7</sup> Pilihan preservasi fungsi reproduksi perempuan dapat berupa simpan beku sel telur, ovarium, atau embrio berdasarkan usia pasien, status pernikahan, dan waktu yang dimiliki pasien sebelum menjalani kemoterapi atau radiasi. Terdapat juga pilihan penggunaan obat atau tindakan operasi transposisi ovarium pada pasien yang akan menjalani radioterapi.<sup>8</sup>

Studi awal preservasi jaringan ovarium metode vitrifikasi pada 6 penderita kanker serviks di RSCM dan RS Fatmawati menunjukkan tidak ada perbedaan ekspresi mRNA FasL, caspase 3, BAX serta Bcl-2 pada sel granulosa pra dan pasca-vitrifikasi. Untuk meniadakan risiko mikro metastasis pascatransplantasi ovarium, dikembangkan metode simpan beku folikel pre-antral mengingat keunggulan membrana basalis yang melindungi struktur folikel terhadap sel kanker.

Isolasi folikel pre-antral dikerjakan dengan metode enzimatik menggunakan DNase, kolagenase, dan liberase dikombinasi dengan metode mekanik. Jenis folikel sekunder didapatkan terbanyak pada kelompok pasien usia <35 tahun dengan kadar AMH >1,4 ng/mL menggambarkan bahwa umur biologis berperan penting dalam keberhasilan preservasi fungsi reproduksi. Viabilitas folikel sekunder pasca-vitrifikasi ditunjukkan dengan keberhasilan kultur in vitro folikel yang mampu mencapai stadium folikel antral dalam waktu 10 hari.<sup>9</sup> Penelitian selanjutnya pada 44 perempuan usia reproduksi penderita kanker menunjukkan data umur biologis yang lebih tua 10 tahun dibandingkan perempuan normal seusianya.<sup>10</sup> Oleh karena itu diagnosis dini kanker merupakan isu penting bagi keberhasilan program preservasi fungsi reproduksi. Kandidat terbaik program preservasi fungsi reproduksi adalah penderita kanker berusia 25 tahun (diperkirakan memiliki umur biologis 35 tahun) dengan harapan masih memiliki sel telur yang berkualitas.

Pelayanan simpan beku ovarium telah dilakukan di FKUI–RSCM bekerja sama dengan Pusat Kanker Nasional RS Dharmais, sedangkan pengembangan kultur folikel pre-antral dan transplantasi ovarium masih terus dikerjakan klaster INA REPROMED IMERI FKUI berkolaborasi dengan Pusat Studi Satwa Primata Institut Pertanian Bogor. Pengembangan metode simpan beku ovarium juga dilakukan pada kelompok pasien yang terancam kehilangan fungsi reproduksi seperti penderita kista endometriosis dan Sindrom Turner. Studi pada 10 pasien endometriosis di RSCM menunjukkan folikel sehat yang dapat

disimpan dan memiliki viabilitas baik pasca-simpan beku korteks ovarium dengan metode vitrifikasi.

### **AMH sebagai Marka Diagnostik dan Prognostik Sindrom Ovarium Polikistik**

Sebagai kelanjutan penggunaan AMH untuk marka usia biologis, kami mengembangkan AMH sebagai marka diagnostik penyakit gangguan ovulasi sindrom ovarium polikistik (SOPK). Kadar AMH yang tinggi menghambat aktivitas enzim aromatase sel granulosa sehingga mengakibatkan hiperandrogen intrafolikular dan menghentikan perkembangan folikel pada fase pre-antral.

Studi pada 140 pasien SOPK mendapatkan titik potong nilai AMH 4,45 ng/mL sebagai marka diagnostik dengan sensitivitas dan spesifisitas 76% serta 74%. Perempuan Indonesia yang memiliki kadar AMH serum lebih dari 4,5 ng/mL memiliki risiko 9,35 kali lebih tinggi untuk menderita SOPK. Tingginya kadar AMH serum berkorelasi dengan kadar androgen intrafolikular dan derajat keparahan SOPK. Semakin tinggi kadar AMH semakin berat derajat SOPK sehingga kadar serum AMH dapat digunakan sebagai marka pemantauan keberhasilan terapi SOPK.<sup>11</sup>

### **Kadar AMH dan Resistensi Insulin**

Walaupun saat ini belum ada pemeriksaan standar resistensi insulin, penelitian pada 125 pasien SOPK menunjukkan hubungan antara kadar AMH serum dan resistensi insulin yang diukur dengan metode HOMA-IR. Kadar AMH serum juga berkorelasi positif dengan resistensi insulin pada pasien SOPK sehingga dapat digunakan sebagai marka tidak langsung resistensi insulin.<sup>12</sup>

Uji acak tersamar ganda di FKUI – RSCM mengenai manfaat obat sensitisasi insulin golongan biguanida dan ekstrak kayu manis pada 38 penderita SOPK, menunjukkan penurunan kadar AMH serum pascaterapi 6 bulan dengan kehamilan spontan pada kedua kelompok. Terapi metformin 1500 mg per hari selama 6 bulan menurunkan kadar AMH sebesar 1,8–4,2 ng/mL dan menghasilkan kehamilan spontan pada 5 dari 20 kasus dibandingkan penurunan kelompok ekstrak kayu manis sebesar 2,84 ng/mL dengan kehamilan spontan 2 dari 18 kasus.<sup>13</sup>

Korelasi AMH serum dengan resistensi insulin ditunjukkan juga dengan tingginya risiko sindrom metabolik pada pasien SOPK yang memiliki kadar AMH serum sangat tinggi. Kelompok pasien SOPK dengan sindrom metabolik memiliki rerata kadar AMH serum  $10,72 \pm 6,23$  ng/mL dibandingkan

$7,97 \pm 4,5$  ng/mL pada pasien SOPK yang tidak mengalami sindrom metabolik. Oleh karena itu kadar AMH serum dapat digunakan sebagai marka diagnostik dan prognostik SOPK.<sup>14</sup>

### **Pendekatan Penanganan Infertilitas pada Laki-Laki**

Pendekatan penanganan infertilitas saat ini telah memasuki perubahan paradigma dengan menempatkan laki-laki sebagai pihak pertama yang harus diinvestigasi. Faktor sperma merupakan 35% penyebab infertilitas sehingga konsep penanganan infertilitas saat ini tidak boleh melakukan pemeriksaan apapun pada perempuan sebelum ada hasil pemeriksaan sperma.

Analisis sperma berdasarkan jumlah, pergerakan dan bentuk diharapkan mampu meramal potensi sperma untuk membuahi sel telur. Hasil pemeriksaan tersebut banyak digunakan sebagai panduan penanganan infertilitas meskipun tidak selalu didukung oleh bukti yang adekuat. Selain itu, hal penting yang perlu dikaji adalah protamin, yaitu protein pengemas DNA sperma yang terdiri atas komposisi protamin 1 dan 2. Perubahan rasio protamin akan menyebabkan protein pengemas mudah pecah sehingga terjadilah fragmentasi DNA sperma. Indeks fragmentasi DNA sperma yang tinggi dapat mengakibatkan terhambatnya proses fertilisasi dan rendahnya kualitas embrio.<sup>15</sup>

Penelitian pada 114 laki-laki normal dan infertil di FKUI-RSCM menunjukkan perbedaan bermakna indeks fragmentasi DNA sperma antara 2 kelompok. Dengan metode *sperm chromatin dispersion test* (SCD) ditemukan nilai potong indeks fragmentasi DNA sperma 26,1% mampu meramalkan kejadian infertilitas laki-laki dengan sensitivitas 80,1% dan spesifisitas 86,1%. Oleh karena itu indeks fragmentasi DNA sperma dapat didorong sebagai pemeriksaan awal pada kasus infertilitas. Perubahan gaya hidup dan paparan temperatur tinggi terhadap testis merupakan faktor risiko meningkatnya indeks fragmentasi DNA sperma, dengan demikian perubahan gaya dan kebiasaan hidup sehat amat penting dalam mencegah kerusakan DNA sperma.

### **In-efisiensi Biologis Program Bayi Tabung**

Dari 2552 siklus bayi tabung berhasil dipetik 7213 sel telur dan hanya 31,2% menjadi embrio yang dapat ditransfer atau simpan beku. Fakta tersebut diperkuat dengan data bahwa hanya 5% dari 7213 sel telur yang berhasil menjadi bayi dilahirkan sehingga tampak in-efisiensi biologis yang sangat tinggi pada program bayi tabung.<sup>16</sup>

Tantangan tersebut harus dipecahkan melalui pemilihan sperma dan sel telur yang baik sehingga didapatkan embrio yang baik dan normal untuk keberhasilan kehamilan dan kelahiran.

### **Upaya Memperoleh Embrio yang Baik dan Normal**

Kehamilan akan terjadi dengan baik bila didapatkan embrio normal secara morfologi dan genetik pascafertilisasi. Embrio yang normal secara morfologi belum tentu memiliki genetik normal sehingga dapat berimplantasi di endometrium. Kualitas sperma dan sel telur merupakan faktor utama yang menentukan morfologi serta genetik embrio pascafertilisasi.

Penilaian morfologi sesuai kriteria Veeck membedakan embrio berdasarkan jumlah blastomer, derajat fragmentasi dan kesamaan ukuran blastomer pada hari ke-2 atau ke-3 pembelahan.<sup>17</sup> Klasifikasi yang sedikit berbeda berlaku untuk embrio stadium morula dan blastokista pada hari ke-4 serta hari ke-5 pembelahan. Penilaian embrio berdasarkan morfologi sampai saat ini paling banyak dikerjakan walaupun tidak memberikan hasil maksimal karena tidak mampu mendeteksi secara akurat kemungkinan kelainan kromosom.

Sebanyak 75% embrio yang berasal dari ibu berusia lebih dari 37 tahun berpotensi terjadi aneuploidi yang dapat mengakibatkan kegagalan implantasi atau keguguran. Oleh karena itu metode penilaian kualitas embrio yang bersifat invasif ataupun nir-invasif perlu dikembangkan untuk menentukan embrio terbaik sebelum implantasi.

### **Pra-Implantation Genetic Testing**

*Pra-Implantation Genetic Testing (PGT)* tergolong pemeriksaan invasif dengan melakukan biopsi terhadap 1 atau 2 sel embrio untuk menapis kelainan kromosom khususnya aneuploidi. PGT banyak dikerjakan pada pasien bayi tabung berusia lanjut (>37 tahun) atau dengan riwayat kegagalan bayi tabung berulang. Pelayanan PGT di Indonesia dikembangkan oleh klaster INA REPROD IMERI FKUI menggunakan pemeriksaan berbasis *micro array* dan *next generation sequencing miseq (NGS miseq)*.

Studi di FKUI-RSCM pada 46 embrio pasien bayi tabung kelompok usia <35 tahun mendapatkan kejadian aneuploidi 60,9% dengan frekuensi terbanyak 11,1% monosomi kromosom 16 dan 10% trisomi kromosom 14. Tiga kelompok pasien terbanyak yang mengalami aneuploidi adalah endometriosis (100%), oligozoospermia (83,3%) dan perespons buruk (83,3%).<sup>18</sup> Kondisi tersebut sesuai hipotesis penyebab kelainan genetik embrio,

karena baik endometriosis maupun perespons buruk, berkorelasi terhadap rendahnya kualitas sel telur. Oosit kualitas buruk akan menghasilkan embrio aneuploidi 85,7% dibandingkan oosit kualitas sedang (80%) serta oosit kualitas baik (71,4%).<sup>19</sup> Tidak terdapat perbedaan bermakna antara derajat fragmentasi, jumlah pembelahan sel dan ukuran sel embrio terhadap kejadian aneuploidi. Hal tersebut menunjukkan pentingnya penapisan kelainan genetik terhadap embrio yang memiliki morfologi normal.<sup>20</sup>

Penelitian kami yang berkolaborasi dengan Fakultas Ilmu Komputer dan MIPA UI mencoba mengembangkan inkubator cerdas pemindai embrio sebagai alternatif metode pemilihan embrio sebelum dilakukan transfer. Studi tersebut telah sampai pada tahap penemuan algoritma dan model deteksi otomatis embrio berbasis bank data FKUI-RSCM.<sup>21</sup> Konsep yang sama, dikembangkan pada alat otomatis pemindai sperma berdasarkan kecepatan sehingga diharapkan mampu memilih sperma dengan kualitas terbaik.

### **Upaya Mendapatkan Sel Telur Berkualitas**

Apoptosis folikel dan pematangan sel telur dalam proses folikulogenesis penting untuk mendapatkan sel telur berkualitas. Perkembangan folikel dan sel granulosa membutuhkan kadar FSH yang melampaui ambang rangsang. Setelah berikatan dengan reseptornya, hormon FSH akan mengaktifkan enzim aromatasase untuk mengkonversi androstenedion menjadi estron dan estradiol yang sangat penting bagi perkembangan folikel. Pada fase folikular akhir, perkembangan folikel dikendalikan hormon LH untuk mematangkan sel telur dan endometrium bagi persiapan implantasi embrio. Oleh karena itu folikel yang memiliki jumlah reseptor FSH terbanyak akan mampu berkembang di suasana androgenik dan menjadi folikel dengan kualitas sel telur terbaik.<sup>22</sup>

Pada stimulasi ovarium terkendali, penyuntikan hCG dilakukan jika diameter folikel berukuran 18–20 mm untuk mematangkan sel telur. Studi pada 30 pasien bayi tabung di FKUI-RSCM menunjukkan bahwa kadar hCG serum 12 jam setelah penyuntikan berkorelasi positif dengan tingkat kematangan sel telur. Kadar hCG serum 77 mIU/mL merupakan nilai ambang untuk meramalkan tingkat kematangan sel telur 85,4% dengan sensitivitas 78% dan spesifisitas 67%.<sup>23</sup>

### **Apoptosis Sel Granulosa dan Reseptor FSH**

Regulasi proliferasi sel granulosa terkait AMH

sebagai agen anti apoptosis folikel yang bekerja di reseptor *smad* sel granulosa. Tingginya kadar AMH akan menekan proses apoptosis sel granulosa seperti yang terjadi pada penderita SOPK. Studi pada 40 pasien SOPK di FKUI–RSCM, menunjukkan rasio ekspresi mRNA BAX / Bcl-2 sel granulosa lebih rendah dan berkorelasi negatif dengan tingginya kadar AMH serum dibandingkan pasien non SOPK.<sup>24</sup> Kondisi tersebut menjelaskan rendahnya apoptosis sel granulosa serta status folikel pasien SOPK yang berada pada kondisi *dormant* sehingga sangat mudah memicu sindrom hiperstimulasi ovarium. Kondisi sebaliknya terjadi pada pasien endometriosis yang membutuhkan dosis gonadotropin lebih tinggi untuk menekan apoptosis sel granulosa.

Studi pada 30 pasien di FKUI–RSCM menunjukkan dibutuhkan total dosis gonadotropin pada kelompok endometriosis sebesar  $3760 \pm 1054$  IU dibandingkan kelompok non-endometriosis  $2763 \pm 700$  IU dalam proses stimulasi ovarium terkendali.<sup>25</sup> Setiap penyuntikan 1 IU rekombinan FSH akan meningkatkan 27,8 kali densitas reseptor FSH sehingga dosis rekombinan FSH yang tinggi diharapkan berkorelasi positif dengan peningkatan reseptor FSH dan kualitas oosit.

Pembentukan reseptor FSH di sel granulosa pada fase pre-antral sangat tergantung pada kadar androgen intrafolikular sekaligus meningkatkan sensitivitas folikel terhadap rangsangan FSH. Studi pada 42 pasien bayi tabung di FKUI–RSCM menunjukkan kadar testosteron intrafolikular kelompok perespons buruk adalah  $11,94 \pm 2,56$  ng/mL dibandingkan  $9,5 \pm 2,01$  ng/mL pada kelompok nonperespons buruk dengan densitas reseptor FSH yang tidak berbeda bermakna.<sup>26</sup> Hal tersebut berarti pada kelompok perespons buruk dibutuhkan kadar testosteron yang lebih tinggi untuk membentuk densitas reseptor FSH yang sama. Selain itu reseptor LH sel granulosa pada perespons buruk berkorelasi positif terhadap laju maturasi dan laju fertilisasi, sedangkan korelasi negatif dijumpai pada kelompok pasien non perespons buruk. Mengacu pada kasus SOPK, tingginya kadar testosteron intrafolikular diharapkan meningkatkan sensitivitas folikel terhadap FSH. Konsep tersebut digunakan sebagai dasar pemikiran untuk memberikan suplementasi androgen pada kasus perespons buruk.

### Cakupan Layanan Kedokteran Reproduksi di Indonesia

Tiga penyebab rendahnya cakupan layanan kedokteran reproduksi di Indonesia adalah

keterjangkauan, kualitas layanan dan tingkat kesadaran masyarakat. Studi di Jakarta, Surabaya dan Denpasar pada tahun 2012 melaporkan bahwa tidak lebih dari 50% penduduk Indonesia mendapatkan layanan kedokteran reproduksi di kotanya sendiri, sedangkan sisanya harus pergi ke kota atau propinsi lain, bahkan 4% di antaranya harus ke luar negeri.<sup>7</sup>

Aspek keterjangkauan sangat erat dengan ketersediaan sumber daya manusia dan fasilitas pelayanan kesehatan yang mampu memberikan layanan kedokteran reproduksi paripurna. Oleh karena itu pada tahun 2009 didirikan Perhimpunan Fertilisasi in Vitro Indonesia (PERFITRI) yang merupakan badan khusus Pengurus Pusat Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (PP POGI) untuk meningkatkan kualitas layanan kedokteran reproduksi khususnya bayi tabung. Saat ini terdapat 32 klinik bayi tabung di 13 kota dan 10 propinsi di Indonesia. Dengan jumlah siklus bayi tabung 9122 pasien pada tahun 2017, cakupan layanan bayi tabung mencapai 40 siklus per 1 juta penduduk dari target minimal 600 siklus per 1 juta penduduk. Jumlah layanan tersebut baru mencapai 7% dari target yang diharapkan.<sup>27</sup>

### Upaya Peningkatan Akses dan Kualitas Layanan Kedokteran Reproduksi

Klaster INA REPROD MED IMERI FKUI bergerak sebagai pelopor dalam riset dan inovasi untuk mengembangkan layanan kedokteran reproduksi di Indonesia. Melalui pengembangan IKO kami mendidik masyarakat untuk mengenali secara dini usia biologis dan segera mendapatkan pertolongan memiliki keturunan. Menyadari pentingnya informasi kesehatan berorientasi konsumen (*consumer health informatics*), program kedokteran reproduksi kami kembangkan melalui Jakarta Reproduksi Sehat bekerja sama dengan POGI Cabang Jakarta.<sup>28</sup>

Jakarta Reproduksi Sehat (JAKPROS) merupakan platform program kedokteran reproduksi berfokus pemberdayaan masyarakat pada bidang asuhan kehamilan dan persalinan sehat, cegah kanker serviks dan kontrasepsi. Melalui program ini kami menghubungkan pasien, dokter dan fasilitas pelayanan kesehatan di Jakarta sehingga diharapkan dapat mendekatkan akses serta meningkatkan kualitas layanan kedokteran reproduksi. Saat ini telah tergabung 45 fasilitas layanan kesehatan pemerintah dan dokter spesialis kandungan di RS Umum Kecamatan di Jakarta sebagai *champion* program JakPros. Studi awal

mengena pengetahuan dan pemahaman kesehatan reproduksi telah dikerjakan pada 110 subyek dengan bantuan dana hibah penelitian dari USAID.<sup>28</sup>

Penelitian tele-USG juga kami kembangkan bersama Fakultas Ilmu Komputer, Fakultas Ekonomi, Fakultas Hukum dan FISIP UI sebagai upaya komprehensif meningkatkan akses dan kualitas layanan kedokteran reproduksi dengan tinjauan berbagai aspek.<sup>29</sup> Saat ini studi tele ultrasonografi masih terus berjalan dengan pendanaan skema INSINAS Kemenristekdikti.

Satu produk layanan “bayi tabung pintar” atau SMART IVF dilahirkan untuk meningkatkan akses dan kualitas pelayanan bagi masyarakat. Dengan konsep SMART (*sophisticated, modern, affordable, reproductive technology*), kami mengembangkan layanan *smart detection, smart monitoring* dan *smart technique* yang semuanya merupakan hasil penelitian Ina Repromed IMERI FKUI dan RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Layanan SMART IVF telah mendapatkan hak paten dan berkembang di beberapa wilayah yang membuktikan hasil penelitian perguruan tinggi sangat mampu diaplikasikan untuk membantu pemecahan masalah kesehatan di masyarakat.<sup>30</sup>

### **Pengembangan Perguruan Tinggi sebagai area “Knowledge Economy”**

Masih segar ingatan kita semua mengenai tantangan Bapak Presiden RI pada Pertemuan Forum Rektor di Makassar yang menyatakan perguruan tinggi saat ini “jalan di tempat” dan program studi perguruan tinggi di Indonesia dianggap tidak mengakomodir kepentingan dan kebutuhan masyarakat serta tidak menjawab masalah kekinian.

Berdasarkan data QS ranking, posisi Universitas ditentukan berdasarkan reputasi akademik dosen dan karyawan, jumlah publikasi internasional, jumlah sitasi, serta jumlah dosen dan mahasiswa internasional di perguruan tinggi tersebut. Perguruan tinggi di Indonesia juga berlomba-lomba mengejar target QS karena UI yang merupakan peringkat tertinggi di Indonesia hanya menempati posisi 277 dunia. Bandingkan dengan Nanyang Technology University Singapore yang menduduki peringkat 13 atau National University Singapore yang menempati peringkat 15 dunia.<sup>31</sup>

Kondisi sebaliknya dapat ditinjau pada terminologi “The most innovative university in the world” yang menempatkan posisi perguruan tinggi berdasarkan jumlah hak paten yang diproduksi. Sepuluh besar peringkat dunia didominasi oleh perguruan tinggi negeri Paman Sam dengan satu perguruan tinggi dari Asia menduduki peringkat

ke-6 yaitu *Korean Advanced Institute of Science and Technology (KAIST)*. Perguruan tinggi dunia mencetak ratusan paten internasional yang kemudian diproduksi secara massal oleh industri. Perguruan tinggi berlomba-lomba menjadi mesin “Research and Development” industri melalui berbagai riset dan inovasinya.

Stanford University menghasilkan 621 paten internasional pada tahun 2009–2014 yang didominasi produk alat kesehatan, obat dan bioteknologi lainnya.<sup>32</sup> Untuk menilai potensi komersial lahir dari sebuah riset dapat dinilai berdasarkan berapa produksi hak paten “mensitasi” publikasi hasil riset tersebut. Dengan kata lain sebuah riset akan sampai pada titik inovasi bila mencapai paten dan diproduksi massal. Konsep itu sekarang diacu oleh universitas ternama di dunia untuk mengangkat perguruan tinggi sebagai area yang memiliki potensi keekonomian.

### **Knowledge Economy**

Menurut *Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)*, konsep *knowledge economy* dikenal sebagai pengendali utama produktivitas dan pertumbuhan ekonomi yang fokus pada peran dan pemanfaatan informasi, teknologi serta pembelajaran bagi kemajuan ekonomi. Perguruan tinggi merupakan lembaga yang memenuhi kriteria sebagai lokomotif untuk mengembangkan area *knowledge economy*. Beberapa dekade terakhir kemajuan ekonomi di Eropa dikendalikan oleh teknologi yang berasal dari diseminasi pengetahuan yang terutama datang dari perguruan tinggi. Konsep *knowledge based economy* mengacu pada pentingnya tenaga kerja dengan kemampuan dan keterampilan tinggi untuk memimpin proses inovasi.

Dunia perguruan tinggi memiliki sumber daya manusia terbaik sebagai aset yang menguasai teknologi untuk berproduksi. Melalui kapasitas intelektual yang dimiliki dosen, mahasiswa dan karyawan, perguruan tinggi mampu melakukan akselerasi produksi dan pelayanan di berbagai sektor. Universitas Katolik Leuven di Belgia merupakan Universitas di Eropa yang sukses dalam mengembangkan *knowledge economy region* bersumber pada hasil riset dan inovasi. Gebrakan tersebut sukses membawa Leuven sebagai pemuncak tertinggi Universitas di Eropa dan peringkat ke-5 dunia di bidang inovasi.

### **University Invention will Change The World**

Hal penting dalam *knowledge economy*

adalah bagaimana ilmu pengetahuan berdifusi, terdistribusi dan termanfaatkan dengan baik. Konsep *knowledge economy* melahirkan model inovasi linier yang menghubungkan secara langsung riset dan inovasi dengan kapasitas produksi. Kolaborasi universitas dan industri diharapkan menutup "The valley of Death" serta mengakselerasi pencapaian kesiapan teknologi hasil riset. Sejarah membuktikan bahwa inovasi terdepan di dunia selalu lahir dari universitas, misalnya penemuan penisilin oleh Howard Florey (University of Oxford) tahun 1939, tes Pap oleh Nicolas Papanicolaou (Cornell University) tahun 1939, USG oleh Ian Donald (University of Glasgow) tahun 1958, LCD oleh James Fergason (Kent State University) tahun 1967, MRI oleh Paul Lauterbur (University of New York) tahun 1970 dan penemuan teknologi DNA rekombinan oleh Stanley Cohen (UCLA) tahun 1974.

### Mengubah *Death Valley* di Perguruan Tinggi Indonesia menjadi *Silicon Valley*

Akselerasi pencapaian *public private partnership* difasilitasi oleh pemerintah melalui paket kebijakan ekonomi yang bertujuan memudahkan proses inovasi sejak hulu hingga hilir. Di bidang kesehatan Paket Kebijakan Ekonomi ke-11, Presiden menginstruksikan agar semua mitra bestari mendukung kemandirian bidang obat dan alat kesehatan melalui kerja sama lintas sektoral dan *public private partnership*. Indonesia memiliki 12 Perguruan Tinggi Berbadan Hukum (PTN-BH) yang memiliki potensi besar dalam membangun wilayah keekonomian berbasis pengetahuan (*knowledge economy region*). Kita harus cerdas melihat peluang di tengah masih banyaknya kekurangan, inilah yang dikenal dengan jiwa *entrepreneur*.

### *Entrepreneurial University*

*Science is partner with commercial vision and entrepreneurial effort.* Slogan tersebut menunjukkan bahwa visi untuk mengembangkan ilmu pengetahuan sangat dekat dengan jiwa *entrepreneur*. Saat ini bukan tidak mungkin perguruan tinggi berlomba-lomba membangun area *knowledge economy* misalnya *Jakarta Knowledge Economy Region, Bogor Knowledge Economy Region, Bandung Knowledge Economy Region, Surabaya Knowledge Economy Region, Medan Knowledge Economy Region* atau *Makassar Knowledge Economy Region*.

PTN-BH memiliki otoritas penuh dalam mengatur anggaran rumah tangga dan keuangan

untuk meningkatkan kualitas serta peran bagi pembangunan Indonesia. Stigma kelambanan dan kompleksitas birokrasi harus dihilangkan; sebaliknya *speed and simplified* harus diusung serta ditawarkan kepada semua mitra bestari untuk mengakselerasi gerakan masif dan sistemik dalam membangun *knowledge economy*. Para ilmuwan Indonesia merupakan aset yang sangat potensial dan terlalu berharga untuk disia-siakan. Kini saatnya perguruan tinggi bangkit dan menjadi motor bagi kemajuan Indonesia.

### Kesimpulan

Kedokteran reproduksi berperan penting dalam pembangunan kualitas sumber daya manusia. Berdasarkan konsep pendekatan menyeluruh sepanjang hayat, dunia berlomba-lomba menyiapkan dan mencetak generasi handal. Teknologi kedokteran reproduksi memungkinkan untuk menyiapkan sel telur, sperma dan embrio terbaik bagi kehamilan.

Perpaduan pendekatan genetik, biomolekular, teknologi, sosial budaya dan humaniora memiliki potensi luar biasa dalam pengembangan aspek promotif dan preventif kedokteran reproduksi. Berbagai bekal pengalaman di laboratorium sangat mungkin diaplikasikan pada praktik klinik dan pelayanan masyarakat. Oleh karena itu, kolaborasi transdisiplin yang bersifat konsisten, inklusif, berpemikiran konvergen serta inovatif harus terus dikembangkan. Peluang perguruan tinggi untuk mengembangkan diri menjadi *area knowledge economy* terbuka lebar melalui aktivitas riset dan inovasinya pada era disrupsi.

\*Disampaikan pada Upacara Pengukuhan sebagai Guru Besar di bidang Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, 8 September 2018

### Daftar Pustaka

1. Johan PR, Budijanto D, Yudianto, Hardhana B, Soenardhi TA. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2015. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
2. Bennett LR, Wiweko B, Hinting A, Adnyana IB, Pangestu M. Indonesian infertility patients' health seeking behaviour and patterns of access to biomedical infertility care: an interviewer administered survey conducted in three clinics. *Reprod Health*. 2012;9:24.
3. Wiweko B, Prawesti MD, Hestiantoro A, Sumapradja K, Muharam N, Baziad A. Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(12):5.

4. Wiweko B, Aulia SN, Agung PG, Zesario A, Wibawa YS, Maidarti M, editor. Indonesian Kalkulator of Oocytes (IKO): a smart application to determine our biological age. International Symposium of Biomedical Engineering (ISBE) 25-26 July 2017; Bali, Indonesia: American Institute of Physics; 2018.
5. Riyanti A, Jasirwan SO, Mansyur E, Yuningsih T, Kemal A, Pratama G, et al. editors. The correlation between chronological age, biological age and IVF outcome. Asia Pacific Initiative on Reproduction. Taipei: 2018.
6. Wiweko B, Riyanti A, Wibawa S, Leonita, Mutia K, Iffanolida P, editors. Indonesian Kalkulator Oocytes: A study about knowledge and behaviour of reproductive women about their biological age. International Symposium on Biomedical Engineering, Jakarta, 2018.
7. Tschudin S, Bitzer J. Psychological aspects of fertility preservation in men and women affected by cancer and other life-threatening diseases. Hum Reprod Update. 2009;15(5):587-97.
8. Jeruss JS, Woodruff TK. Preservation of fertility in patients with cancer. N Engl J Med. 2009;360(9):902.
9. Wiweko B. Survival of isolated human pre-antral follicles after vitrification: analyses on morphology and the expression of FasL and caspase-3 mRNA [dissertation]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2014.
10. Wiweko B, Kemal A, Addina P, Sumapraja K, Muharam R, Pratama G, et al. Older biological age of reproductive women with cancer. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
11. Wiweko B, Maidarti M, Priangga, Shafira, Fernando D, Sumapradja K, et al. Anti-mullerian hormone as a diagnostic and prognostic tool for PCOS patients. J Assist Reprod Genet. 2014;31(10):6.
12. Wiweko B, Indra I, Susanto C, Muharam R, Hestiantoro A. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes. BMC Res Notes. 2018;11(1):6.
13. Wiweko B, Susanto C. The effect of metformin and cinnamon on serum anti-mullerian hormone in women having PCOS: a double-blind, randomized, controlled trial. J Hum Reprod Sciences. 2017;10(1):6.
14. Wiweko B, Susanto CA. Anti mullerian hormone as a predictor of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Indones J Obstet Gynecol. 2017;5(2):4.
15. Wiweko B, Utami P. Predictive value of sperm DNA fragmentation index in male infertility. BMC Clin Androl. 2017;27(1):7.
16. Patrizio P, Sakkas D. From oocyte to baby: a clinical evaluation of the biological efficiency of in vitro fertilization. Fertil Steril. 2009;91(4):1061-6.
17. Medicine ASIR, Embryology ESIG. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. Reprod Biomed Online. 2011;22(6):632-46.
18. Indrasaria DS, Wiweko B, Hestiantoro A, Natadisastra M, Harzif AK, Pratama G, et al. The relationship between morphology and development of embryos with aneuploidy. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
19. Lubis HP, Wiweko B, Iffanolida PA, Mutia K; Riayati O, Mansyur E. Poor oocytes increase the risk of aneuploidy embryos. Advanced Science Letters. 2017;23(7):5.
20. Susanto CA, Wiweko B, editor. Predictive factors for three pronuclear zygote in IVF cycle. The 6<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE) 2016; Jakarta: KnE Medicine; 2016.
21. Habibie I, Bowolaksono A, Rahmatullah R, Kurniawan MN, Tawakal MI, Satwika IP, et al. Automatic detection of embryo using particle swarm optimization based hough transform. IEEE International Symposium Micro-NanoMechatronics and Human Science (MHS), 10-13 November 2013; Nagoya, Japan.
22. McGee EA, Hsueh AJ. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev. 2000;21(2):200-14.
23. Nora H, Wiweko B, Natadisastra M, Rajuddin, Wangge G. Serum hCG 12 hours post trigger, significantly increase oocyte maturation rate. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
24. Wiweko B, Beeleonie A, Asmarinah, Purwito N, Bowolaksono A, Hanifah N, et al. Correlation between anti-müllerian hormone serum level and Bax/Bcl-2 mRNA expression ratio from granulosa cells in patients with PCOS. Journal of Physics: Conference series (in press). 2018.
25. Mohammad YY, Wiweko B, Witjaksono J, Adi NP. A high dose of total recombinant FSH is required to suppress granulosa cell apoptosis and maintain oocyte quality in endometriosis patients undergoing in vitro fertilization. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
26. Marwali LS, Wiweko B, Mutia K, Muna N, Iffanolida P, Natadisastra M, et al. Expression of LH receptor on granulosa cells is positively related to oocyte quality in poor responder patients. Jakarta: Universitas Indonesia; 2018.
27. Wiweko B, Sini I. Indonesian Association for In Vitro Fertilization (IA-IVF): Annual Report. Jakarta: PERFITRI; 2018.
28. Wiweko B, Riyanti A, Olivia S, Priangga M, Silvana V, Putro ALR et al., editors. Jakarta Reproduksi Sehat: application for increasing knowledge and engagement of pregnant women about education in pregnancy, delivery, and reproductive health. ICACSIS; 2018.
29. Wiweko B, Zesario A, Agung PG, editor. Overview the development of tele health and mobile health application in Indonesia. International Advanced Computer Science and Information Systems (ICACSIS); 15 October 2016, Malang, Indonesia.
30. Wiweko B, Agung PG, Narasati S. SMART application: one stop services bridging the gap between doctor and patients. International Symposium Biomedical Engineering. Bali: AIP Publishing; 2017.
31. QS World university top ranking. <https://www.topuniversities.com/university-rankings/world-university-rankings/2018>.
32. Top 100 most innovative universities in the world 2017. <https://www.timeshighereducation.com/student/news/top-100-most-innovative-universities-world-2017>.