

Ekspresi MikroRNA pada Pasien dengan Kegagalan Implantasi Berulang

Kegagalan implantasi berulang (RIF) adalah salah satu masalah yang kerap menjadi tantangan dalam keberhasilan teknologi reproduksi berbantu. Meskipun belum didefinisikan secara baku, namun secara umum RIF diartikan sebagai kegagalan terjadinya implantasi setelah menjalani 2 atau lebih siklus IVF. Salah satu faktor yang perlu diperhatikan dalam terjadinya RIF adalah reseptivitas endometrium. Secara alamiah, dalam setiap siklus, ada suatu periode tertentu di mana dinding endometrium berada dalam kondisi yang paling siap menerima embrio untuk melekat. Periode ini dikenal sebagai jendela implantasi (WOI), yang pada sebagian besar wanita, dimulai pada 7 hari setelah lonjakan hormon LH. Pergeseran WOI inilah yang kemudian dianggap sebagai faktor yang menyebabkan terjadinya RIF.

Sebuah studi yang dilakukan di Taiwan berusaha meneliti penanda biologis yang dapat menjadi faktor prediktif terjadinya RIF. Studi ini kemudian memilih untuk menggunakan mikro RNA (miRNA) sebagai penanda yang diteliti, dengan pertimbangan bahwa mikro RNA telah diketahui ikut berperan dalam regulasi gen. Dalam beberapa literatur dijelaskan bahwa miRNA ikut berperan dalam regulasi jendela implantasi, sehingga adanya perubahan pada ekspresi miRNA dipikirkan dapat menjadi penanda terjadinya RIF.

Studi ini dibagi menjadi 2 tahap, tahap pertama untuk mengidentifikasi miRNA yang berperan dalam RIF dan tahap kedua adalah untuk memvalidasi kemampuan prediksi dari miRNA yang diperoleh pada penelitian tahap pertama. Pada tahap pertama 25 pasien yang menjalani IVF dilibatkan dan penelitian dilakukan menggunakan platform pembacaan ekspresi multigen jenis baru, yaitu PanelChip, untuk menyelidiki miRNA yang diekspresikan secara berbeda pada pasien yang mengalami 2 kali atau lebih kegagalan implantasi. Sampel yang digunakan berasal dari dinding endometrium yang diambil menggunakan Pipelle. Pasien yang terlibat dalam tahap ini dikelompokkan menjadi 2 kategori, 8 orang pasien masuk dalam kategori RIF sementara 17 orang lainnya tidak mengalami RIF. Semua pasien yang terlibat dalam tahap ini juga menjalani pemeriksaan *endometrial receptivity assay* (ERA), di mana semua pasien yang ada dalam kelompok RIF hasilnya non-reseptif, sementara semua pasien yang ada dalam kelompok non RIF hasilnya reseptif.

Dari tahap pertama ini, didapatkan 6 miRNA yang diekspresikan secara berbeda di antara kedua kelompok. Dalam kelompok RIF, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-20b-5p, dan hsa-miR-330-5p meningkat, sementara hsa-miR-718, hsa-miR-940, dan hsa-miR-144-3p menurun. Pada studi *in silico*, yang sudah dilakukan, ditemukan bahwa 6 miRNA ini meregulasi 164 dari 304 gen yang berkaitan dengan RIF dan 106 dari 238 gen yang berkaitan dengan reseptivitas endometrium. Keenam miRNA ini kemudian dikerucutkan

menjadi 3 miRNA yang khas untuk digunakan dalam memprediksi RIF, yaitu hsa-miR-155-5p, hsa-miR-20b-5p dan hsa-miR-718.

Selanjutnya, studi tahap kedua dilakukan dengan melibatkan 11 pasien tambahan untuk memvalidasi kemampuan ketiga miRNA ini dalam memprediksi terjadinya RIF. Sama seperti pada tahap pertama, pasien yang terlibat dibagi menjadi 2 kategori, 5 orang pasien mengalami RIF sementara 6 orang lainnya yang tidak mengalami RIF. Studi tahap kedua ini memberikan hasil ketiga miRNA ini dapat memprediksi RIF dengan spesifisitas 100%, sensitivitas 80%, nilai prediksi positif 100%, nilai prediksi negatif 85,7% dan akurasi 90,9%.

Dari studi ini kita dapat mengetahui paling tidak ada 6 miRNA yang diekspresikan secara berbeda pada pasien yang mengalami RIF. Sementara dari pemeriksaan reseptivitas endometrium, yang juga dilakukan dalam studi ini, menunjukkan bahwa ekspresi miRNA yang ireguler ikut berperan pada pergeseran jendela implantasi, seperti ditunjukkan dari hasil ERA pada kelompok pasien RIF yang semuanya non reseptif.

Pada akhirnya, perlu diingat bahwa penelitian ini baru melibatkan sejumlah kecil pasien. Namun, penelitian ini dapat menunjukkan bahwa mikroRNA terlibat dalam regulasi proses biologis, sehingga menjadikannya sebagai penanda biologis diagnostik dan prognostik yang berpotensi.

Sumber:

Chen C, Lu F, Yang W, Yang P, Chen W, Kang S, Huang Y, Kao Y, Feng C, Chang P, Wang T, Hsieh C, Lin Y, Huang J, Wang L. 2021. A Novel Platform for Discovery of Differentially Expressed Micrnas in Patients with Repeated Implantation Failure. *Fertility and Sterility*. Diakses pada 5 September 2021.