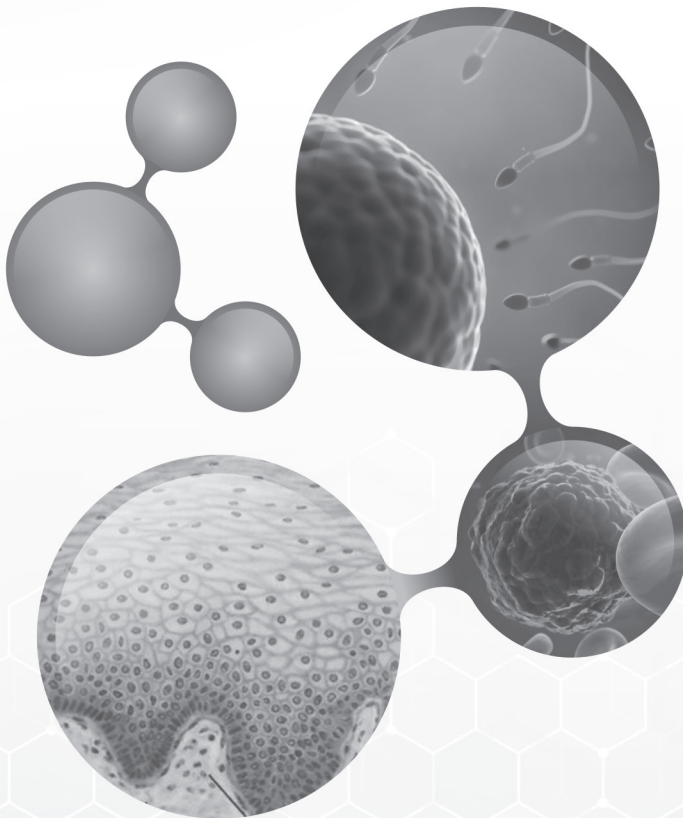


Infection, Immunology and Infertility Series

Book One: Infertilitas dan Imunologi Vaginitis



Part One:
Overview Infertilitas

Part Two:
Vulvovaginitis :
Etiopatogenesis dan
Tinjauan Imunologi Infeksi

Infection, Immunology and Infertility Series

Book One: Infertilitas dan Imunologi Vaginitis

Penulis : Muhammad Anas
Editor : -
Tata Letak : Cakra
Design cover : Cakra



Hak Cipta @ 2017 Penerbit UMSurabaya Publishing
Jl Sutorejo No 59 Surabaya 60113
Telp : (031) 3811966, 3811967
Faks : (031) 3813096
Website : <http://www.p3i.um-surabaya.ac.id>
Email : p3iurabaya@gmail.com
p3i@um-surabaya.ac.id/p3iurabaya@gmail.com

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanis, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

UNDANG- UNDANG NOMOR 28 TAHUN 2014 TENTANG HAK CIPTA

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa ijin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta yang meliputi Penerjemahan dan Pengadaptasian Ciptaan untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama **1 (satu) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah)**.
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa ijin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta yang meliputi Penerbitan, Penggandaan dalam segala bentuknya, dan pendistribusian Ciptaan untuk Penggunaan Secara Komersial, dipidana dengan pidana penjara paling lama **4 (empat) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp 1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah)**.
3. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada poin kedua di atas yang dilakukan dalam bentuk Pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama **10 (sepuluh) tahun** dan/atau pidana denda paling banyak **Rp 4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah)**.

Perpustakaan Nasional : Katalog Dalam Penerbitan (KDT)

Muhammad Anas

Infection, Immunology and Infertility Series
Book One: Infertilitas dan Imunologi Vaginitis

Surabaya: UMSurabaya Publishing, 2017
Ukuran Buku : 17 X 24 cm , xxii + 96 hal
ISBN : 978-602-50151-2-0

Infection, Immunology and Infertility Series

Book One	Infertilitas dan Immunologi Vaginitis
	Part 1: Overview Infertilitas Part 2: Vulvovaginitis: Etiopathogenesis dan Tinjauan Immunologi Infeksi
Book Two	Infeksi Spermatozoa dan Karakteristik Staphylococcus aureus
	Part 3: Peranan Infeksi pada Spermatozoa Terhadap Fertilitas Part 4: Karakterisasi Molekuler faktor Virulensi dan peranannya pada patogenesis infeksi Staphylococcus aureus
Book Three	Metode Pengukuran Respon Imun dan Aplikasi dalam Infertilitas
	Part 5: Metode Pengukuran yang Diperlukan untuk Menilai Respon Immunologis. Part 6: Respon Imun yang Terjadi akibat Infeksi Staphylococcus aureus pada Genitalia Wanita terhadap Spermatozoa



Kata Pengantar Rektor UMSurabaya

Alhamdulillah, kita panjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT berkat karunia Nya telah diterbitkan buku baru berupa buku seri untuk disiplin ilmu kedokteran khususnya dalam bidang obstetri dan ginekologi yang berisi tentang *infection, immunology, and infertility series* ilmu dan teknologi. Buku ini menjelaskan tentang bahaya merawat kesehatan alat kelamin.

Sebelum bergabung menjadi dosen tetap di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, saya mengenal Anas sejak menjadi mahasiswa, tetapi lebih sering berkomunikasi setelah kami berdua menjadi direktur Rumah Sakit Muhammadiyah di tempat yang berbeda, dari sinilah saya mengenal jauh lebih dekat dengan beliau. Meski pada kesehariannya berkutat di bidang management rumah sakit dan praktek sebagai spesialis kebidanan dan kandungan, tetapi beliau juga haus untuk meningkatkan wawasan keilmuannya terutama yang sesuai bidang yang digelutinya, beberapa kali beliau mencoba melakukan penelitian yang terkait masalah infertility, yang pada akhirnya setelah mengikuti beberapa saran dari sejawat lainnya, dr. Anas melanjutkan studi S3 nya di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, yang tentunya hal tersebut juga semakin mengasah kemampuan keilmuannya, dr. Anas dan juga kemampuan menulisnya yang dibuktikan dengan diterbitkannya sebuah buku kedokteran karya beliau dengan judul *Vulvovaginitis : Ettiopatogenesis dan Tinjauan Imunologi Infeksi* yang akan menjadi kontribusinya di dunia ilmu kedokteran.

Harapannya buku dapat menjadi salah satu referensi dan rujukan penelitian selanjutnya. Selain itu, dapat membantu para dosen dan mahasiswa kedokteran, keperawatan dan kebidanan untuk memperkaya dan



meningkatkan wawasan keilmuannya yang terkait dengan infeksi, imunologi, dan infertiliti dengan problematikanya.

Surabaya, Nopember 2017
Rektor UM *Surabaya*

Dr. dr. Sukadiono, MM

Kata Pengantar

Dekan FK UMSurabaya

Bismillahirrahmanirrahim
Assalamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillah, Segala puji dan syukur kita panjatkan kepada Allah SWT atas segala limpahan nikmat dan karunia-Nya, sehingga Dr.dr.Muhammad Anas Sp.OG dapat menyelesaikan penulisan buku Infertilitas dan Imunologi Vaginitis ini. Kami selaku pihak Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya dan seluruh civitas akademika menyambut dengan gembira atas terbitnya Buku Infertilitas dan Imunologi Vaginitis karya Dr.dr.Muhammad Anas Sp.OG

Apresiasi yang besar dan ucapan terima kasih kami berikan kepada Dr.dr.Muhammad Anas Sp.OG selaku Peneliti dan Akademisi yang ditengah kesibukannya sebagai Dokter dalam melayani masyarakat dapat merampungkan suatu karya yang tidak hanya berguna bagi kemajuan ilmu Kedokteran namun juga membangun kemaslahatan bagi umat.

Sebagai ilmu yang senantiasa berkembang, Infertilitas dan Imunologi memiliki banyak bahan kajian yang secara keilmuan masih banyak belum tergali. Masing-masing memiliki kompleksitas dan kekhasan tersendiri. Seiring perkembangan zaman, dengan berkembangnya kemutakhiran teknologi, keduanya pun berkembang dengan pesat baik dari segi keilmuan maupun terapannya di Masyarakat. Menghubungkan keduanya, khususnya di bidang Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan, menjadi suatu tantangan tersendiri.

Melalui buku ini penulis mencoba mengkaji dua hal tersebut melalui disiplin ilmu yang menjadi latar belakang profesional penulis. Hasilnya pun

sungguh membuka wacana dan menginspirasi kita semua, terutama bagi Akademisi dan juga Mahasiswa. Pesan untuk senantiasa memiliki semangat untuk meneliti dan menulis, terutama dalam bidang Ilmu Kedokteran, tertuang melalui karya Dr.dr. Muhammad Anas Sp.OG ini.

Penerbitan buku ini tentu melalui proses yang panjang. Semoga dengan terbitnya buku ini memberi kebaikan bagi kemajuan Ilmu Kedokteran dan tentunya bagi umat sehingga menjadi amal yang tidak pernah habis bagi penulis.

Wassalamu'alaikum wr wb

Surabaya, Nopember 2017

Dekan FK Universitas Muhammadiyah Surabaya

dr. H.M.Jusuf Wibisono, Sp.P(K) FCCP

Kata Pengantar Penulis

Bismillahirrahmanirrahim
Assalamu'alaikum wr wb.

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT, yang telah memberikan kekuatan kepada saya sehingga buku *Infection, Immunology and Infertility Series* yang terdiri dari tiga buku dan tiap buku terdapat dua judul yang akan diterbit, mulai dari *Book one* berisi *part one* dan *part two*; *Book two* berisi *part three* dan *part four*; serta *Book three* berisi *part five* dan *part six*. Shalawat serta salam saya persembahkan ke haribaan nabi dan rasul Muhammad SAW.

Pada *Book One Part one dan Part two* ini memuat dua judul yaitu Overview Infertilitas dan Vulvovaginitis: Etiopathogenesis dan Tinjauan Immunologi Infeksi, yang menjelaskan tentang gambaran umum masalah infertilitas dan pengaruh infeksi pada saluran reproduksi bawah wanita terhadap fertilitas.

Rangkaian buku ini saya persembahkan kepada kedua orang tua saya, H. Mu'asan (alm) dan Hj Siti Fatimah. Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan kebaikan di dunia dan akhirat.

Saya sampaikan terima kasih yang tak terhingga kepada istriku tercinta Ummu Hanifah, SE atas kelonggaran waktu yang diberikan sehingga naskah ini dapat terselesaikan. Kepada putra putri kami, Rudin, ST, Ilham, Jamil, Ghazi dan 'Aisyah yang senantiasa memberikan semangat yang selalu terbaharui.

Saya ucapkan terima kasih yang tak terhingga juga kepada Prof.Dr.dr. Sumarno Reto Prawiro, DMM,SpMK(K) yang senantiasa memberikan pengarahan dalam penulisan naskah buku ini. Juga saya sampaikan terima

kasih banyak kepada dr. Hidayat Suyuti, PhD., SpM, Dr. dr. Siti Candra Windubaktiani, SpOG(K) dan Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH., M.Sc, SpParK yang senantiasa memberikan evaluasi dan koreksi terhadap naskah yang saya susun sehingga menjadi naskah yang lebih sempurna.

Kepada semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, saya sampaikan banyak terima kasih atas bantuan dan perhatiannya sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Saran perbaikan senantiasa saya harapkan demi lebih sempurnanya naskah buku ini di masa mendatang.

Billahi taufik wal hidayah. Wassalamu'alaikum wr wb.

Surabaya, Nopember 2017

Penulis,

Muhammad Anas



Daftar Isi

Kata Pengantar Rektor UMSurabaya	v
Kata Pengantar Dekan FK UMSurabaya	vii
Kata Pengantar Penulis	ix
Daftar Isi	xi
Daftar Tabel	xv
Daftar Gambar	xvii
Daftar Singakatan dan Istilah	xix

Part One

OVERVIEW INFERTILITAS

Kerangka Konsep.....	2
Abstrak.....	4
Abstact	6

BAB I PENDAHULUAN.....	8
1.1. Latar Belakang.....	8
1.2. Permasalahan	9
1.3. Tujuan.....	10
1.4. Manfaat	10

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1. Definisi.....	11
2.2. Epidemiologi	11
2.3. Macam Infertilitas	16
2.4. Faktor – Faktor Yang Mempengaruhi Infertilitas.....	16

2.4.1. Faktor Suami.....	16
2.4.2. Faktor Istri.....	18
2.5. Pemeriksaan Pasangan Infertil.....	18
2.5.1. Anamnesa.....	19
2.5.2. Pemeriksaan Fisik	19
2.5.3. Pemeriksaan Laboratorium.....	20
2.5.4. Pemeriksaan Radiologi.....	20
2.5.5. Pemeriksaan Khusus.....	20
2.5.5.1. Pemeriksaan Khusus Pria	20
2.5.5.1.1. Pemeriksaan Testis	20
2.5.5.1.2. Pemeriksaan Ultrasonografi	20
2.5.5.1.3. Pemeriksaan Analisa Sperma	21
2.5.5.1.4. Pemeriksaan Hormonal.....	21
2.5.5.2. Pemeriksaan Khusus Wanita.....	22
2.5.5.2.1. Pemeriksaan Dalam	22
2.5.5.2.2. Pemeriksaaan Ovulasi	22
2.5.5.2.3. Pemeriksaan Tuba Falopii	23
2.5.5.2.4. Histeroskopi.....	23
2.5.5.2.5. Laparaskopi.....	23
2.5.5.2.6. Ultrasonografi.....	23
2.5.5.2.7. Uji Pasca Senggama	24
2.5.5.2.8. Hormonal	24
2.6. Penatalaksanaan Pasangan Infertil.....	25
2.6.1. Pria	25
2.6.1.1. Penyebab Infertilitas Karena Air Mani	25
2.6.1.2. Penyebab Infertilitas Varikokel	25
2.6.1.3. Penyebab Infertilitas Sumbatan Vas Deferen.....	25
2.6.1.4. Penyebab Infertilitas karena Infeksi	26
2.6.1.5. Penyebab Infertiltas Defisiensi Gonadotropin.....	26
2.6.1.6. Penyebab Infertiltas Hiperprolaktinemia	27
2.6.1.7. Penyebab Infertiltas Uji Pasca Senggama Abnormal	27
2.6.2. Wanita	28

2.6.2.1. Penyebab Infertilitas karena Gangguan Hormonal.....	28
2.6.2.2. Penyebab Infertilitas karena Gangguan Tuba Falopii.....	28
2.6.3. Penyebab Infertiltas Idiopatik.....	30
2.7. Prognosa Infertilitas.....	31

BAB III PEMBAHASAN	36
---------------------------------	-----------

BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	40
3.1. Kesimpulan.....	40
3.2. Saran.....	40

Daftar Pustaka.....	41
---------------------	----

Part Two

VULVOVAGINITIS : ETIOPATOGENESIS DAN TINJAUAN IMUNOLOGI INFEKSI

Kerangka Konsep.....	46
Ringkasan Book One	48
Abstrak	49
Abstact	51

BAB I PENDAHULUAN.....	53
1.3. Latar Belakang.....	54
1.2. Permasalahan	54
1.3. Tujuan.....	54
1.4. Manfaat	54

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	55
2.1. Vulvovagina.....	55
2.1.1. Anatomi Vulvovagina	55
2.1.2. Histologi Vulvovagina.....	57

2.1.3. Fisiologi Vulvovagina.....	58
2.1.4. Flora Normal Vulvovagina.....	59
2.2. Epidemiologi Vulvovaginitis	62
2.3. Etiologi Vulvovaginitis	63
2.4. Faktor Resiko Vulvovaginitis	66
2.5. Patogenesis Vulvovaginitis	66
2.6. Respon Imun Vulvovagina	70
2.6.1. Respon Imun Non Spesifik	70
2.6.1.1. Barrier Fisik	70
2.6.1.2. Respon Imun Seluler Non Spesifik.....	71
2.6.1.3. Respon Imun Humoral Non Spesifik.....	78
2.6.2. Respon Imun Spesifik Mukosa	80
2.6.2.1. Respon Imun Seluler Spesifik Mukosa.....	80
2.6.2.2. Respon Imun Humoral Spesifik Mukosa.....	83
2.7. Gejala dan Tanda Vulvovaginitis	85
2.8. Diagnosa Vulvovaginitis	85
2.9. Prognosis	86
BAB III PEMBAHASAN	88
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	91
3.1. Kesimpulan.....	91
3.2. Saran.....	91
Daftar Pustaka.....	92
Riwayat Hidup	95

Daftar Tabel

Part One

OVERVIEW INFERTILITAS

Tabel 2.1.	Waktu yang dibutuhkan terjadinya konsepsi pada pasangan yang mencoba untuk hamil	
Tabel 2.2.	Angka Infertilitas beberapa daerah di Indonesia	14
Tabel 2.3.	Besaran Faktor Penyebab Infertilitas	18
Tabel 2.4.	Parameter Batas Nilai Reference Terendah Sperma Analisa	21
Tabel 2.5.	Hubungan Testosteron, LH,FSH, dan Prolaktin dengan kondisi klinis	22
Tabel 2.6.	Rencana pemeriksaan pasangan infertil dalam 3 siklus haid istri	24
Tabel 2.7.	Mikroba utama penyebab STI dan kondisi klinisnya	29
Tabel 2.8.	Persentase kehamilan berbagai kondisi tuba dengan terapi laparaskopi	29
Tabel 2.9.	Siklus Fekunditas dengan berbagai modalitas terapi	31
Tabel 2.10.	Obat-obatan yang berkaitan dengan infertilitas pria	34

Part Two

VULVOVAGINITIS : ETIOPATOGENESIS DAN TINJAUAN IMUNOLOGI INFEKSI

Tabel 2.1.	pH Vagina sepanjang hidup	59
Tabel 2.2.	Perbandingan mikroflora vagina gadis prepubertas, wanita hamil dan pasca menopause	60
Tabel 2.3.	Frekuensi dan konsentrasi mikroorganisme fakultatif pada flora vagina	61

Tabel 2.4.	Peta mikroba spesimen sekret vagina dari penderita vaginitis non spesifik	64
Tabel 2.5.	Pola mikroba spesimen sekret vagina dari penderita vaginitis non spesifik	65
Tabel 2.6.	Karakteristik fenotip penting dari <i>Staphylococcus aureus</i>	68
Tabel 2.7.	Ekspresi Gen Mucin pada Jaringan Traktus Genitalia Wanita Manusia	71
Tabel 2.8.	Differential Diagnosis of the Vaginitis	86

Daftar Gambar

Part One

OVERVIEW INFERTILITAS

Gambar 2.1.	Prosentase infertilitas yang dilaporkan beberapa penulis	13
Gambar 2.2.	Pasangan infertil sebagai satu kesatuan biologi	15
Gambar 2.3.	Frekuensi faktor infertilitas pria sebagai prosentase dari pasangan yang diinvestigasi infertilitasnya	16
Gambar 2.4.	Proporsi dari diagnosis pasangan pria, dan distribusi diagnosa pada 6400 pasangan yang diinvestigasi menurut guideline WHO.	17
Gambar 2.5.	Hubungan antara umur wanita dengan tingkat kesuburan dan kemungkinan kejadian abortus.	32

Part Two

VULVOVAGINITIS : ETIOPATOGENESIS DAN TINJAUAN IMUNOLOGI INFEKSI

Gambar 2.1.	Anatomi Vulvovagina	55
Gambar 2.2.	Histologi Epitel Vagina	57
Gambar 2.3.	Histologi Epitel Ektoservik dan Endoservik	58
Gambar 2.4.	Models for Toll-like receptor signaling	76
Gambar 2.5.	Pathway of NOD2 activation	77
Gambar 2.6.	Soluble mediators of innate immunity in the human female	80
Gambar 2.7.	Mediators of adaptive immunity in the human female ..	82

Daftar Singkatan dan Istilah

Part One

OVERVIEW INFERTILITAS

ALHO	:	Anak Lahir Hidup jumlahnya nol
AMHO	:	Anak Masih Hidup jumlahnya nol
ART	:	Assisted Reproductive Technology
BMI	:	<i>Body Mass Index</i>
CI	:	<i>Confidence Interval</i>
CMV	:	<i>Cytomegalo Virus</i>
DNA	:	<i>Deoxy RiboNucleic Acid</i>
FSH	:	<i>Follicel Stimulating Hormone</i>
GnRH	:	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HBV	:	<i>Hepatitis B Virus</i>
HCG	:	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HCV	:	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IUGR	:	<i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
IUI	:	<i>Intra Uterine Insamination</i>
IVF	:	<i>In Vitro Fertilization</i>
LH	:	<i>Luteinazing Hormone</i>
NP	:	<i>Non Progressive</i>
OR	:	<i>Odd Ratio</i>
PCT	:	<i>Post Coital Test</i>
PR	:	<i>Progressive</i>
RR	:	<i>Relative Risk</i>
SEM	:	<i>Scanning Electron Microscope</i>
SIF	:	<i>Sperm immobilization factor</i>
STD	:	<i>Sexual Transmitted Disease</i>

STI	: <i>Sexual Transmitted Infection</i>
UI	: <i>Unit International</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>

Part Two

VULVOVAGINITIS : ETIOPATOGENESIS DAN TINJAUAN IMUNOLOGI INFEKSI

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BV	: <i>Bacterial Vaginosis</i>
C3, C1q	: <i>Complement 3, Complement 1q</i>
cAMP	: <i>Cyclic Adenosine MonoPhosphate</i>
CARD	: <i>Domain (CARD)-Containing Adaptor molecules</i>
CD1d	: <i>Cluster Differentiation 1d</i>
cGMP	: <i>Cyclic Guanosine MonoPhosphate</i>
CpG	: <i>Cytocine and Guanine</i>
DCs	: <i>Dendritic Cells</i>
DNA	: <i>Deoxy RiboNucleic Acid</i>
DTH	: <i>Delayed Type Hypersensitivity</i>
Fc	: <i>Fragment crystallizable</i>
G-CSF	: <i>Granulosit-Colony Stimulating Factor</i>
hCAP	: <i>human Cationic Antimicrobial Protein</i>
HD	: <i>Human Defensin</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA-DR	: <i>Human Leucosit Antigen DR</i>
HRT	: <i>Hormone Replacement Therapy</i>
IFN- γ	: <i>Interferron – gamma</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IKK	: <i>Inhibitor of NF-kB Kinase</i>
IL 12	: <i>Interleukin 12</i>
IMS	: <i>Infeksi Menular Seksual</i>
IUD	: <i>Inta Uterine Device</i>
JNP	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
LC	: <i>Langhan Cell</i>
Lpp	: <i>Lipoprotein</i>
LTA	: <i>Lipoteichoic Acid</i>



MAC	: <i>Membrane Attack Complex</i>
MAPKs	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MCP-1	: <i>Macrophage Chemotactic Protein 1</i>
mDC	: <i>Myeloid dendritic cell</i>
MDP	: <i>Muramyl Dipeptida</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIP-1 α	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1α</i>
MR	: <i>Mannose Receptor</i>
MSCRAMMs	: <i>Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules</i>
M-TriDAP	: <i>L-Ala-D-Glu-Meso-Diaminopimelic Acid</i>
MUC	: <i>Mucins Gene</i>
MyD88	: <i>Myeloid Differentiation Factor 88</i>
M Φ	: <i>Macrophage</i>
NF κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
NLRs	: <i>NOD-like receptors</i>
NOD	: <i>Nucleotide Oligomerization Domain</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Patterns</i>
PC	: <i>Plasma Cell</i>
PCR	: <i>Polimery Chain Reaction</i>
pDC	: <i>Plasmacytoid dendritic cell</i>
PID	: <i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
pIgR	: <i>Polimer Immunoglobulin Receptor</i>
PMN	: <i>Limfosit Polimorfonuklear</i>
PMS	: <i>Penyakit Menular Seksual</i>
PPD	: <i>Purified Protein Derivative</i>
PRRs	: <i>Pattern Recognition Receptors</i>
RANTES	: <i>Regulated on activation normal T cell expressed and secreted</i>
RIP-2	: <i>Receptor-Interacting Protein 2</i>
RNA	: <i>RiboNucleic Acid</i>
RVVC	: <i>Recurrent Vulvo Vaginal Candidiasis</i>
SC	: <i>Secretory Component</i>
SDF1	: <i>Stromal-cell derived factor-1</i>
Sel NK	: <i>Sel Nuklear Killer</i>

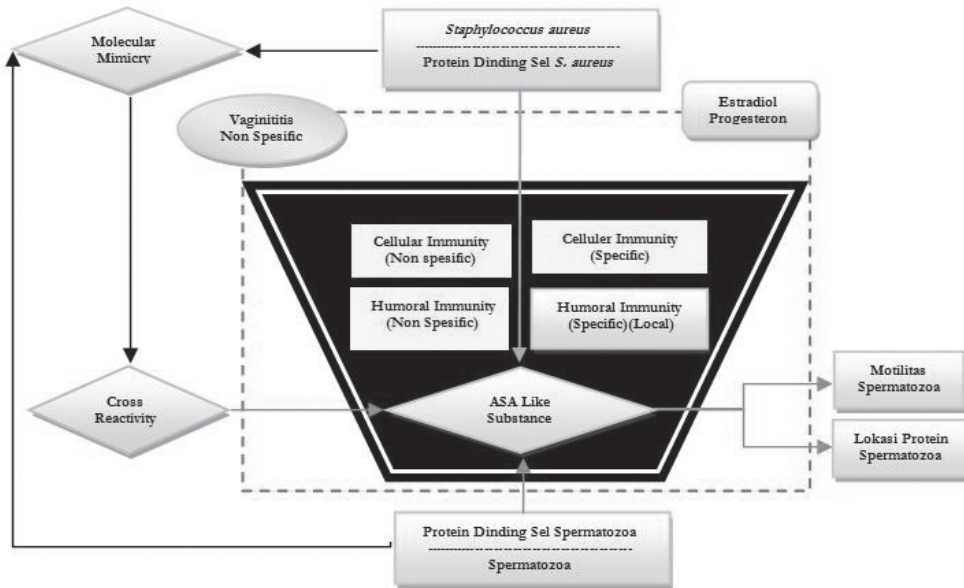
SIF	: <i>Sperm immobilization factor</i>
sIgA	: <i>Secretory IgA</i>
SLPI	: <i>secretory leucocyte protease inhibitor</i>
STD	: <i>Sexual Transmitted Disease</i>
STI	: <i>Sexual Transmitted Infection</i>
TCR	: <i>T Cell Receptor</i>
Th1,2,17	: <i>T Helper 1,2,17</i>
TIR	: <i>Toll / IL-1 Reseptor</i>
TIRAP	: <i>TIR Domain-Containing Adapter protein</i>
TLR	: <i>Toll Like Receptor</i>
TRAM	: <i>TRIF-Related Adapter Molecule</i>
Treg	: <i>T Regulator</i>
TRIF	: <i>TIR Domain-Containing Adapter-Inducing Interferon</i>
TZ	: <i>Transisional Zone</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>



Part One

Overview Infertilitas

KERANGKA KONSEP



Vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial merupakan penyakit kelamin wanita yang disebabkan oleh polimikrobia dengan dominasi *Lactobacillus spp* yang berkurang. *Staphylococcus spp* merupakan sebagian diantara mikroba yang ikut berperan pada vaginosis bakterial. Khususnya *Staphylococcus aureus* yang paling patogen pada manusia diantara *Staphylococcus spp*.

Pasangan suami istri bila melakukan hubungan badan maka istrinya akan terpapar dengan spermatozoa yang merupakan benda asing. Pada tubuh istri akan terjadi reaksi imunologi karena paparan benda asing dari suaminya yang meliputi reaksi imun bawaan dan reaksi imun adaptif yang berupa reaksi imun seluler maupun reaksi imun humoral. Pada reaksi imun humoral adaptif akan terbentuk antibodi terhadap spermatozoa yang biasa disebut antibodi antisperma / *antisperm antibody* (ASA). Antibodi antispermatozoa selalu akan terbentuk setiap kali terjadi paparan spermatozoa suami pada istri.

Sehingga jumlahnya semakin lama akan semakin banyak. Pada level tertentu maka antibodi antisperma ini akan menghalangi proses fertilisasi dengan adanya reaksi antara antibodi antisperma dengan spermatozoa dan terjadi reaksi aglutinasi sehingga fungsi dari spermatozoa terganggu khususnya motilitasnya. Karena adanya hambatan motilitas spermatozoa tersebut maka pasangan tersebut menjadi infertil. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu penyebab infeksi vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial pada wanita. Dinding sel *Staphylococcus aureus* memiliki kesamaan molekul proteinnya dengan dinding sel spermatozoa yang dikenal sebagai *molecular mimicry*. Sehingga wanita yang menderita vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial yang salah satu penyebabnya adalah *Staphylococcus aureus* dapat memicu timbulnya substrat yang menyerupai antibodi antisperma (*ASA like substance*). Oleh karenanya wanita dengan infeksi vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial akan memperbesar kemungkinan untuk menjadi infertil akibat reaksi silang (*cross reactivity*) yang ditimbulkan oleh adanya kesamaan molekul dinding sel antara spermatozoa dengan *Staphylococcus aureus*.

Vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial merupakan penyakit kelamin wanita yang disebabkan oleh polimikrobial dengan dominasi *Lactobacillus spp* yang berkurang. Dengan adanya infeksi pada alat kelamin wanita khususnya di daerah vagina dan servik uteri maka penjamu akan merespon keberadaan bakteri pada daerah tersebut dengan respon imun bawaan maupun respon imun adaptif. Respon imun bawaan meliputi barier epitel, mukus, peptida antimikroba, komplemen dan sel imun seperti netrofil, makrofag dan sel NK. Respon imun adaptif merupakan kelanjutan dari respon imun bawaan melalui APC seperti sel epitel, sel dendrit dan makrofag, serta adanya MHC baik kelas I maupun kelas II. Dengan efektor berupa sel Th1, sel Th2, sel Th17 maupun sel Treg serta sel B atau sel plasma yang memproduksi imunoglobulin / antibodi sirkulasi maupun sekretori. Respon imun yang akan diteliti pada penelitian ini adalah respon imun adaptif humoral lokal yang berupa s-IgA yang disekresikan pada lumen servik uteri terhadap bakteri yang terdeteksi pada infeksi vagina wanita pasangan infertil. Serta dilakukan tes kepekaan antibiotika terhadap bakteri yang terdeteksi pada infeksi vagina wanita pasangan infertil tersebut.

Overview Infertilitas

Muhammad Anas

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah (UMSurabaya) Surabaya

ABSTRAK

Pasangan Infertil adalah pasangan yang telah kawin dan hidup harmonis serta telah berusaha selama satu tahun tanpa menggunakan kontrasepsi tetapi belum hamil. Dibedakan menjadi 2 macam yaitu infertil primer dan infertil sekunder. Angka prevalensi pasangan infertil di dunia antara 10-30%. Faktor penyebab dibedakan antara faktor penyebab pria dan wanita. Faktor penyebab di pihak pria kurang lebih 40 %, selebihnya pada faktor wanita.

Prinsip pemeriksaan pasangan infertil : 1) identifikasi penyebab infertilitas, 2) informasi yang akurat, 3) dukungan emosional, 4) standart pengobatan, 5) memantau kondisi yang membahayakan kesehatan atau jiwa dan 6) identifikasi kelainan genetik. Langkah pemeriksaan meliputi : anamnesa, pemeriksaan fisik umum, pemeriksaan fisik khusus, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan laboratorium khusus, pemeriksaan radiologi, pemeriksaan radiologi khusus serta pemeriksaan spesifik baik untuk pasangan pria maupun wanita.

Staphylococcus aureus yang diisolasi dari servik uteri wanita infertil menyebabkan imobilisasi pada spermatozoa manusia secara in vitro dan komponen aktifnya berupa protein yang dinamakan *Sperm immobilization factor* dengan berat molekul ~20kDa dan ~57kDa. Penelitian lain mendapatkan bahwa protein membran spermatozoa tidak dikenali oleh antibodi *Staphylococcus koagulase negatif* isolat vagina. Hasil kultur sekret vagina di Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSSA Malang 2007-2010 didapatkan angka kejadian *Staphylococcus* 30,5% dengan *Staphylococcus aureus* 4,2% dan *Staphylococcus koagulase negatif* 26,3%

Pengobatan infertilitas dapat dimulai dari medisinal sampai dengan *ART (Assisted Reproductive Technology)*. Prognosisnya sangat tergantung pada usia pasangan wanita dan faktor – faktor lain yang mengikuti seperti gaya hidup, kondisi lingkungan, kondisi sosiokultural dan juga pemakaian obat-obat tertentu.

Kata Kunci : Overview, Epidemilologi, Infertilitas, Indonesia

An Overview of Infertility

Muhammad Anas

Medical Faculty of Muhammadiyah University Surabaya (UMSurabaya)
Surabaya

ABSTRACT

Infertile couple is a couple that had married without children in one year and unprotected with contraceptive. Infertile couple divided to primary infertility and secondary infertility. Prevalence of infertility all over the world at about 10-30%. Causal factors differentiate to male factors and female factors. Male factors is at about 40% and the last is female factors.

Principle in infertile examination is : 1) identification of causal factor, 2) correct information, 3) emotional support, 4) treatment standart, 5) monitor condition that make danger in infertile couple's mental and physical health and 6) identification of genetic disorder. The examination content of anamnesa, general physical examination, certain physical examination, laboratory, radiology and other specific examinations.

Staphylococcus aureus isolated from infertile women's cervix uteri cause human spermatozoa immobilization invitro and it's active component is protein named sperm immobilization factor with molecul weight ~ 20 kDa and ~ 57 kDa. Other research shows that spermatozoa protein membrane do not recognized by coagulase negative Staphylococcus antibody vaginal isolate. Vaginal discharge culture at clinical microbiology Saiful Anwar hospital 2007 - 2010 is get prevalence of *Staphylococcus* 30,5% divided to *Staphylococcus aureus* 4,2% and *Staphylococcus koagulase negatif* 26,3%

Treatment of infertile couple consist of medicinal till ART (Assisted Reproductive Technology). The prognostic to conceive especially depend on

female couple's age and other factors like live style, environment, sociocultural and use of certain drugs.

Key Word : Overview, Epidemilology, Infertility, Indonesia

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Masalah infertilitas ini merupakan masalah yang berat bagi pasangan infertil karena sering mendapatkan perlakuan yang tidak menyenangkan baik secara verbal maupun tindakan (Omoaregha, *et al.*, 2011). Pasangan infertil juga mempunyai tendensi untuk mendapatkan morbiditas psikiatri (Klemetti, *et al.*, 2010). Manuaba (2001) mengatakan bahwa infertilitas merupakan masalah yang besar karena biaya yang dibutuhkan untuk mengelolanya cukup banyak. Disamping itu kecanggihan teknologi yang tersedia, belum menjamin akan memberikan hasil seratus persen terjadinya kehamilan.

Menurut WHO angka infertilitas lebih dari 15% (Philippov, *et al.*, 1998). Jarow, *et al* (2010) memperkirakan 15%. Kamel (2010) menulis 13-15% dan Omoaregha, *et al* (2011) menyatakan sekitar 10%. Data yang didapatkan dari BPS (2010) di Indonesia prevalensinya sebesar 17%.

Penyebab infertilitas bisa berasal dari wanita maupun pria pasangan infertil. Upaya yang patut dilakukan adalah mencari penyebab utama infertilitas. Dengan demikian, diperlukan mata rantai pemeriksaan yang panjang, dimulai dari pemeriksaan suami yang harus mempunyai kemampuan melakukan tugas dengan jumlah spermatozoa yang cukup (Manuaba, 2001). Dengan meningkatnya epidemi *STD* yang berhubungan dengan meningkatnya resiko infertilitas selanjutnya, semestinya akan berkontribusi, adanya kasus baru infeksi klamidia sebanyak 3 juta dan 650 ribu infeksi gonorea di Amerika Serikat setiap tahunnya (Speroff & Fritz, 2011). Kejadian infertilitas sekunder lebih tinggi dibandingkan infertilitas primer, hal ini disebabkan tingginya kejadian *STD*, intervensi medis yang tidak higienis khususnya saat persalinan dan induksi abortus (Dhont, *et al.*, 2011).

Staphylococcus aureus yang diisolasi dari servik uteri wanita infertil dapat menyebabkan imobilisasi spermatozoa manusia secara *in vitro*. Komponen aktif tersebut berada di ekstraseluler dan berupa protein yang

disebut *sperm immobilization factor (SIF)* dengan berat molekul 20 kDa (Prabha, *et al.*, 2009). Prabha, Chaudhary and Kaur (2011) mengatakan berat molekulnya 57 kDa. Ratri (2008) mendapatkan 37kDa. Sunihapsari (2002) menunjukkan bahwa protein membran spermatozoa tidak dikenali oleh antibodi *Staphylococcus koagulasi* negatif isolat vagina. Kultur sekret vagina yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSSA Malang dalam kurun waktu 4 tahun mulai tahun 2007 sampai 2010 didapatkan angka kejadian *staphylococcus* sebesar 30,5% dengan *Staphylococcus aureus* sebesar 4,2% dan *Staphylococcus koagulase* negatif sebesar 26,3% (WHONET, 2012).

Pemeriksaan istri memerlukan waktu yang panjang, kesabaran, biaya besar dan rencana yang relatif tepat. Dari pengalaman memberikan pelayanan pada pasangan infertilitas, kerusakan akibat penyakit radang panggul merupakan sebagian besar kelainan yang penyebab utamanya adalah kerusakan tuba falopii. Karena itu, infeksi pada alat reproduksi bawah harus diobati dengan adekuat dan untuk memastikan kesembuhan dievaluasi dengan pemeriksaan laboratorium. Sebagian besar infeksi ini berkaitan dengan penyakit hubungan seksual, karena perilaku yang bebas atau melakukan gugur kandungan secara ilegal, kurang aman dan kurang bersih serta tanpa pengobatan adekuat. Upaya promotif preventif pada kesehatan alat reproduksi, khususnya pada remaja, sangat penting karena akan dapat mengurangi jumlah pasangan infertilitas. Pengobatan pasangan infertilitas butuh waktu serta biaya yang banyak jumlahnya dan sering menimbulkan stres keluarga yang berkepanjangan. Pengobatan pasca abortus, pasca persalinan serta penyakit hubungan seksual adalah kunci utama agar pasangan infertil dapat dikurangi sekecil mungkin (Manuaba, 2001).

1.2. Permasalahan

Berdasarkan uraian pada latar belakang tersebut maka muncul permasalahan :

1. Berapa besar kejadian infertilitas yang ada di Jawa Timur dan di beberapa kota lainnya ?
2. Apa saja faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya infertilitas ?
3. Bagaimana caranya kita melakukan pencegahan terjadinya infertilitas ?
4. Bagaimana caranya kita melakukan pengobatan pada kasus-kasus yang mempunyai pengaruh terhadap fertilitas ?

5. Bagaimana prognosis dari hasil pengobatan yang akan dilakukan ?

1.3. Tujuan

1. Untuk mendapatkan besaran angka kejadian infertilitas yang ada di Jawa Timur dan di beberapa kota lainnya.
2. Untuk mendapatkan faktor - faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya infertilitas.
3. Untuk mendapatkan cara melakukan pencegahan terhadap terjadinya infertilitas.
4. Untuk mendapatkan cara melakukan pengobatan pada kasus-kasus yang mempunyai pengaruh terhadap fertilitas.
5. Untuk mendapatkan besarnya prognosis dari hasil pengobatan yang akan dilakukan.

1.4. Manfaat

1. Mengetahui angka kejadian infertilitas yang ada di Jawa Timur dan di beberapa kota lainnya.
2. Mengetahui faktor - faktor yang berpengaruh terhadap terjadinya infertilitas.
3. Mengetahui cara melakukan pencegahan terhadap terjadinya infertilitas.
4. Mengetahui cara melakukan pengobatan pada kasus-kasus yang mempunyai pengaruh terhadap fertilitas.
5. Mengetahui besarnya prognosis dari hasil pengobatan yang akan dilakukan.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi

Pasangan Infertil (kurang subur) merupakan pasangan yang telah menikah, hidup harmonis, dan telah berusaha selama satu tahun tanpa menggunakan kontrasepsi tetapi belum hamil (Irvin, 1998; Manuaba, 1999; Speroff & Fritz, 2011). Abdalla (2011) mengatakan bahwa waktu tungguanya dapat diperpanjang sampai dengan 24 bulan, akan tetapi untuk kelompok umur istri lebih dari 35 tahun waktu tungguanya cukup 6 bulan saja.

2.2. Epidemiologi

Sensus penduduk yang pertama kali di Amerika Serikat tahun 1970, didapatkan angka kelahiran kasar sebesar 55 per 1000 populasi; Di tahun 2001, menjadi 14,1 per 1000 populasi, menunjukkan penurunan hampir 75% dalam 200 tahunan. Angka kelahiran kasar di tahun 2001 sebesar 16% lebih rendah dibanding tahun 1990 (70,9/1000) dan tercatat rendah secara nasional. Angka kesuburan secara umum (kelahiran per 1000 wanita umur 15-44 tahun) di tahun 2001 sebesar 65,3, angka ini 8% lebih rendah dibanding tahun 1990 (70,9/1000), 25% lebih rendah dibanding tahun 1970 (87,9/1000) dan 40% lebih rendah dari tahun 1950 (106,2/1000) (Speroff & Fritz, 2011).

Dalam tiga dekade terakhir angka infertilitas relatif tidak berubah, walaupun telah terjadi perubahan yang sangat signifikan dalam hal evaluasi dan pengobatannya. Ada tiga perubahan yang utama dalam kurun waktu itu. *Pertama*, dikenalkannya *IVF (Invitro Fertilization)* dan *ART (Assisted Reproductive Technology)*. *Kedua*, perubahan populasi demografis yang lebih banyak wanita mencoba untuk hamil di usia yang lebih tua ketika kesuburannya berkurang. *Ketiga*, advance *ART* dan konsern terhadap penurunan fertilitas terhadap umur dan pemahaman publik tentang infertilitas dan pengobatan modern (Speroff & Fritz, 2011).

Penurunan angka kesuburan dan kelahiran di Amerika Serikat

disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah :

1. Minat wanita yang besar dalam melanjutkan pendidikan dan karir.
2. Menikah di usia lanjut dan sering kawin cerai.
3. Perbaikan dalam hal kontrasepsi dan akses yang mudah ke pelayanan kontrasepsi.
4. Menunda kehamilan.
5. Menurunnya ukuran jumlah keluarga (Speroff & Fritz, 2011).

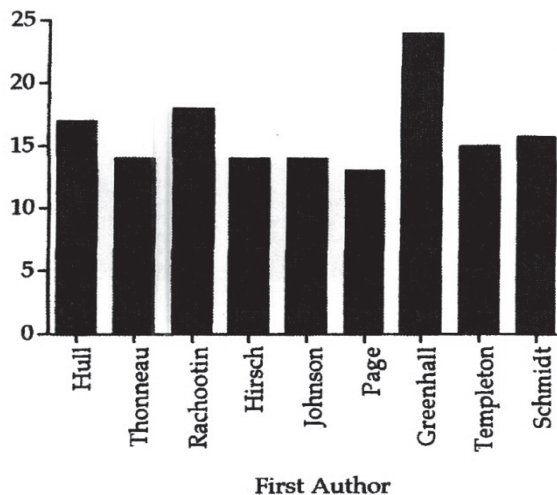
Sikap para wanita di masyarakat kita yang berubah sangat mencolok dalam 30 tahun terakhir ini. Dengan semakin besarnya kesempatan telah meningkatkan keinginan para wanita untuk melanjutkan pendidikan tinggi dan jenjang karirnya (Speroff & Fritz, 2011), sehingga usia menikah menjadi lebih tua dan tertunda karena pendidikan serta pengembangan karir (Affandi, 2010).

Dengan berubahnya populasi demografis yang begitu besar pada interval waktu tersebut merupakan penyebab primer. Jumlah wanita yang melahirkan pasca *baby boom* meningkat tajam yang mempengaruhi angka kesuburan menjadi 6,7 juta tahun 1995. Walaupun *baby boom* yang termuda sekarang sudah memasuki usia 35-44 tahun dan semua sudah lewat usia 45 tahun pada tahun 2009. Sampai saat itu akan terus berlanjut dan tidak dijadikan patokan lagi bagi wanita yang mencoba untuk hamil, untuk yang pertama kalinya, ketika mereka menjadi lebih tua dan kurang subur lagi (Speroff & Fritz, 2011).

Menurut WHO angka infertilitas yang menjadi problem kesehatan masyarakat lebih dari 15% (Philippov, *et al.*, 1998). Omoaregha, *et al.* (2011) menyatakan angka infertilitas seluruh dunia sekitar 10%. Infertilitas merupakan masalah klinis yang berpengaruh terhadap 13-15% pasangan seluruh dunia (Kamel, 2010). Kira-kira 15% pasangan tidak dapat hamil dalam 1 tahun dengan tidak menggunakan alat kontrasepsi (Jarow, *et al.*, 2010).

Prevalensi infertilitas di Inggris sebesar 14% (Wilkes, *et al.*, 2009). Menurut Kamel prevalensinya sekitar 16,6% (Kamel, 2010). Prevalensi infertilitas di Finlandia sebesar 13-17% (Klemetti, *et al.*, 2010). Di Tomsk Siberia besaran angkanya 16,7%, infertil primernya sebesar 3,8% dan infertil sekunder 12,9% (Philippov, *et al.*, 1998). Gezira Sudan angka prevalensi infertilitas primer dan sekunder sebesar 79,5% dan 20% (Abdalla, 2011). Di Iran angka kejadian infertil primer menurut *National Health Survey* (NHS)

dan *National Infertility Survey* (NIS) sebesar 2,8% dan 3,4%. Dari studi yang dilakukan Kazem & Ali didapatkan angka sebesar 21-22% wanita mengalami infertilitas. Usia perkawinan yang baik berkisar 20-27 tahun dengan angka kejadian infertilitas primer sebesar 16-18% (Kazem & Ali, 2009). Prevalensi pasangan infertil di Sahara Afrika selatan lebih dari 40% (Besley, 1976). Menurut Rabiou, *et al.*, (2010) prevalensi infertilitas di Sub-Sahara Afrika kurang lebih 20-30%. Daerah Nigeria prevalensi infertilitasnya lebih dari 30% dan 73%-nya adalah infertil primer (Omoaregha, *et al.*, 2011). Di daerah tertentu di Afrika prevalensi infertilitas lebih dari 30%. Kejadian infertilitas sekunder lebih tinggi dibandingkan infertilitas primer, hal ini disebabkan tingginya kejadian *STD*, intervensi medis yang tidak higienis khususnya saat persalinan dan induksi abortus (Dhont, *et al.*, 2011). Kejadian infertilitas pada wanita usia 15-45 tahun meningkat selama 30 tahun terakhir dan mencapai 10,2% tahun 1995. Dengan meningkatnya epidemi *STD* yang berhubungan dengan meningkatnya resiko infertilitas selanjutnya, semestinya akan berkontribusi, adanya kasus baru infeksi klamidia sebanyak 3 juta dan 650 ribu infeksi gonorea di Amerika Serikat setiap tahunnya (Speroff & Fritz, 2011). Kejadian infertilitas dari beberapa penulis lain dapat dilihat pada gambar di bawah ini.



Gambar 2.1. Prosentase infertilitas yang dilaporkan beberapa penulis (Rachootin & Olsen, 1982; Hull, *et al.*, 1985b; Hirsch & Mosher, 1987; Johnson, *et al.*, 1987; Page, 1989; Greenhall & Vessey, 1990; Templeton, *et al.*, 1990; Thonnau, *et al.*, 1991; Schmidt, *et al.*, 1995). (Disadur dari Irvin, 1998).

Apabila jumlah pasangan infertil di Indonesia bisa diperhitungkan dari jumlah wanita yang pernah kawin dan tidak memiliki anak yang masih hidup, maka berdasarkan sensus penduduk ada 12% baik di desa atau di kota, di seluruh Indonesia sekitar 3 juta pasangan infertil (Wiknjosastro, 2009). Menurut Baziad (2008) sekitar 7% pasangan yang telah menikah satu tahun tanpa menggunakan alat kontrasepsi belum mempunyai keturunan. Dari data Badan Pusat Statistik angka infertilitas di Indonesia, Jawa Timur dan beberapa kota di Jawa Timur seperti tampak pada tabel berikut :

Tabel 2.2. Angka Infertilitas beberapa daerah di Indonesia

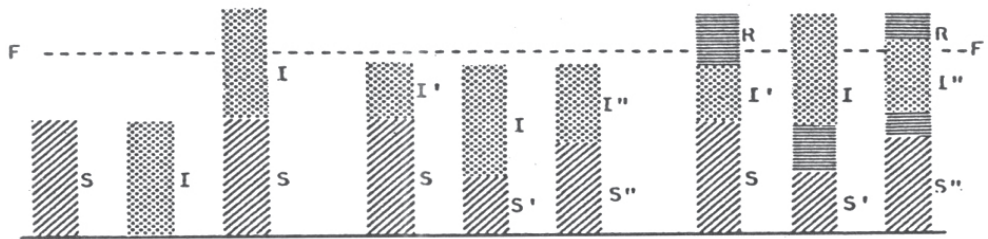
Wilayah	Jml Pdd	Jml 0+ 10-49	Jml 0+ 10-49 kawin	Anak Lahir Hidup 0	Anak Masih Hidup 0	ALHO + AMHO	Infertilitas Primer	Infertilitas Sekunder	Infertilitas Total
Indonesia(1)	213,254,726	82,630,945	48,760,521	3,921,354	4,150,240	8,071,594	8%	9%	17%
Jatim(1)	37,523,341	11,584,921	6,864,066	854,887	905,734	1,760,621	12%	13%	26%
Surabaya(2)	2,768,729	947,888	543,234	63,233	72,543	135,776	12%	13%	25%
Malang(2)	820,787	270,299	147,800	12,272	14,237	26,508	8%	10%	18%
Mojokerto(2)	120,327	38,218	22,885	2,740	2,894	5,633	12%	13%	25%

(Dikutip dari BPS, 2005a⁽¹⁾; BPS, 2005b^(1,2); BPS, 2010⁽²⁾)

Pada saat survey nasional masalah pertumbuhan keluarga, National Survey of Family Growth, tahun 1995, 9,3 juta wanita usia 15-44 tahun (15%) telah mendapatkan pelayanan infertilitas, yang meningkat dari 6,6 juta wanita (12%) pada tahun 1982. Data tersebut menunjukkan kebutuhan pelayanan infertilitas yang meningkat selama 1980an dan 1990an, berkaitan dengan usia *baby boom* dan waktu itu keberadaan pelayanan ART tersebar merata. Kalau dibandingkan terhadap populasi umum, wanita yang mencari pelayanan infertilitas usianya lebih tua (umur 35-44 tahun, 43% vs 36%), nulliparous (36% vs 16%), yang menikah (79% vs 64%), dan relatif makmur (61% vs 51%) dan yang punya asuransi (83% vs 74%). Diantara yang mendapatkan pelayanan infertilitas, 35% mendapatkan obat penginduksi ovulasi dan 1,6% menjalani beberapa macam ART. Tingkat pelayanan infertilitas dan keberadaannya meningkat tajam dalam kurun 25 tahun terakhir. Pemahaman para klinisi tentang infertilitas lebih bagus dan lebih terlatih dalam mengevaluasi dan mengobatinya. Masyarakat juga lebih paham tentang pelayanan infertilitas termasuk pengobatan terbarunya (Speroff & Fritz, 2011). Ilmu Kedokteran berhasil menolong 50% pasangan infertil untuk memperoleh

anak yang diinginkannya. Itu menunjukkan separuhnya terpaksa hidup tanpa mempunyai anak, mengadopsi anak, beristri lebih dari satu, atau bercerai. Dengan berkembangnya teknologi kedokteran, beberapa pasangan dimungkinkan untuk memperoleh anak dengan inseminasi buatan donor, bayi tabung, atau membesarkan janin pada rahim wanita lain (Wiknjastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

Pada tahun 70-an Steinberg & Steinberg dan Sherins mengemukakan pada pasangan infertil, wanita atau pria pasangan infertil mungkin menjadi fertil kalau berpasangan dengan pasangan yang lain. Jadi, wanita atau pria pasangan infertil memiliki kemungkinan fertilitas yang tertentu; jumlah keduanya menentukan kapasitas pasangan itu untuk mendapat keturunan. Dengan demikian, menurut Smith, *et al.*, perbaikan potensi fertilitas dari salah satu anggota pasangan dapat menghasilkan kehamilan. Seperti pada gambar dibawah : (Wiknjastro, 2009).



F = Nilai ambang fertilitas

S = Potensi fertilitas suami

I = Potensi fertilitas istri

R = Pengobatan/perbaikan

$S + I'$ = Kapasitas pasangan infertil karena potensi fertilitas istri yang kurang

$S' + I$ = Kapasitas pasangan infertil karena potensi fertilitas suami yang kurang

$S'' + I''$ = Kapasitas pasangan infertil karena potensi fertilitas kedua anggotanya

$S + I' + R$ = Kapasitas fertilitas pasangan infertil setelah mengalami pengobatan istri

$S' + I + R$ = Kapasitas fertilitas pasangan infertil setelah mengalami pengobatan suami

$S'' + R + I'' + R$ = Kapasitas fertilitas pasangan infertil setelah mengalami pengobatan suami dan istri

Gambar 2.2. Pasangan infertil sebagai satu kesatuan biologis
(Disadur dari Wiknjastro, 2009).

2.3. Macam Infertilitas

Berdasarkan riwayat kehamilan dari pasangan infertil tersebut, maka infertilitas dibagi dalam 2 kelompok yaitu :

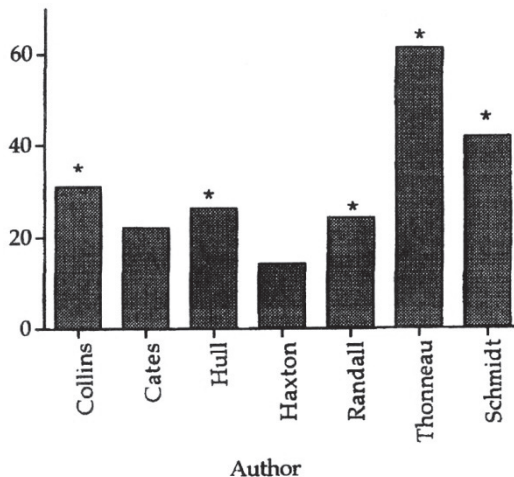
1. Infertil Primer kalau istri belum pernah hamil, walaupun bersenggama teratur dan dihadapkan pada kemungkinan kehamilan dalam kurun waktu 12 bulan (Wiknjosastro, 2009).
2. Infertil Sekunder kalau istri pernah hamil, tetapi tidak terjadi kehamilan lagi, walau bersenggama dan dihadapkan pada kemungkinan kehamilan selama 12 bulan (Wiknjosastro, 2009 ; Dhont, *et al.*, 2011)

Evaluasi harus sudah dikerjakan sebelum satu tahun jika : 1. Terdapat faktor resiko infertilitas pria seperti riwayat bilateral cryptorchidism (Jarow, *et al.*, 2010), 2. Terdapat faktor resiko infertilitas wanita seperti usia wanita lebih dari 35 tahun (Jarow, *et al.*, 2010; Kamel, 2010 ; Abdalla, 2011), dan 3. Pasangan mempertayakan potensi kesuburan pasangan prianya (Jarow, *et al.*, 2010).

2.4. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Infertilitas

2.4.1. Faktor Suami

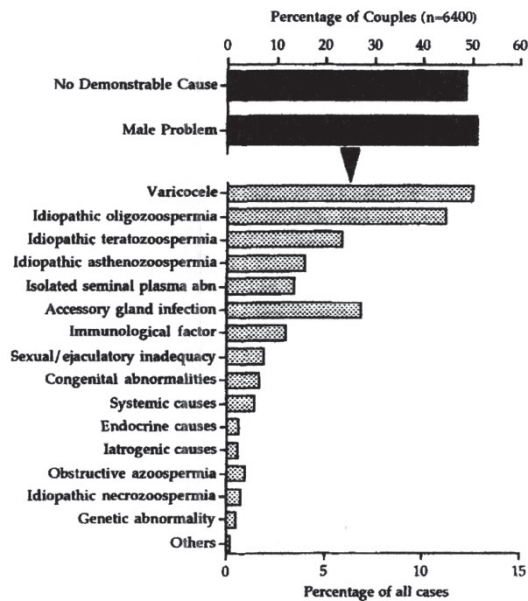
Besaran faktor suami sebagai penyebab infertilitas ditulis beberapa penulis seperti pada gambar 2.3.



Gambar 2.3. Frekuensi faktor infertilitas pria sebagai prosentase dari pasangan yang diinvestigasi infertilitasnya (Collin, *et al.*, 1983; Cates, *et al.*, 1985; Hull, *et al.*, 1985a;

Haxton & Black, 1987; Randall & Templeton, 1991; Thonneau, *et al.*, 1991; Schmidt, *et al.*, 1995).* Studies in which male factor was the single largest diagnostic category. (Disadur dari Irvin, 1998).

Jenis permasalahan yang ada pada faktor suami seperti yang ditampilkan pada gambar berikut.



Gambar 2.4. Proporsi dari diagnosis pasangan pria, dan distribusi diagnosa pada 6400 pasangan yang diinvestigasi menurut guideline WHO. Kelompok diagnosis terbesar etiologi idiopatk 25,3% (Comhaire, *et al.*, 1987) (Disadur dari Irvin, 1998).

Faktor suami bertanggung jawab terhadap 20% secara individual dan berkontribusi sebesar 40% terhadap pasangannya (Jarow, *et al.*, 2010). Jika terdapat faktor pria, hampir selalu didahului dengan adanya kelainan pada sperma analisisnya, walaupun faktor penyebab yang lain dapat berperan dengan kondisi sperma analisa yang normal. Meskipun jarang terjadi, kalau sperma analisisnya normal tetapi spermatozoanya tidak dapat berfungsi sebagaimana mestinya (Jarow, *et al.*, 2010).

Oleh karena itu suami sebaiknya menjalani pemeriksaan dan pengobatannya secara tuntas dengan melakukan konsultasi pada Androlog

dan Urolog. Baru kemudian bila spermatozoanya normal atau mendekati normal, dilanjutkan dengan pemeriksaan pada sang istri pasangannya (Manuaba, 1999).

2.4.2. Faktor Istri

Dari Tabel 2.3. di bawah dapat diketahui besaran faktor infertilitas menurut beberapa penulis.

Tabel 2.3. Besaran Faktor Penyebab Infertilitas

Faktor Infertilitas	Rayburn, 1996	Philippov, et al., 1998	Manuaba, 1999	Speroff, & Fritz, 2005	Wilkes, Chinn, Murdoch, & Rubin, 2009	Abdalla, 2011
Faktor Pria	40%	6,4%	20-40%	30-40%	19-57%	20%
Faktor Wanita	60%	52,7%	60-80%	60-70%	43-81%	37,5%
Vagina			5%			
Servik	5-10%		5%	Minimal		
Rahim	3-10%	4,3%	5%			
Indung Telur	20-40%	29,7%	10-15%	15%	21-32%	
Tuba Falopii	25-50%	36,5%	50-60%		14-26%	
Peritoneum	5-10%	23,6%	5%	30-40%		
Endometriosis		3,2%			5-6%	
Tidak Diketahui	10%	8,6%		10%	8-30%	11%

Kejadian tersebut sangat berkaitan dengan umur khususnya pasangan wanita. Juga berbeda besarnya pada level pelayanan tertentu. Di pelayanan primer biasanya dalam waktu 12 bulan sedangkan pada pelayanan tersier 42 bulan.

2.5. Pemeriksaan Pasangan Infertil

Prinsip-prinsip pemeriksaan pasangan infertilitas seharusnya mencapai 6 tujuan utama berikut :

1. Sedapat mungkin mengidentifikasi dan membetulkan penyebab infertilitas yang spesifik. Dengan memberikan pemeriksaan dan pengobatan yang adekuat, kebanyakan wanita akan menjadi hamil.
2. Memberikan informasi yang akurat dan menyingkirkan salah informasi yang di sampaikan oleh temannya ataupun media massa.

3. Memberikan dukungan emosional selama masa pengobatan. Pada kebanyakan pasangan infertil, tidak dapat menerima hasil dan mereka kehilangan kontrol pada masalah kehidupan yang penting dan pribadi. Dan selama pemeriksaan manipulasi yang dirasakan menambah beban. Pasangan infertil sering membutuhkan kesempatan untuk mengungkapkan keinginan, frustrasi dan ketakutannya. Kelompok pendukung yang terorganisasi dapat membantu mempertemukan kebutuhan mereka. Pertemuan kelompok membantu pasangan infertil merealisasikannya, sehingga masalah mereka yang tidak unik dan mereka dapat mencoba mengatasinya untuk problem yang serupa.
4. Memandu pasangan infertil tersebut menjalani standar pengobatan dan bila tidak berhasil untuk menjalani alternatif pilihan seperti ART, donor gamet, dan adopsi serta membantu mereka yang menolak alternatif pengobatan tersebut (Speroff & Fritz, 2011).
5. Kondisi yang membahayakan kesehatan atau jiwa sebagai penyebab infertilitasnya serta membutuhkan perhatian medis.
6. Kelainan genetik yang mempengaruhi kesehatan anak yang akan dilahirkan jika digunakan ART (Jarow, *et al.*, 2010).

Langkah-langkah pemeriksaan pasangan infertilitas disusun dengan urutan sebagai berikut :

2.5.1. Anamnesis

Pada pengumpulan data dengan anamnesa akan diketahui masalah keharmonisan hubungan keluarga, lama kawin, keteraturan hubungan seksual (frekuensi setiap minggu, tingkat kepuasan, tehnik hubungan seksual) (Manuaba, 1999). Keputihan, kehamilan dan persalinan terdahulu, riwayat pembedahan sebelumnya, pengobatan sekarang, riwayat alergi, pekerjaan, pemakaian tembakau, alkohol, riwayat kelaianan genetik di keluarga, gejala penyakit tiroid, nyeri perut / panggul, galaktore, hirsutism dan disparenuia (Speroff & Fritz, 2011).

2.5.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik secara umum pasangan infertilitas diantaranya pemeriksaan suhu tubuh, tekanan darah, nadi, dan pernafasan (Manuaba,

1999). Berat badan dan BMI, tanda pembesaran tiroid, nodul atau nyeri, *discharge* payudara, tanda – tanda kelebihan androgen (Speroff & Fritz, 2011).

2.5.3. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dasar dilakukan secara rutin (darah lengkap, urine lengkap, fungsi hepar, fungsi ginjal, gula darah) (Manuaba, 1999). Pemeriksaan sifilis, gonore, *HBV, HCV, CMV, HIV* (Speroff & Fritz, 2011).

2.5.4. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan foto thorak (Manuaba, 1999). Sebelum melanjutkan pemeriksaan istri, faktor suami yang menyumbang infertilitas sekitar 40% (Manuaba, 1999) atau lebih dari 35% (Speroff & Fritz, 2011) harus diobati terlebih dahulu.

2.5.5. Pemeriksaan Khusus

2.5.5.1. Pemeriksaan Khusus Pria

2.5.5.1.1. Pemeriksaan Testis

Perabaan untuk menentukan konsistensi, nyeri dan posisi testis serta ukuran dan volumenya (Jarow, *et al.*, 2010).

2.5.5.1.2. Pemeriksaan Ultrasonografi

Pemeriksaan ultrasonografi terdapat dua macam :

1. Transrectal ultrasonografi.

Transrectal ultrasonografi diindikasikan untuk pemeriksaan pasien azospermia dengan pembuluh darah yang prominen dan volume ejakulat yang sedikit untuk mencari adanya pembuntuan di ductus ejakulatorius. Beberapa ahli juga merekomendasikan untuk pasien oligospermatozoa dengan sedikit volume ejakulat, teraba massa dan ukuran testisnya normal untuk mencari kemungkinan terjadinya pembuntuan parsial pada duktus ejakulatorius.

2. Scrotal ultrasonografi.

Scrotal ultrasonografi digunakan untuk mengevaluasi pasien dengan pemeriksaan skotalnya sulit atau inadkuat serta kecurigaan adanya massa skrotal (Jarow, *et al.*, 2010).

2.5.5.1.3. Pemeriksaan Analisa Sperma

Jumlah spermatozoa diharapkan minimal 20 juta/ml. Pemeriksaan tersebut untuk mengetahui volume, jumlah, bau-rupanya, fruktosa, viskositas, kemampuan menggumpal dan mencair kembali dari sperma. Pemeriksaan yang masih perlu dilakukan diantaranya uji kontak sperma, uji antibodi immobilisasi, uji pasca senggama (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009). Air mani disebut abnormal bila pemeriksaan tiga kali berturut-turut tetap abnormal hasilnya (Wiknjosastro, 2009). Azoospermia harus didiagnosis setelah dilakukan sentifugasi maksimal (sekitar 3000xg) dan pelletnya dievaluasi (Jarow, *et al.*, 2010).

Tabel 2.4. Parameter Batas Nilai Reference Terendah Sperma Analisa

Semen volume (ml)	1.5 (1.4–1.7)
Total sperm number (10 ⁶ per ejaculate)	39 (33–46)
Sperm concentration (10 ⁶ per ml)	15 (12–16)
Total motility (PR + NP,%)	40 (38–42)
Progressive motility (PR,%)	32 (31–34)
Vitality (live spermatozoa,%)	58 (55–63)
Sperm morphology (normal forms,%)	4 (3.0–4.0)
<i>Other consensus threshold values</i>	
pH	≥ 7.2
Peroxidase-positive leukocytes (10 ⁶ per ml)	< 1.0
MAR test (motile spermatozoa with bound particles,%)	< 50
Immunobead test (motile spermatozoa with bound beads,%)	< 50
Seminal zinc (μmol/ejaculate)	≥ 2.4
Seminal fructose (μmol/ejaculate)	≥ 13
Seminal neutral glucosidase (mU/ejaculate)	≥ 20

(Disadur dari WHO, 2010).

2.5.5.1.4. Pemeriksaan Hormonal

Pemeriksaan hormonal ini diharapkan untuk mengetahui keadaan hipotalamus hipofisis dan testis aksis. Jadi hormon-hormon yang diperiksa adalah FSH, LH, Testosterone dan Prolaktin, seperti pada tabel di bawah.

Tabel 2.5. Hubungan Testosteron, LH, FSH, dan Prolaktin dengan kondisi klinis

<i>Clinical Condition</i>	<i>FSH</i>	<i>LH</i>	<i>Testosterone</i>	<i>Prolactin</i>
<i>Normal Spermatogenesis</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>
<i>Hypogonadotropic hypogonadism</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Normal</i>
<i>Abnormal Spermatogenesis*</i>	<i>High/Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>	<i>Normal</i>
<i>Complete testicular failure/ Hypergonadotropic hypogonadism</i>	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>Normal/Low</i>	<i>Normal</i>
<i>Prolactin secreting pituitary Tumor</i>	<i>Normal/Low</i>	<i>Normal/Low</i>	<i>Low</i>	<i>High</i>

• *Many men with abnormal spermatogenesis have anormal serum FSH, but amarked elevation of serum FSH is clearly indicative of abnormality in spermatogenesis.*

(Disadur dari Jarow, *et al.*, 2010)

2.5.5.2. Pemeriksaan Khusus Wanita

2.5.5.2.1. Pemeriksaan Dalam

Pemeriksaan dalam dapat memberikaan gambaran umum alat kelamin wanita yaitu tentang liang senggama, kelainan servik uteri, kelainan rahim, kemungkinan kelainan tuba falopii, atau ovarium, pemeriksaan sondase rahim untuk mengetahui kedalaman rahim, kedudukan, arah rahim, dan kelainan alat kelamin (perlekatan dengan sekitarnya karena gerakannya terbatas, terdapat tumor di indung telur, arah servik uteri abnormal sehingga dapat dinasehatkan tehnik hubungan seksual) (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.5.5.2.2. Pemeriksaaan Ovulasi

Pemeriksaan ini digunakan untuk membuktikan adanya ovulasi. Diantaranya adalah pemeriksaan suhu badan basal berupa perubahan bifasik, Mittle schmer yaitu adanya nyeri perut pada pertengahan siklus menstruasi, uji lendir servik, uji sitologi vagina, biopsi endometrium (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.5.5.2.3. Pemeriksaan Tuba Falopii

Tuba Falopii mempunyai peran yang sangat vital/penting pada proses kehamilan sebagai saluran spermatozoa dan ovum, tempat konsepsi, tempat tumbuh serta berkembangnya hasil konsepsi, saluran hasil konsepsi menuju rahim untuk dapat bernidasi. Saluran ini mempunyai ukuran yang sangat kecil jika sedikit saja terjadi gangguan seperti karena infeksi atau desakan pertumbuhan patologis dapat menghalangi fungsinya. Pemeriksaan yang dilakukan diantaranya adalah pertubasi, hidrotubasi, histerosalpingografi (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009).

2.5.5.2.4. Histeroskopi

Pemeriksaan dengan memasukkan alat optik kedalam rahim guna mendapatkan gambaran tentang mulut tuba falopii dari dalam rahim (normal, edema, atau tersumbat), lapisan bagian dalam rahim (lapisan lendir rahim akibat pengaruh hormon, keberadaan polip atau mioma di dalam rahim), dan keterangan lain dalam rahim (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009).

2.5.5.2.5. Laparaskopi

Pemeriksaan dengan jalan memasukkan alat optik dalam rongga abdomen guna mendapatkan keterangan keadaan ovarium (besar dan situasi permukaannya, adanya folikel de graaf, korpus luteum atau korpus albikan, atau bentuk abnormal), keadaan tuba falopii (normal, kelainan anatomi, perlekatan dengan sekitar), keadaan peritonium, rahim dan sekitarnya (endometriosis atau bekas infeksi). Pengambilan cairan peritoneum untuk pemeriksaan sitologi, pengecatan dan pembiakan (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009).

2.5.5.2.6. Ultrasonografi

Ultrasonografi termasuk pemeriksaan yang non invasif tetapi bisa mendapatkan gambaran anatomis bagian dalam yang lebih jelas, mengikuti pertumbuhan folikel de graaf. Pemeriksaan ultrasonografi ini dapat melalui abdominal atau transvaginal (Manuaba, 1999; Speroff & Fritz, 2011).

2.5.5.2.7. Uji Pasca Senggama

Pemeriksaan yang digunakan untuk mengetahui kemampuan spermatozoa dalam menembus lendir servik (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.5.5.2.8. Hormonal

Pemeriksaan hormonal ini diharapkan untuk mengetahui keadaan hipotalamus hipofisis dan ovarium aksis. Jadi hormon-hormon yang diperiksa adalah FSH, LH, Estrogen, Progesteron dan Prolaktin (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

Rencana pemeriksaan pasangan infertil diharapkan tuntas dalam tiga siklus haid atau dalam tiga bulan. Dengan kegiatan seperti tampak pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.6. Rencana pemeriksaan pasangan infertil dalam 3 siklus haid istri

Siklus Haid	Pertama				Kedua				Ketiga			
	7	14	21	28	7	14	21	28	7	14	21	28
Hari Siklus Haid												
Kunjungan ke Dokter	*	*	*	*	*	*			*	*	*	*
Wawancara	*	*			*	*				*	*	*
Analisis Sperma	*				*				*			
Laboratorium Rutin	*											
Periksa Dalam	*											
Nasehat Senggama					*							
Konsultasi Urologi						*						
Suhu Basal Badan	*				*				*			
Uji Lendir servik		*										
Uji Pasca Senggama		*				*						
Sitologi Vagina	*	*	*									
Biopsi Endometrium				*								
Pertubasi						*						
Histerosalpingografi										*		
Laparoskopi/ Histeroskopi											*	

(Disadur dari Wiknjosastro, 2009)

2.6. Penatalaksanaan Pasangan Infertil

2.6.1. Pria

Suami sebaiknya diperiksa lebih dahulu dan dinyatakan sehat jasmani dan rohani, oleh karena kehamilan hanya terjadi bila suami sehat dan berkemampuan menjalankan tugas dengan baik. Bukankah penyebab pada suami sekitar 40% sedangkan sisanya ada pada istri (Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.6.1.1. Penyebab Infertilitas Karena Air Mani

Nasehat terbaik untuk pria pasangan infertil yang hasil analisa air mani abnormal, dengan melakukan senggama terencana pada rentang masa subur istri. Air mani yang abnormal masih dapat diperbaiki kalau disebabkan varikokel, infeksi, sumbatan, hiperprolaktinemia, atau defisiensi gonadotropin (Wiknjosastro, 2009).

2.6.1.2. Penyebab Infertilitas Varikokel

Pria dengan varikokel, motilitas spermatozoanya hampir selalu berkurang. Menurut MacLoad, motilitas sperma yang kurang ditemukan pada 90% pria dengan varikokel sekalipun hormon gonad dan gonadotropinnya normal (Wiknjosastro, 2009). Dubin dan Amelar menyampaikan bahwa hasil varikokelektomi tidak berhubungan dengan ukuran varikokel, motilitas spermatozoa yang kurang disertai adanya varikokel hampir selalu dianjurkan dilakukan dioperasi. Operasi varikokel dapat menyelesaikan masalah kelainan spermatozoa (Manuaba, 1999). Sekitar dua pertiga pria yang menderita varikokel dan dilakukan operasi akan mengalami perbaikan motilitas spermatozoanya (Wiknjosastro, 2009).

2.6.1.3. Penyebab Infertilitas Sumbatan Vas Deferen

Pria yang tersumbat vas deferensnya akan menunjukkan azoospermia, dengan tanda lain berupa besar testikel serta kadar FSH dalam batas normal. Dua tanda terakhir sangat konsisten untuk menilai spermatogenesis yang normal. Hasil operasi vasoepididimostomi belum memuaskan. Walaupun 90% ejakulatnya mengandung spermatozoa,

tetapi angka kehamilannya berkisar 5-30% (Wiknjastro, 2009).

2.6.1.4. Penyebab Infertilitas karena Infeksi

Aspek penting dari pencegahan infertilitas dan kerusakan tuba karena infeksi, bukan terletak pada pola pengobatannya yang poten tetapi lebih penting pada aspek prevensi dan diagnosa dini (Faro, 1993). Infeksi di negara sedang berkembang mempunyai andil sebesar 50-80% terhadap infertilitas. Infeksi pada genitalia pria mempengaruhi fungsi sperma dengan menginduksi autoantibodi atau inisiasi respon dari leukosit (Ahmed, *et al.*, 2010).

Infeksi akut saluran genital bisa menyumbat vas deferens bahkan merusak jaringan testis hingga pria bersangkutan dapat menjadi steril. Akan tetapi, infeksi menahun mungkin hanya kualitas spermatozoanya yang menurun, dan masih dapat diperbaiki dengan pengobatan diharapkan kembali seperti semula. Air mani yang mengandung banyak lekosit, apalagi disertai gejala disuria, nyeri saat ejakulasi, nyeri punggung bawah, patut diduga terdapat infeksi menahun saluran genital. Antibiotika terbaik adalah yang terkumpul dalam jumlah besar pada traktus genitilis, seperti dimetil klortetrasiklin, eritromisin, dan trimetoprim sulfatmetoksazol. Nitrofurantoin jangan dipakai, karena dapat menghambat spermatogenesis (Wiknjastro, 2009).

2.6.1.5. Penyebab Infertilitas Defisiensi Gonadotropin

Pria yang mengalami defisiensi gonadotropin sejak lahir sering mengalami pubertas yang lambat, dan riwayat pengobatan terdahulu biasanya pernah mendapat testosteron. Kalau sebelumnya telah diobati, tanda seks sekundernya akan tampak jelas. Kalau belum mendapat pengobatan, air mani biasanya azoospermia dan volumenya rendah, tubuh jangkung dengan testikel kecil dan mungkin terdapat juga ginekomastia. Pasien ini ada kemungkinan juga mengidap kelainan bawaan lain, seperti anosmia mengacu pada sindroma hipogonadismus-hipogonadotropik (sindroma Kallman). Walaupun pengobatan hanya dengan HCG saja dapat berhasil baik pada beberapa orang, akan tetapi biasanya memerlukan pengobatan kombinasi antara HCG dengan FSH agar dapat merangsang spermatogenesis. Preparat FSH yang

biasa dipakai, yang juga mengandung LH, ialah yang berasal dari urin. Satu ampul mengandung 75 UI FSH dan 75 UI LH. Setiap minggu diperlukan 3 sampai 4 ampul berarti 225-300 UI FSH setiap minggu. Lamanya pengobatan bervariasi tiap individu antara 4 bulan sampai dengan 2 tahun untuk mendapatkan spermatozoa dalam ejakulatnya (Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.6.1.6. Penyebab Infertilitas Hiperprolaktinemia

Hiperprolaktinemia yang terjadi pada pria dapat mengakibatkan impotensi, testis mengecil, dan terkadang galaktorea (Speroff & Fritz, 2011). Analisis air maninya normal atau sedikit berkurang. Berbeda dengan, Segal, *et al.*, dan Saidi, *et al.*, melaporkan terdapat hubungan hiperprolaktinemia dengan oligospermia, dan bila diberi obat dopamin agonis 2-bromo-alfa- ergokriptin dapat memperbaiki spermatogenesisnya (Wiknjosastro, 2009).

2.6.1.7. Penyebab Infertilitas Uji Pasca Senggama Abnormal

Penyebab uji pasca senggama yang abnormal adalah saat pemeriksaan yang tidak tepat, air mani abnormal seperti azoospermia, oligospermia, kelainan morfologi spermatozoa yang tinggi, atau likuefaksi air mani yang lambat. Hasil pemeriksaan uji pasca senggama yang terus menerus abnormal harus menjadi perhatian. Kalau uji penetrasi spermatozoa invitro baik, maka uji pasca senggama abnormal mengacu pada kontak antara air mani dan lendir servik yang kurang, seperti dapat terjadi kelainan alat kelamin pria atau wanita, penetrasi penis yang kurang dalam, atau ejakulasi intra vaginal yang kurang baik. Apabila uji penetrasi spermatozoa invitro abnormal, sedangkan kondisi analisa semennya terdapat normospermia serta sifat fisik kimia lendir servik normal, mungkin sekali disebabkan faktor imunologi (Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

Kremer dan Jager, pada penelitian 52 pasangan infertil dengan uji pasca senggama abnormal serta uji penetrasi spermatozoa invitro abnormal mendapatkan hasil 78% menunjukkan adanya aglutinin spermatozoa di serum dan juga di cairan genital dari suami ataupun istri. Dalam hal terdapatnya antibodi antispermatozoa dalam lendir servik

atau spermatozoa, gerakan progresif spermatozoa dalam ejakulat akan menjadi “gemeteran di tempat” setelah terjadi kontak antara spermatozoa dan lendir servik. Fenomena spermatozoa yang “gemeteran di tempat” disebabkan karena terikatnya spermatozoa kepada benang-benang halus musin dalam lendir servik melalui antibodi antispermatozoa. Pemeriksaan untuk mengetahui adanya antibodi anti spermatozoa disebut uji kontak lendir servik dengan spermatozoa, atau uji Kremer dan Jager. Apabila tidak ditemukan antibodi anti spermatozoa, maka akan timbul keraguan apa kira-kira pengobatannya. Klomifen sitrat, estrogen, cawan servik, dan inseminasi buatan intra uterin dengan air mani suami telah dicoba untuk mengobatinya (Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

2.6.2. Wanita

2.6.2.1. Penyebab Infertilitas karena Gangguan Hormonal

Pengobatan gangguan hormonal sangat bervariasi bergantung dimana letak kelainan hormonnya. Bila gangguan proses ovulasi maka pengobatan diberikan dengan induksi ovulasi atau yang lainnya. Faktor tingginya prolaktin diobati dengan bromokriptin. Gangguan progesteron dapat diobati dengan menambahkan progesteron atau yang sejenisnya (Manuaba, 1999; Speroff & Fritz, 2011).

2.6.2.2. Penyebab Infertilitas karena Gangguan Tuba Falopii

Kelainan tuba falopii oleh infeksi yang mengakibatkan gangguan fungsi dapat diselesaikan dengan rekayasa canggih bedah mikro, bedah laparaskopi atau *assisted fertilization invitro* (Manuaba, 1999; Speroff & Fritz, 2011). Berikut ini adalah agen penyebab infeksi pada saluran reproduksi.

Tabel 2.7. Mikroba utama penyebab STI dan kondisi klinisnya

<i>Agent</i>	<i>Acute disease</i>	<i>Pregnancy associated condition</i>	<i>Chronic conditions</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Urethritis Cervicitis Salpingitis</i>	<i>Prematurity Septic abortion Ophthalmia Postpartum endometritis</i>	<i>Infertility Ectopic pregnancy</i>
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Urethritis Cervicitis Salpingitis</i>	<i>Ophthalmia Pneumia Postpartum endometritis</i>	<i>Infertility Ectopic pregnancy</i>
<i>Treponema pallidum</i>	<i>Primary and secondary syphilis</i>	<i>Spontaneous abortion Stillbirth Congenital syphilis</i>	<i>Neurosyphilis Cardiovascular Syphilis</i>
<i>Haemophilus ducrei</i>	<i>Genital ulcer</i>	<i>None known</i>	<i>? Impotence</i>
<i>HIV</i>	<i>Mononucleosis syndrome</i>	<i>Prematurity Stillbirth Perinatal HIV</i>	<i>AIDS</i>
<i>HPV</i>	<i>Genital warts</i>	<i>Laryngeal papillomatosis</i>	<i>Genital cancer</i>
<i>HSV-2</i>	<i>Genital ulcer</i>	<i>Neonatal HSV Prematurity</i>	<i>? Genital cancer</i>
<i>HBV</i>	<i>Acute hepatitis</i>	<i>Perinatal HBV</i>	<i>Chronic hepatitis Cirrhosis Hepatoma Vasculitis</i>

(Disadur dari Jarow, *et al.*, 2010)

Hasil pengobatan yang dilakukan terhadap kelainan yang terjadi di tuba falopii seperti ditampilkan pada tabel di bawah.

Tabel 2.8. Persentase kehamilan berbagai kondisi tuba dengan terapi laparaskopi

<i>Laparoscopic Treatment of Distal Tubal Pathology</i>	
<i>Lysis of adhesions</i>	<i>50% pregnancy rate</i>
<i>Distal tubal obstruction :</i>	
<i>Mild disease</i>	<i>80% pregnancy rate</i>
<i>Moderate disease</i>	<i>30% pregnancy rate</i>
<i>Severe disease</i>	<i>15% pregnancy rate</i>

(Disadur dari Speroff & Fritz, 2011).

2.6.3. Penyebab Infertilitas Idiopatik

Penyebab infertilitas idiopatik masih sulit dipecahkan secara memuaskan karena berhubungan dengan masalah alergi yang merupakan masalah yang kompleks. Sebagai bukti sering didengar bahwa pasangan tersebut berpisah dengan baik, masing-masing dengan pasangan baru dan ternyata memperoleh kehamilan. Infertilitas idiopatik didiagnosa ketika semua standar pemeriksaan infertilitas hasilnya normal. Diagnosa infertilitas idiopatik dari pasangan infertil bergantung kriteria diagnostik yang digunakan. Minimal diagnosa adalah semen analisis normal, ovulasinya normal, kavitas uterus normal dan tubanya paten bilateral. Ada juga yang menambahkan positif PCT dan dating endometrium sesuai fasenya; sekarang sudah banyak ditinggalkan. Diagnostik laparaskopi kontroversial untuk penetapan endometriosis dalam kasus ini (Ahmed, *et al.*, 2010; Speroff & Fritz, 2011). Faktor yang masih diperkirakan adalah faktor alergi yang menyebabkan pasangan tidak mampu menjadi hamil atau faktor stres karena tidak hamil misalnya dan dikejar makin tuanya umur (Manuaba, 1999; Speroff & Fritz, 2011). Insiden infertilitas idiopatik antara 10-30% dari pasangan infertil (Manuaba, 1999). Insiden infertilitas idiopatik di Algeria sebesar 16,9%. Rata-rata siklus fekundasi dari pasangan infertil idiopatik yang tidak diobati sebesar 2-4%. Atau 80-90% lebih rendah dibanding pasangan subur (20-25%) (Speroff & Fritz, 2011).

Tujuan pengobatan pasangan infertil idiopatik adalah meningkatkan angka siklus fekunditas bulanan sedekat mungkin dengan pasangan subur. Kecenderungan hasil pengobatan terhadap kehamilan menurun tajam sejalan dengan bertambahnya umur dan lama infertilitas. Setelah 3 tahun infertil kemungkinan untuk hamil spontan menurun tajam sekitar 40% dan setelah 5 tahun turun 20% lagi (Speroff & Fritz, 2011). Pengelolaan mutakhir pada pasangan infertil bisa membawa kehamilan pada lebih dari 50% pasangan, walau masih ada sekitar 10-20% pasangan yang etiologinya belum diketahui. Separuhnya lagi harus hidup tanpa mengasuh anak, atau memperoleh anak dengan cara lain, misal dengan inseminasi buatan donor atau adopsi (Wiknjosastro, 2009). Siklus fekunditas menurun setelah terapi dengan gonadotropin / IUI 3 siklus, menunjukkan kemungkinan pasangan infertil yang gagal hamil lebih baik disarankan untuk menjalani ART dibandingkan dengan menambah siklus superovulasi/IUI. Pada pasangan infertil idiopatik IVF merupakan pengobatan yang paling baik (Speroff & Fritz, 2011).

Tabel 2.9. Siklus Fekunditas dengan berbagai modalitas terapi

Modalitas Terapi	Siklus Fekundabilitas
<i>No treatment</i>	1.3-4.1%
<i>IUI</i>	3.8%
<i>Clomiphene</i>	5.6%
<i>Clomiphene & IUI</i>	8.3%
<i>Gonadotropins</i>	7.7%
<i>Gonadotropins & IUI</i>	17.1%
<i>IVF</i>	20.7%

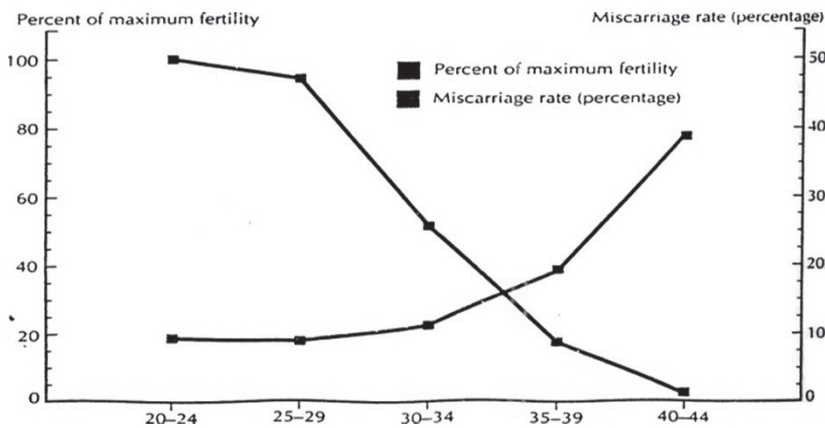
(Disadur dari Speroff & Fritz, 2011).

2.7. Prognosa Infertilitas

Menurut Behrman & Kistner, prognosis untuk mendapatkan kehamilan tergantung umur suami, umur istri, serta lama waktu dihadapkan pada kemungkinan untuk hamil (frekuensi senggama serta lama perkawinan). Fertilitas wanita maksimal dicapai pada umur 24 tahun, selanjutnya menurun perlahan-lahan sampai umur 39 tahun, dan kemudian menurun dengan cepat. Menurut MacLeod, fertilitas pria maksimal dicapai pada 24-25 tahun. Proporsi terjadinya kehamilan dalam waktu kurang dari 6 bulan meningkat dengan frekuensi senggama yang meningkat. Senggama 4 kali seminggu paling berpeluang terjadinya kehamilan; karena kualitas dan jenis motilitas spermatozoa menjadi lebih baik dengan seringnya ejakulasi (Wiknjosastro, 2009).

Jumlah bulan untuk terjadinya kehamilan tanpa kontrasepsi telah dilakukan penelitian di Taiwan dan di Amerika Serikat dengan kesimpulan 25% akan hamil dalam satu bulan pertama, 63% akan hamil dalam 6 bulan, 75% akan hamil dalam 9 bulan, 80% akan hamil dalam 12 bulan, dan 90% akan hamil dalam 18 bulan. Sehingga semakin lama pasangan kawin tanpa hasil, maka semakin turun prognosis kehamilannya (Wiknjosastro, 2009). Umur pasien sangat penting diketahui, karena dengan meningkatnya usia, makin susah untuk mendapatkan anak. Usia 20-24 tahun fertilitas wanita serta pria mencapai 100%. Usia 30-34 tahun, fertilitas wanita menurun menjadi 85%, sedang pria masih 100%. Usia 35-39 tahun fertilitas wanita tinggal 60%, pria masih tetap masih tinggi sekitar 95%. Fertilitas wanita usia 40-44 tahun tersisa 25%, sedangkan pria 85%. Fertilitas wanita usia 50-59 tahun

sudah 0%, namun fertilitas pria tetap tinggi, yaitu 75% sampai 50% (Baziad, 2008). Umur pada wanita sangat erat sekali kaitannya dengan infertilitas. Dengan semakin meningkatnya umur wanita angka kesuburannya menurun demikian juga dengan kehamilannya kemungkinan untuk terjadinya keguguran juga meningkat (Speroff & Fritz, 2011). Hasil penyelidikan Gor, *et al.*, menunjukkan bahwa umur istri bila dibandingkan dengan angka kehamilannya, maka terdapat penurunan yang tetap setelah umur 30 tahun pada infertilitas primer. Pada infertilitas sekunder terdapat penurunan, akan tetapi tidak secepat seperti pada infertilitas primer. Penyelidikan tersebut menyatakan bahwa istri yang baru dihadapkan pada kemungkinan kehamilan kurang dari 3 tahun, prognosinya masih baik. Tetapi kalau sudah dihadapkan lebih dari 5 tahun, prognosinya buruk. Karena itu dianjurkan tidak menunda pemeriksaan serta pengobatan infertilitas lebih dari 3 tahun. Jones & Pourmand juga berkesimpulan yang sama, pasangan yang telah dihadapkan pada kemungkinan kehamilan kurang dari 3 tahun, dapat mengharapkan angka kehamilan sebesar 50%; bila lebih dari 5 tahun menurun jadi 30%. Turner, *et al.*, menyatakan bahwa lama infertilitas sangat mempengaruhi prognosis untuk mendapatkan kehamilan (Wiknjosastro, 2009).



Gambar 2.5. Hubungan antara umur wanita dengan tingkat kesuburan dan kemungkinan kejadian abortus. (Disadur dari Speroff & Fritz, 2011).

Gaya hidup yang berhubungan dengan fertilitas diantaranya adalah berat badan. Wanita yang over weight dengan BMI > 25 (62%), obese dengan BMI

> 30 (33%) dan *underweight* dengan BMI < 17 mempunyai kecenderungan untuk mendapatkan infertilitas berkaitan dengan abnormalitas Hypotalamus GnRH (Speroff & Fritz, 2011). Kesuburan seseorang akan menurun dalam kondisi *overweight* maupun *underweight*. Demikian juga dalam hal pengobatan akan menurunkan kesuksesannya. Berat badan yang ideal nilai BMInya antara 20-25 kg/m² (Baziad, 2008; Anderson, *et al.*, 2010). Studi kohort prospektif menunjukkan bahwa konsumsi asam folat dan vitamin B yang lain menurunkan gangguan infertilitas karena ovulasi (Anderson, *et al.*, 2010).

Merokok mempengaruhi fertilitas dan berpengaruh jelek terhadap kehamilan dari studi metaanalisis (fertilitas, OR = 1,6, 95% CI = 1,34-1,91; kehamilan, OR=0,56, 95% CI = 0,43-0,73; kelahiran hidup per siklus, OR=0,54, 95% CI = 0,30-0,99; abortus spontan, OR=2,65, 95% CI = 1,33-5,30; kehamilan ektopic, OR=15,69, 95% CI = 2,87-85,76) (Anderson, *et al.*, 2010). Studi metanalisis 12 studi menunjukkan prevalensi wanita usia reproduksi merokok sebesar 25%, dan lebih dari 13%nya mengalami infertilitas (Speroff & Fritz, 2011). Perokok berat pria berhubungan dengan penurunan 20-40% vitamin C yang berkontribusi terhadap peningkatan abnormalitas sperma (Ahmed, *et al.*, 2010). Merokok juga berkaitan dengan infertilitas melalui mekanisme percepatan deplesi follikuler, gangguan menstruasi, mutagenesis gamet maupun embrio. Infertilitas primer juga meningkat pada wanita yang mengkonsumsi marijuana (RR=1,7, 95% CI= 1,0-3,0). *Cannabinoids* juga berpengaruh jelek terhadap spermatogenesis (Anderson, *et al.*, 2010). Pemakaian marijuana mengganggu sekresi GnRH dan menekan fungsi reproduksi baik pada wanita maupun pria, penggunaan kokain dapat mempengaruhi spermatogenesis dan juga meningkat resiko gangguan tuba pada wanita (Speroff & Fritz, 2011). Alkohol dapat mempengaruhi kualitas sperma dan impotensi. Pada wanita mempengaruhi keberhasilan ART (Speroff & Fritz, 2011).

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa paparan polusi udara di sekitar berhubungan dengan berat badan lahir rendah, IUGR, prematuritas, kematian neonatus, dan penurunan fertilitas pria. Studi pada hewan coba juga mendukung hasil tersebut termasuk terjadi penurunan fertilitas wanita (Veras, *et al.*, 2010). Polusi lingkungan seperti metil merkuri, pestisida, logam berat, pengelasan, pelarut organik, radiasi, lem rumah tangga

menunjukkan pengaruh jelek terhadap fertilitas dan perkembangan embrio (Anderson, *et al.*, 2010). Partikel material polusi udara berasal dari sumber antropogenik atau natural yang terdiri dari material biologis, senyawa kimia organik, hidrokarbon, aerosol asam dan metal yang menempel pada inti karbon. Semakin kecil ukuran partikelnya semakin besar efeknya terhadap mutagenisitas, sitotoksisitas dan reaktifitas DNA (Veras, *et al.*, 2010).

Zat-zat yang berasal dari pemakaian untuk keperluan lingkungan seperti perchlorethylene, toluene, ethylene oksida menyebabkan terjadinya penurunan fekunditas. Radian heater maupun logam berat juga dapat menurunkan kualitas sperma (Speroff & Fritz, 2011). Pekerja persawahan juga banyak terpengaruh kualitas spermanya karena terpapar dengan insektisida dan pestisida. Sekarang beberapa toksin lingkungan juga mempunyai efek estrogenik yang perlu mendapat perhatian karena akan berpengaruh terhadap fertilitas (Ahmed, *et al.*, 2010). Herbisida, fungisida juga berkaitan dengan penurunan kesuburan wanita dan meningkatkan kejadian abortus (Speroff & Fritz, 2011).

Obat-obatan seperti *cimetidine*, *sprironolactone*, *nitrofurans*, *sulfasalazine*, *erythromycin*, *tetracycline*, dan obat kemoterapi mempunyai efek toksik terhadap gonad; *cephalosporine*, *penicilline*, *quinolone*, dan *trimethoprim sulfamethoxazole* relatif aman jika diperlukan. Efek dari obat-obat tersebut bersifat reversibel kecuali anabolik steroid bersifat permanen dalam jangka panjang (Speroff & Fritz, 2011). Steroid anabolik androgenik juga berpengaruh jelek terhadap fertilitas dengan menekan jumlah dan motilitas sperma serta gangguan ereksi (Anderson, *et al.*, 2010). Pada tabel dibawah merupakan kumpulan obat-obatan yang sangat berpengaruh terhadap kesuburan pria.

Tabel 2.10. Obat-obatan yang berkaitan dengan infertilitas pria

<i>Anti androgens</i>	<i>Spironolactone, cyproteron acetate, cimetidine, flutamide</i>
<i>Androgen supressors</i>	<i>Ketoconazole, leuprolide</i>
<i>Oestrogens and hormones</i>	<i>Oestrogen agonist, growth hormone, anabolic steroids</i>
<i>Cardiovascular agents</i>	<i>Propanolol, methyl dopa, digoxin, calcium channel blockers, reserpine, amiodarone, acetylcholinesterase inhibitors</i>
<i>Gastrointestinal tract</i>	<i>Sulphasalazine</i>

<i>Antineoplastic drugs</i>	<i>Cyclophosphamide, Melphelan, Chlorambusil, nitrosoureas, busulphan, methotrexate</i>
<i>Anti infective agents</i>	<i>Nitrofurantoin, Niridazole, Colchicine</i>
<i>Psychoactive drugs</i>	<i>Tricyclic antidepressants, amphetamines, narcotics, major and minor tranquilizers</i>
<i>Others</i>	<i>Phenytoin</i>
<i>Drugs of abuse</i>	<i>Anabolic steroids, alkohol, marijuana, cocaine, nicotine</i>

(Disadur dari Irvin, 1998).

Stres juga dapat mempengaruhi fertilitas seperti yang dinyatakan dari hasil penelitian di Nigeria 64% wanita pada pasangan infertil mendapatkan perlakuan yang tidak menyenangkan baik secara verbal maupun tindakan dari tetangga, suami, ataupun keluarga suami. Dari hasil penelitian tersebut didapatkan angka tingkat stres yang berbeda secara signifikan dibanding wanita subur dengan menggunakan instrumen GHQ-30 score (5.7 vs 5.1, $p < 0,001$) (Omoaregha, *et al.*, 2011). Gejala depresi dan kecemasan sangat nyata pada pria yang infertil di banding kontrol. Wanita infertil mempunyai resiko 3-4 kali untuk mendapatkan distimia dan 3 kali untuk kecemasan dibanding wanita subur. Baik pria infertil maupun wanita infertil mempunyai tendensi untuk mendapatkan morbiditas psikiatri dibanding normal (Klemetti, *et al.*, 2010). Stres akan menekan fungsi reproduksi wanita termasuk diantaranya terlambat menarch, amenore hipotalamus, disfungsi ovarium dan menopause dini. Sedang pada pria akan mempengaruhi kualitas sperma dan menurunkan fekundabilitas pasangannya (Anderson, *et al.*, 2010).

BAB III

PEMBAHASAN

Definisi Pasangan Infertil menurut kebanyakan penulis merupakan pasangan yang telah menikah, hidup harmonis dan telah berusaha selama satu tahun tanpa menggunakan kontrasepsi tetapi belum hamil (Irvin, 1998; Manuaba, 1999; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011). Tetapi ada penulis yang menunggu sampai dengan 24 bulan (Abdalla, 2011). Untuk kelompok umur istri lebih dari 35 tahun waktu tungguanya hanya 6 bulan saja tidak sampai 12 bulan bahkan 24 bulan karena faktor umur istri sangat besar pengaruhnya terhadap fekunditas (Abdalla, 2011).

Pembagian jenis infertilitas berdasarkan pernah tidaknya kehamilan pasangan wanita sebelumnya dibedakan menjadi dua macam, yaitu infertilitas primer dan infertilitas sekunder (Wiknjosastro, 2009; Jarow, *et al.*, 2010; Kamel, 2010; Abdalla, 2011; Dhont, *et al.*, 2011). Dalam hal ini batasan infertilitasnya tetap mengacu pada kriteria yang tersebut terdahulu.

Angka prevalensi infertilitas seluruh dunia yang menjadi problem kesehatan masyarakat lebih dari 15% (Philippov, *et al.*, 1998), sekitar 10% (Omoaregha, *et al.*, 2011), antara 13-15% (Kamel, 2010), kira-kira 15% (Jarow, *et al.*, 2010). Di Inggris 14% (Wilkes, *et al.*, 2009), sekitar 16,6% (Kamel, 2010). Di Finlandia sebesar 13-17% (Klemetti, *et al.*, 2010). Di Tomsk Siberia 16,7%, dengan infertil primer 3,8% dan infertil sekunder 12,9% (Philippov, *et al.*, 1998). Di Gezira Sudan, infertilitas primer dan sekunder sebesar 79,5% dan 20% (Abdalla, 2011). Di Iran angka prevalensi infertilitasnya sebesar 21-22% sedangkan infertilitas primer menurut *National Health Survey* (NHS) dan *National Infertility Survey* (NIS) sebesar 2,8% dan 3,4% (Kazem & Ali, 2009). Di Sahara Afrika selatan lebih dari 40% (Besley, 1976), kurang lebih 20-30% (Rabiu, *et al.*, 2010). Di Nigeria lebih dari 30% dan 73%-nya adalah infertil primer (Omoaregha, *et al.*, 2011). Di Indonesia 16%, Jawa Timur 19%, Surabaya 21%, Malang 14% dan Mojokerto 20% (SUPAS05 Penduduk Indonesia; SUPAS05 Penduduk Jatim; SUSENAS10 Jawa Timur).

Di Afrika kejadian infertilitas sekunder lebih tinggi dibandingkan infertilitas primer, hal ini disebabkan tingginya kejadian *STD*, intervensi medis yang tidak higienis khususnya saat persalinan dan induksi abortus (Dhont, *et al.*, 2011). Demikian juga kejadian yang berkaitan dengan *STD* di Amerika Serikat (Speroff & Fritz, 2011).

Angka prevalensi infertilitas yang bervariasi antara beberapa penulis, karena sesuai dengan daerah yang dilakukan survey atau penelitian dan juga tergantung dengan sumber datanya. Berdasarkan lokasi penelitian maka faktor-faktor yang berpengaruh diantaranya adalah demografi, sosiokultural, hygiene dan sanitasi, kebebasan seksual. Dan sumber data yang digunakan juga ikut memberikan kontribusi dalam perbedaan tersebut. Hasilnya akan berbeda antara sumber data yang berbasis komunitas dengan sumber data yang berbasis klinik atau rumah sakit.

Dari tabel 2.3 (Besaran Faktor Penyebab Infertilitas) di atas beberapa penulis menyebutkan sumbangan faktor yang berpengaruh terhadap infertilitas pihak pria bervariasi antara 6,4%-57% dan yang terbanyak menyebutkan sekitar 40%. Bertitik tolak dari angka tersebut maka sebaiknya sebelum melakukan eksplorasi dan intervensi pada pihak wanita sebaiknya dilakukan pemeriksaan kepada pihak pria terlebih dahulu, mengingat bila pada pihak pria terdapat kendala maka kemungkinan untuk terjadinya kehamilannya kecil. Disamping juga akan banyak menyita tenaga, waktu dan biaya yang dikeluarkan juga besar. Faktor penyebab yang berasal dari pihak wanita rata-rata penulis menyebutkan bahwa masalah tuba faloopii, peritoneum dan indung telur yang berkontribusi besar. Khususnya masalah tuba faloopii dan peritoneum banyak berkaitan dengan kejadian infeksi panggul dari pihak wanita pasangan infertil. Untuk infertilitas idiopatik beberapa penulis menyebutkan sekitar 8-30%, dengan rata-rata terbanyak ditulis sebesar 10%.

Untuk pemeriksaan pasangan infertil untuk mengurangi besaran biaya sebaiknya menggunakan tahapan-tahapan mulai dari pemeriksaan sederhana terlebih dahulu baru kemudian ke pemeriksaan canggih sesuai dengan kebutuhan. Dan diikuti secara bersamaan dengan pemeriksaan dari pihak pria terlebih dahulu minimal pemeriksaan analisa sperma, sebelum dilanjutkan ke pemeriksaan yang lebih detil. Karena dengan merujuk kepada hasil yang didapat dari pemeriksaan analisa sperma akan banyak diketahui kelainan-kelaianan yang ada pada pihak pria. Disamping dengan adanya

kelainan di pihak pria kemungkinan untuk mendapatkan kehamilan dari pihak istri akan kecil prosentasenya.

Sampai dengan saat ini sudah banyak modalitas pemeriksaan maupun modalitas terapi yang dapat diimplementasikan pada pasangan infertil mulai dari yang sederhana maupun yang sudah canggih. Namun sampai saat ini angka keberhasilan terapi yang diharapkan belum sampai 100%. Seperti yang ditulis oleh Wiknjosastro (2009), “Ilmu Kedokteran masa kini berhasil menolong 50% pasangan infertil untuk memperoleh anak yang diinginkan. Itu berarti separuhnya lagi terpaksa menjalani hidup tanpa mengasuh anak, mengangkat anak, poligini, atau bercerai. Dengan kemajuan teknologi kedokteran, beberapa pasangan infertil telah dimungkinkan memperoleh anak dengan inseminasi buatan donor, bayi tabung, atau menitipkan janin di kandungan wanita lain.”

Prognosis terjadinya kehamilan dipengaruhi oleh banyak faktor diantaranya umur istri, lama perkawinan, frekuensi hubungan badan. Semakin tua umur istri, semakin lama perkawinannya dan semakin jarang hubungan badannya maka akan semakin sulit untuk terjadinya kehamilan (Baziad, 2008; Wiknjosastro, 2009; Speroff & Fritz, 2011).

Perubahan gaya hidup juga besar pengaruhnya terhadap fertilitas. Wanita dengan kegemukan atau terlalu kurus, karena perubahan pola konsumsi, akan berpengaruh terhadap pola siklus ovulasinya (Baziad, 2008; Anderson, *et al.*, 2010; Speroff & Fritz, 2011). Demikian juga dengan merokok, karena akan menurunkan kadar vitamin C sebagai antioksidan di dalam tubuh sehingga terjadi peningkatan abnormalitas sperma (Ahmed, *et al.*, 2010). Dan pada wanita terjadi percepatan depleksi follikuler, gangguan menstruasi, mutagenesis gamet maupun embrio (Speroff & Fritz, 2011). Apalagi kalau menggunakan marijuana maka lebih terdepresi lagi fungsi reproduksinya baik pada wanita maupun pria (Anderson, *et al.*, 2010; Speroff & Fritz, 2011). Alkohol juga dapat berpengaruh terhadap kualitas sperma dan bahkan bisa menyebabkan impotensi, sedangkan pada wanita dapat mempengaruhi keberhasilan ART (Speroff & Fritz, 2011).

Polusi udara di lingkungan sekitar seperti metil merkuri, pestisida, logam berat, pengelasan, pelarut organik, radiasi, lem rumah tangga menunjukkan pengaruh jelek terhadap fertilitas dan perkembangan embrio (Anderson, *et al.*, 2010), sehingga menyebabkan berat badan lahir rendah,

IUGR, prematuritas, kematian neonatus, dan penurunan fertilitas pria serta penurunan fertilitas wanita (pada hewan coba wanita) (Ahmed, *et al.*, 2010; Veras, *et al.*, 2010; Speroff & Fritz, 2011). Semakin kecil ukuran partikel polusi udaranya semakin besar efeknya terhadap mutagenisitas, sitotoksitas dan reaktifitas DNA (Veras, *et al.*, 2010).

Pemakaian obat-obatan seperti pada tabel 2.10 (Obat-obatan yang berkaitan dengan infertilitas pria) baik untuk keperluan terapi penyakit atau karena penyalahgunaan atau karena penggunaan yang salah maka akan berakibat pada penurunan fertilitas pada pihak pria (Irvin, 1998; Anderson, *et al.*, 2010; Speroff & Fritz, 2011). Pemakaian vitamin B atau asam folat akan memperbaiki fertilitas khususnya ovulasinya (Anderson, *et al.*, 2010).

Kondisi psikologi pasangan infertil sangat berpengaruh terhadap keberhasilan penatalaksanaan infertilitasnya. Seperti penelitian yang dilakukan oleh Omoaregha, *et al.*, (2011) di Nigeria dalam tulisannya dinyatakan bahwa 64% wanita pada pasangan infertil angka tingkat stres, dengan menggunakan instrumen GHQ-30 score, didapatkan hasil yang berbeda secara signifikan dibanding wanita subur. Demikian juga dengan Klemetti, *et al.*, (2010) menyampaikan bahwa pria infertil mengalami gejala depresi dan kecemasan sangat nyata; sedangkan wanita infertil risikonya 3-4 kali untuk mendapatkan distimia dan 3 kali untuk kecemasan dibanding wanita subur. Stres ini akan menekan fungsi reproduksi wanita termasuk diantaranya terlambat menarche, amenore hipotalamus, disfungsi ovarium dan menopause dini. Dan pada pria akan mempengaruhi kualitas sperma dan menurunkan fekundabilitas pasangannya (Anderson, *et al.*, 2010).

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

3.1. Kesimpulan

Pasangan Infertil (kurang subur) adalah pasangan yang telah kawin, hidup harmonis, dan telah berusaha selama satu tahun tanpa menggunakan kontrasepsi tetapi belum hamil. Pasangan infertil dibedakan menjadi 2 macam berdasarkan kehamilan terdahulu yaitu infertil primer, bila belum pernah hamil sebelumnya dan infertil sekunder, bila pasangan telah mendapatkan kehamilan sebelumnya.

Angka prevalensi pasangan infertil antara 10-40%. Besaran infertil primer dan sekundernya tergantung kondisi daerahnya sesuai dengan faktor penyebab yang menyertainya.

Faktor penyebab dibedakan antara faktor penyebab pria dan wanita. Faktor penyebab di pihak pria kurang lebih 40%, selebihnya pada faktor wanita.

Infertilitas yang dapat dicegah adalah penyebab yang berasal dari luar khususnya infeksi dengan cara mencegah seks pranikah, penanganan abortus dengan cara aseptis demikian juga penanganan persalinan. Serta menghindari faktor resiko yang ada di sekitar kita.

Pengobatan yang diberikan tergantung penyebab spesifiknya mulai dari medisinal sampai dengan ART.

Prognosis pasangan infertil sangat tergantung pada usia pasangan wanita dan faktor-faktor lain yang mengikuti seperti gaya hidup, kondisi lingkungan, kondisi sosiokultural dan juga pemakaian obat-obat tertentu.

3.2. Saran

Perlunya pengkajian lebih detil tentang faktor-faktor yang berpengaruh sebagai etiologi, patogenesis maupun faktor yang berpengaruh pada prognosis sehingga diharapkan hasil pengobatan yang dilakukan bisa maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdalla, N.M., 2011. 'Epidemiology of Infertility in Gezira Region, Central of Sudan', *Research Journal of Medical Sciences*, 5(1) : 56-60.
- Affandi, B., 2010. 'Kesehatan Reproduksi dan Upaya Kesehatan Maternal di Indonesia, Quo Vadis?', *Orasi Ilmiah PIT XVIII Jakarta*.
- Ahmed, A., Mbibu N.H., Maitama, H.Y. & Kalayi, G.D., 2010. 'Epidemiological and Aetiological Factor of Male Infertility in Northern Nigeria', *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 13(2):205-209.
- Anderson, K., Nisenblat, V. & Norman, R., 2010. Invited Review Life style Factors in People Seeking Infertility Treatment-A Review. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology*, 50: 8-20.
- Baziad, A., 2008. 'Penanganan Infertilitas Pada Wanita', *Endokrinologi Ginekologi*. Edisi ke-2. Media Aesculapius, Jakarta. hal : 225-238.
- Besley, M.A., 1976. 'The Epidemiology of Infertility : a review with particular reference to sub Saharan Africa', *Bull. World Health Organ.*, 54 : 319-341.
- Biro Pusat Statistik, 2005a. 'Penduduk Indonesia', *Hasil Survey Penduduk Antar Sensus 2005*. Jakarta.
- Biro Pusat Statistik, 2005b. 'Penduduk Propinsi Jawa Timur', *Hasil Survey Penduduk Antar Sensus 2005*. Jakarta.
- Biro Pusat Statistik, 2010. 'Propinsi Jawa Timur', *Hasil Survey Sosial Ekonomi Nasional 2010*. Surabaya.
- Dhont, N., *et al.*, 2011. 'The risk factor profile of women with secondary infertility : an unmatched case-control study in Kigali, Rwanda', *BMC Women's Health*, 11:32.
- Faro, S., 1993. 'Infection and Infertility', *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, I : 51-57.
- Irvin, D.S., 1998. 'Epidemiology and Aetiology of Male Infertility', *Human Reproduction*, 13(I) : 33- 44.
- Jarow, J.P., *et al.*, 2010. *The Optimal Evaluation of The Infertile Male : AUA Best Practice Statement*, Revised 2010, American Urological Assosiation

- Educations and Research, Inc., Maryland. p
- Kamel, R.M., 2010. 'Management of The Infertile Couple : an Evidence Based Protocol', *Kamel Reproductive Biology and Endocrinology*, 8:21.
- Kaur S, Prabha V and Sarwal A, 2010. 'Receptor Mediated Agglutination of Human Spermatozoa by Spermagglutinating Factor Isolated From *Staphylococcus aureus*', *THE JOURNAL OF UROLOGY*, 184 : 2586-2590.
- Kaur S, Prabha V, Shukla G and Sarwal A, 2010. 'Interference of Human Spermatozoal Motility by Live *Staphylococcus aureus*', *Am. J. Biomed. Sci.*, 2(1) : 91-97.
- Kazem, M. & Ali, A., 2009. 'An Overview of the Epidemiology of Primary Infertility in Iran', *J Reprod Infertil*, 10(3) : 213-216.
- Klemetti, R., Raitanen, J., Sihvo, S., Saarni, S. & Koponen, P., 2010. 'Infertility, Mental Disorders and Well Being – a Nationwide Survey', *Acta Obstetrica et Gynecologica*, 89: 677-682.
- Manuaba, IBG., 1999. 'Penatalaksanaan Pasangan Mandul', *Memahami Kesehatan Reproduksi Wanita*, Edisi pertama. Arcan, Jakarta. hal : 227-234.
- Manuaba, IBG., 2001. 'Masalah Infertilitas Dan Pemecahannya', *Konsep Obstetri Dan Ginekologi Sosial Indonesia*. EGC, Jakarta. hal : 116-120.
- Omoaregha, J.O., *et al.*, 2011. 'Psychosocial characteristics of female infertility in a tertiary health institution in Nigeria', *Annals of African Medicine*, 10(1):19-24.
- Philippov, O.S., Radionchenko, A.A., Bolotova, V.P., Voronovskaya, N.I. & Potemkina, T.V., 1998. 'Estimation of the prevalence and causes of Infertility in Western Siberia', *World Health Organization, Bulletin of the World Health Organization*, 76 (2) : Proquest pg 183.
- Prabha V, Chaudhary N and Kaur S, 2011. 'Molecular Mimicry Between Spermatozoa and Bacteria', *THE JOURNAL OF UROLOGY*, 186: 2442-2447
- Prabha V, *et al.*, 2009. 'Isolation of a spermatozoal immobilization factor from *Staphylococcus aureus* filtrates', *Can. J. Microbiol.* 55: 874–878.
- Rabiu K.A., Adewunmi, A.A., Akinlusi, F.M. & Akinola, O.I., 2010. 'Female Reproductive Tract Infections : Understandings and Care Seeking Behaviour Among Women of Reproductive Age in Lagos, Nigeria', *BMC*

Women's Health, 10:8.

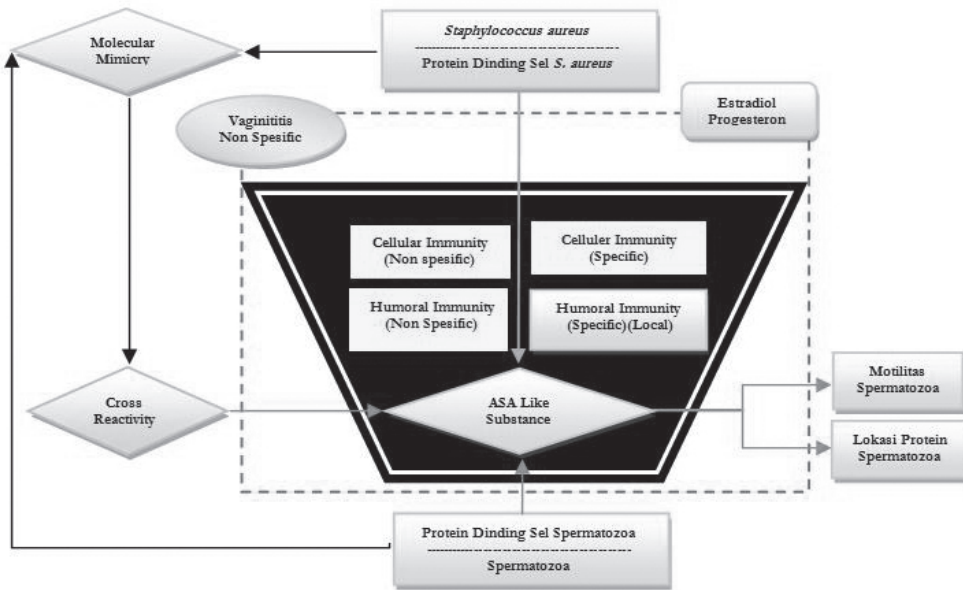
- Ratri, D. R., 2008. 'Identifikasi Protein Adhesin Staphylococcus Isolat Vagina yang Memperantarai Perlekatan pada Spermatozoa'. *Tugas Akhir*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- Rayburn, W.F. & Carey, J.C., 2001. *Obstetrics and Gynecology*. 1996. Chalik, T.M.A (penterjemah), 2001. 'Endokrinologi Reproduksi dan Infertilitas', *Obstetri dan Ginekologi*. Edisi pertama. Widya Medika, Jakarta. hal : 322
- Speroff, L. & Fritz, M.A., 2011. *Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp : 1013-1067, 1135-1173
- Sunihapsari, C., 2002. 'Protein Membran Sel Spermatozoa yang Mengenali Protein Permukaan Staphylococcus'. *Tugas Akhir*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- Veras, M.M., Caldini, E.G., Dolhnikoff, M. & Saldiva, P.H.N., 2010. 'Air pollution and Effect on Reproductive System Functions Globally With Particular Emphasis on The Brazilian Population', *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 13 : 1-15.
- WHO, 2010. *WHO Laboratory Manual for The Examination and Processing of Human Semen*, 5th Edition. Switzerland.
- WHONET, 2012. Laporan Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSSA Malang tahun 2007, 2008, 2009 dan 2010. Diambil pada tanggal 10 Pebruari 2012.
- Wiknjosastro, H (ed.). 2009. 'Infertilitas', *Ilmu Kandungan*, Cetakan ke-7. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta. hal : 496-533.
- Wilkes, S., Chinn, D.J., Murdoch, A. & Rubin, G., 2009. 'Epidemiology and management of infertility : a population based study in UK primary care', *Family Practice*, 26 : 269-274.



Part Two

Vulvovaginitis : Etiopatogenesis dan Tinjauan Imunologi Infeksi

KERANGKA KONSEP



Vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial merupakan penyakit kelamin wanita yang disebabkan oleh polimikrobial dengan dominasi *Lactobacillus spp* yang berkurang. *Staphylococcus spp* merupakan sebagian diantara mikroba yang ikut berperan pada vaginosis bakterial. Khususnya *Staphylococcus aureus* yang paling patogen pada manusia diantara *Staphylococcus spp*.

Pasangan suami istri bila melakukan hubungan badan maka istrinya akan terpapar dengan spermatozoa yang merupakan benda asing. Pada tubuh istri akan terjadi reaksi imunologi karena paparan benda asing dari suaminya yang meliputi reaksi imun bawaan dan reaksi imun adaptif yang berupa reaksi imun seluler maupun reaksi imun humoral. Pada reaksi imun humoral adaptif akan terbentuk antibodi terhadap spermatozoa yang biasa disebut antibodi antisperma / *antisperm antibody* (ASA). Antibodi antispermatozoa selalu akan terbentuk setiap kali terjadi paparan spermatozoa suami pada istri.

Sehingga jumlahnya semakin lama akan semakin banyak. Pada level tertentu maka antibodi antisperma ini akan menghalangi proses fertilisasi dengan adanya reaksi antara antibodi antisperma dengan spermatozoa dan terjadi reaksi aglutinasi sehingga fungsi dari spermatozoa terganggu khususnya motilitasnya. Karena adanya hambatan motilitas spermatozoa tersebut maka pasangan tersebut menjadi infertil. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu penyebab infeksi vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial pada wanita. Dinding sel *Staphylococcus aureus* memiliki kesamaan molekul proteinnya dengan dinding sel spermatozoa yang dikenal sebagai *molecular mimicry*. Sehingga wanita yang menderita vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial yang salah satu penyebabnya adalah *Staphylococcus aureus* dapat memicu timbulnya substrat yang menyerupai antibodi antisperma (*ASA like substance*). Oleh karenanya wanita dengan infeksi vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial akan memperbesar kemungkinan untuk menjadi infertil akibat reaksi silang (*cross reactivity*) yang ditimbulkan oleh adanya kesamaan molekul dinding sel antara spermatozoa dengan *Staphylococcus aureus*.

Vaginitis non spesifik / vaginosis bakterial merupakan penyakit kelamin wanita yang disebabkan oleh polimikrobial dengan dominasi *Lactobacillus spp* yang berkurang. Dengan adanya infeksi pada alat kelamin wanita khususnya di daerah vagina dan servik uteri maka penjamu akan merespon keberadaan bakteri pada daerah tersebut dengan respon imun bawaan maupun respon imun adaptif. Respon imun bawaan meliputi barier epitel, mukus, peptida antimikroba, komplemen dan sel imun seperti netrofil, makrofag dan sel NK. Respon imun adaptif merupakan kelanjutan dari respon imun bawaan melalui APC seperti sel epitel, sel dendrit dan makrofag, serta adanya MHC baik kelas I maupun kelas II. Dengan efektor berupa sel Th1, sel Th2, sel Th17 maupun sel Treg serta sel B atau sel plasma yang memproduksi imunoglobulin / antibodi sirkulasi maupun sekretori. Respon imun yang akan diteliti pada penelitian ini adalah respon imun adaptif humoral lokal yang berupa s-IgA yang disekresikan pada lumen servik uteri terhadap bakteri yang terdeteksi pada infeksi vagina wanita pasangan infertil. Serta dilakukan tes kepekaan antibiotika terhadap bakteri yang terdeteksi pada infeksi vagina wanita pasangan infertil tersebut.

Overview Infertilitas

Pasangan Infertil adalah pasangan yang telah kawin dan hidup harmonis serta telah berusaha selama satu tahun tanpa menggunakan kontrasepsi tetapi belum hamil. Pasangan Infertil dibedakan menjadi 2 macam yaitu infertil primer dan infertil sekunder. Angka prevalensi pasangan infertil di dunia bervariasi antara 10 - 40%. Di Indonesia 17%, Jawa Timur 26%, Surabaya 25% dan Malang 18%. Besaran angka infertil primer dan sekunder tergantung kondisi daerah masing - masing sesuai dengan faktor penyebab yang menyertainya.

Faktor penyebab infertilitas dibedakan menjadi faktor penyebab pria dan wanita. Faktor penyebab dari pihak pria berkontribusi kurang lebih 40 %, selebihnya dari faktor wanita. Kelainan dari pihak pria terbanyak varikokel kemudian kelainan pada analisis spermanya, sedangkan dari pihak istri terbanyak kelainan tuba falopii dan peritoneum. Penyebab idiopatik kurang lebih 10-30%, diduga banyak berkaitan dengan kelainan imunologis dan berkaitan dengan infeksi sebelumnya. Faktor penyebab infertilitas dapat dicegah bila penyebabnya berasal dari luar khususnya infeksi. Pencegahan infeksi dapat dilakukan dengan cara mencegah seks pranikah, penanganan abortus dan persalinan secara aseptis.

Pemeriksaan dan pengobatan pasangan infertil berkembang pesat karena perkembangan teknologi kedokteran. Intervensi yang dilakukan pada pasangan infertil mulai pengobatan medisinal sampai dengan pemakaian teknologi reproduksi berbantu. Prognosisnya sangat bergantung pada usia pasangan wanita dan faktor-faktor lain yang mengikuti seperti gaya hidup, kondisi lingkungan, kondisi sosiokultural dan juga pemakaian obat-obatan tertentu.

Kata Kunci: pasangan infertil, faktor penyebab, idiopatik, infeksi, pemeriksaan, pengobatan, prognosis

Vulvovaginitis : Etiopatogenesis dan Tinjauan Imunologi Infeksi

Muhammad Anas

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah (UMSurabaya) Surabaya

ABSTRAK

Vaginosis bakterial termasuk dalam vulvovaginitis dengan etiologi multi mikroba dan dominasi *Lactobacillus* yang rendah serta *Gardnerella vaginalis* yang keberadaannya selalu muncul. *Staphylococcus aureus* merupakan salah satu mikroba yang ikut berperan terhadap kejadian vaginosis bakterial dengan besaran 4,36% dari 70% kejadian vaginosis bakterial.

Faktor risiko vaginosis bakterial meliputi : umur, tingkat aktifitas seksual, status hormonal, higiene yang jelek, status imunologis, penyakit kulit yang mendasari, kehamilan, penggunaan IUD, pemakaian douche, pakaian yang ketat, pemakaian sabun dan deterjen yang berparfum, spray kewanitaan, obat kontrasepsi, pengobatan pada vagina, antibiotik, STD serta stres.

Patogenesis vaginosis bakterial karena perubahan lingkungan vagina dengan peningkatan keasamannya akibat perubahan komposisi flora normal vagina dan berkurangnya dominasi *Lactobacillus* spp sehingga mikroba patogen tumbuh. Dengan melakukan docking, anchoring, kolonisasi, dan invasi maka terjadilah infeksi.

Respon imun vulvovagina meliputi respon imun bawaan dan respon imun adaptif khususnya respon imun humoral, walaupun juga terdapat respon imun seluler. Pada respon imun bawaan melibatkan epitel mukosa vagina, flora normal, mukus, sitokin, protein antimikroba, DCs, granulosit, makrofag, sel NK. Respon imun adaptif humoral meliputi IgM, IgG dan terutama IgA. Sedangkan respon imun adaptif seluler terdiri dari sel T CD4+ dan sel T CD8+.

Diagnosis vaginosis bakterial meliputi vaginal discharge kelabu,

encer dan homogen, menempel pada mukosa vagina, berbau amis, disertai gelembung di fornix posterior, terdapat peningkatan reflek dinding vagina yang ringan, iritasi vulva, disuri atau dispareni dan whiff test positif.

Kata Kunci: vaginosis bakterial, etiologi, patogenesis, respon imun

Vulvovaginitis : Etiopathogenesis and Immunology Infection Perspective

Muhammad Anas

Medical Faculty of Muhammadiyah University Surabaya (UMSurabaya)
Surabaya

ABSTRACT

Bacterial vaginosis involved in vulvovaginitis is caused by multi microorganism with low domination of *Lactobacillus* and presence of *Gardnerella vaginalis*. Contribution of *Staphylococcus aureus* is 4,36% of 70% of bacterial vaginosis.

Risk factor bacterial vaginosis involve : age, sexual activity, hormonal status, poor higiene, immunological status, underlying skin disease, pregnancy, IUD, douche, tigh cloths, perfume soap and deterjent, women's spray, contraception drug, vaginal therapy, antibiotic, STD and stress.

Pathogenesis of bacterial vaginosis is started by changing of vagina microenvironment with increase pH causes flora normal changing and decreasing domination of *Lactobacillus* spp so increase the growing of pathogen. Infection is accure by docking, anchoring, colonisation, then invasion.

Immune respon of vulvovagina consist of innate immune respon dan adaptive immune respon. Innate immune respon involve vagina mucosal epithelial, normal flora, mucus, cytokine, antimicrobial protein, DCs, granulocyte, macrofage, NK cell. Humoral adaptive immune respon involve IgM, IgG and especially IgA. Whereas cellular adaptive immune respon involve CD4+ T cell and CD8+ T cell.

Diagnosis bacterial vaginosis involve thin grey homogenous vaginal discharge, attach to vagina mucosa, fishy odour, with bubble at posterior

fornix of vagina, slight increase vaginal wall reflex, vulva irritation, dysuria or dyspareunia and positive whiff test.

Key word: bacterial vaginosis, etiology, pathogenesis, immune response

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Vulvovaginitis adalah kondisi ginekologis yang paling sering dijumpai oleh para praktisi pada pelayanan primer pada wanita (Latif, 2012). Keluhan - keluhan mengenai keadaan vagina sering didapatkan di masyarakat dan merupakan salah satu dari alasan yang paling sering mengapa pasien mengunjungi ahli Obstetri - Ginekologi. Meskipun keluhan - keluhan yang berhubungan dengan vagina jarang sampai mengancam nyawa, keluhan - keluhan tersebut dapat merupakan morbiditas yang penting, jika ditinjau dari ketidaknyamanan dan nyeri, dan fungsi seksual serta citra diri (Nyrjesy *et al.*, 2006). Vulvovaginitis merupakan infeksi yang terjadi di vulva dan vagina. Keluhan yang sering muncul adalah keputihan dan ketidaknyamanan di daerah vulva dan vagina atau kedua duanya (Latif, 2012; Gor, 2012). Secara umum ada tiga kesatuan yang termasuk dalam vaginitis yaitu vaginosis bakterial, infeksi trikhomonas dan kandidiasis (Latif, 2012).

Kejadian vulvovaginitis berkaitan erat dengan kejadian *sexual transmitted diseases (STD)*. Peningkatan epidemi *STD* akan berhubungan dengan meningkatnya resiko infertilitas. Prediksi ini dapat diambil dengan adanya kontribusi dari 3 juta kasus baru infeksi *Chlamydia* dan 650 ribu infeksi *Gonorea* di Amerika Serikat setiap tahunnya (Speroff & Fritz, 2011). Kejadian infertilitas sekunder lebih tinggi dibandingkan infertilitas primer, hal ini disebabkan tingginya kejadian *STD*, intervensi medis yang tidak higienis khususnya saat persalinan dan induksi abortus (Dhont, *et al.*, 2011).

Kuman penyebab vulvovaginitis sangat banyak variasinya, *Staphylococcus aureus (S. aureus)* merupakan salah satu penyebabnya. *S. aureus* yang diisolasi dari servik uteri wanita infertil dapat menyebabkan imobilisasi spermatozoa manusia secara *in vitro*. Komponen aktif tersebut berada di ekstraseluler dan berupa protein yang disebut *sperm immobilization factor (SIF)* dengan berat molekul 20 kDa (Prabha, *et al.*, 2009). Prabha, Chaudhary and Kaur (2011)

mengatakan berat molekulnya 57 kDa. Ratri (2008) mendapatkan 37kDa. Sunihapsari (2002) menunjukkan bahwa protein membran spermatozoa tidak dikenali oleh antibodi *Staphylococcus koagulasi negatif* isolat vagina. Kultur sekret vagina yang dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi RSSA Malang selama 4 tahun dari tahun 2007 hingga 2010 didapatkan angka kejadian *Staphylococcus* sebesar 30,5% dengan *S. aureus* sebesar 4,2% dan *Staphylococcus koagulase negatif* sebesar 26,3% (WHONET, 2012).

Pada karya tulis ini akan lebih banyak diuraikan masalah etiologi, patogenesis dan respon imun dari infeksi vulvovagina.

1.2. Permasalahan

Berdasarkan kajian latar belakang di atas maka muncul permasalahan:

1. Bagaimana gambaran etiologi dari vulvovaginitis ?
2. Faktor resiko apa saja yang berpengaruh pada vulvovaginitis ?
3. Bagaimana patogenesis dari vulvovaginitis ?
4. Bagaimana respon imun vulvovagina pada vulvovaginitis ?

1.3. Tujuan

1. Untuk mendapatkan gambaran etiologi dari vulvovaginitis.
2. Untuk mendapatkan gambaran faktor resiko yang berpengaruh pada vulvo vaginitis.
3. Untuk mendapatkan gambaran patogenesis dari vulvovaginitis.
4. Untuk mendapatkan gambaran respon imun vulvovagina pada vulvo vaginitis.

1.4. Manfaat

1. Mengetahui etiologi dari vulvovaginitis.
2. Mengetahui faktor resiko yang berpengaruh pada vulvovaginitis.
3. Mengetahui patogenesis dari vulvovaginitis.
4. Mengetahui respon imun vulvovagina pada vulvovaginitis.

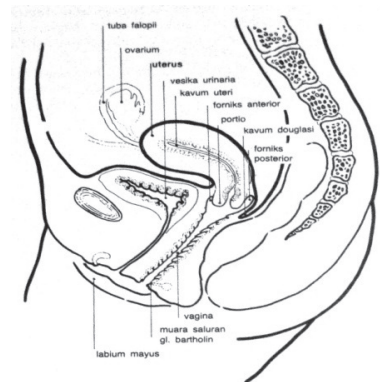
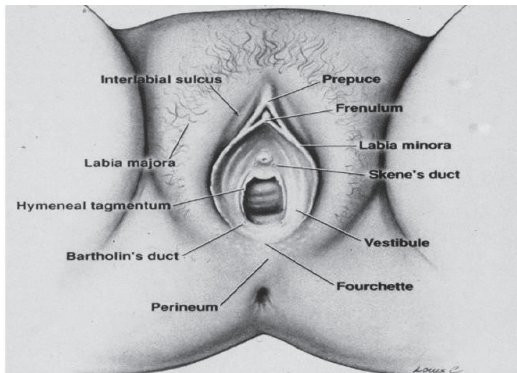
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Vulvovagina

2.1.1. Anatomi Vulvovagina

Vulva membentuk bagian terluar dari organ genitalia wanita. Vulva terdiri dari mons pubis, klitoris, labia mayora, labia minora, meatus uretra, himen dan orificium vagina. Vagina merupakan saluran fibromuscular yang menghubungkan vulva dan bagian interna saluran genitalia seperti serviks uterina, uterus, tuba dan ovarium. Dinding anterior berdekatan dengan vesika urinaria dan dinding posterior berdekatan dengan rektum. Bagian proksimal vagina membentuk cekungan di sekitar penonjolan serviks uterina, membentuk forniks anterior, lateral dan posterior. Mukosa vagina terdiri dari berbagai lipatan yang membentuk kolumna longitudinal dan rugae transversa yang berubah dibawah pengaruh hormon steroid, rangsangan seksual dan persalinan (Moraes and Taketomi, 2000; Ehrstorm, 2007; Wiknjosastro, 2009).



Gambar 2.1. Anatomi Vulvovagina

Disadur dari Ehrstorm, 2007; Wiknjosastro, 2009

Vulva disuplai oleh arteri pudenda interna. Vestibulum vulva disuplai oleh arteri vaginalis. Vagina disuplai oleh berbagai cabang arteri iliaka

interna. Bagian atas vagina disuplai oleh arteri vagina, bagian tengah vagina disuplai oleh arteri rektalis media, dan bagian bawah disuplai oleh arteri pudenda inferior interna dan arteri pudenda inferior eksterna (Ehrstorm, 2007; Wiknjosastro, 2009).

Vulva dan vestibulum mendapat lubrikasi dari glandula vestibular. Kelenjar terbesar adalah kelenjar bartholini yang berlokasi di masing-masing sisi cekungan antara himen dan bagian postero inferior labia minora. Kelenjar skene mengalir dari masing-masing sisi meatus uretra (Ehrstorm, 2007; Wiknjosastro, 2009).

Vestibulum vulva diinervasi oleh nervus pudenda, yang berasal dari akar saraf sakral S2 - S4. Saraf ini mengandung eferen motor somatik, aferen sensoris dan serabut saraf autonom dari pleksus hipogastrik inferior dan rantai ganglion simpatis kaudal. Mukosa vestibular termasuk dalam organ viscera, namun tidak mempunyai inervasi viscera. Karenanya, sensasi sentuhan dan nyeri mirip dengan sensasi yang terjadi di kulit. Genitalia eksterna diinervasi oleh kedua macam saraf, yaitu saraf bermielin maupun tidak bermielin. Labia minora kaya dengan sebagian besar akhiran saraf yang terlibat dalam persepsi sentuhan, tekanan dan nyeri. Akhiran saraf intra epitelial terdapat pada bagian distal vagina, vestibulum dan himen. Namun demikian, inervasi pada vagina masih kontroversial (Ehrstorm, 2007; Wiknjosastro, 2009).

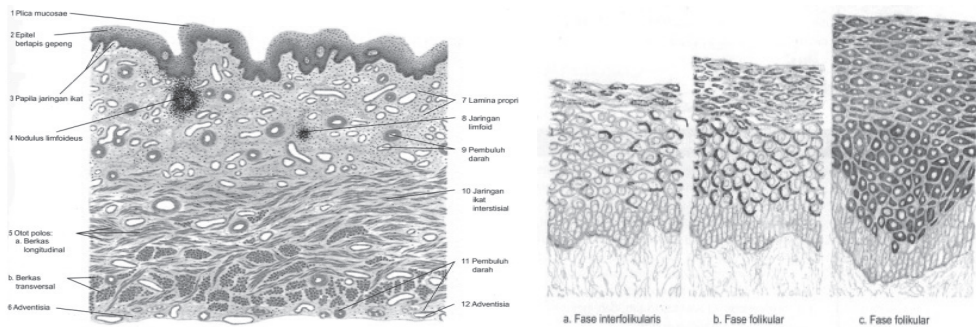
Pembuluh limfe dari serviks uteri ke tiga jurusan utama : 1) dari isthmus melalui parametrium ke kenjar-kelenjar di sekitar vasa iliaka; 2) dari bagian dekat ureter mengikuti pembuluh darah balik ke kelompok glandula iliaka eksterna; dan 3) dari bagian belakang ligamantum sakrouterinum menyebar melalui para metrium ke kelompok glandula hipogastrika dan glandula obturatoria, ada pula yang melalui ligamentum sakrouterinum ke kelompok glandula sakralis lateralis. Sedangkan pembuluh limfe dari vagina 2/3 bagian atas menyalurkan limfe ke glandula obturatoria dan ke kelenjar kelenjar sekitar vasa iliaka; sebagian melalui ligamentum sakrouterinum ke kelompok glandula sakralis lateralis. Bagian bawah vagina menyalurkan limfe ke glandula glandula inguinalis superfisialis dan profunda, dan selanjutnya ke kelompok kelenjar-kelenjar femoral dan iliaka eksterna. Pada vulva, saluran limfe dari klitoris, bagian atas labia minora dan labia mayora menuju ke kelenjar-kelenjar inguinal terus ke kelenjar-kelenjar femoral dan iliaka eksterna. Bagian bawah labia, fossa navicularis dan perineum menyalurkan

limfe ke glandula glandula iunginalis superfisialis dan terus ke glandula-glandula inguinalis profunda (Wiknjosastro, 2009).

2.1.2. Histologi Vulvovagina

Pada wanita yang sedang menstruasi, mukosa vagina membentuk banyak lipatan transversal dan lapisan mukosa yang terdiri dari 20 lapis epitel skuamus berlapis tidak bertanduk (Ehrstrom, 2007; Eroschenko, 2010), sedangkan Anderson (2008) menulis ketebalan lapisannya sampai dengan 45 sel epitel. Lapisan intermediet dan superfisial kaya akan glikogen. Akibat efek estrogen, glikogen akan menumpuk pada sel selama fase folikuler dan mencapai puncak sebelum ovulasi. Sel basal dan parabasal merupakan area yang aktif berproliferasi dengan kemampuan sebagai sel stem. Lapisan basal berbatasan dengan lamina propria yang mengandung jaringan ikat yang kaya akan serat elastis dan banyak pembuluh darah kecil. Lapisan muskularis kaya didominasi oleh otot polos. Jaringan ikat interstisial kaya akan serat elastis fibrokolagen. Jaringan adventisia dibawah mukosa mengandung banyak pembuluh darah, pembuluh limfe, limpo noduli dan serabut syaraf (Ehrstrom, 2007; Anderson, 2008; Eroschenko, 2010).

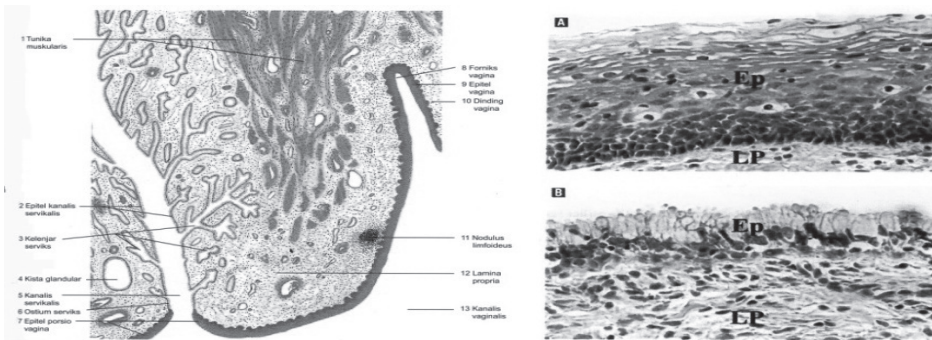
Epitel vagina terdiri dari 3 lapis sel : superficial, intermediet dan basal. Sel-sel ini cukup menyimpan glikogen dibawah pengaruh estrogen. Glikogen ada pada sel yang matur di lapisan luar epitel. Dengan peningkatan estrogen baik dari luar maupun dalam, semua tingkat epitel menebal akibat penyimpanan glikogen. Dengan pengurangan level estrogen, lapisan sel epitel menjadi tipis dan atrofi. (Ehrstrom, 2007; Anderson, 2008; Eroschenko, 2010).



Gambar 2.2. Histologi Epitel Vagina.
Disadur dari Eroschenko, 2010

Serviks adalah bagian bawah uterus. Serviks dalam potongan memanjang tampak endoserviks atau kanalis servikalis, forniks vagina dan dinding vagina. Kanalis servikalis dilapisi oleh epitel kolumnar tinggi penghasil mukus yang berbeda dari epitel uterus yang bersambungan dengannya. Epitel serviks juga dilapisi oleh kelenjar serviks tubular bercabang yang meluas membentuk sudut terhadap kanalis servikalis ke dalam lamina propria. Sebagian kelenjar serviks mungkin tersumbat dan berkembang menjadi kista glandular kecil. Jaringan ikat di lamina propria serviks lebih fibrosa daripada di uterus. Pembuluh darah, saraf dan juga nodulus limfoid mungkin terlihat (Eroschenko, 2010).

Ujung bawah serviks, ostium serviks menonjol ke dalam lumen kanalis vaginalis, epitel silindris kanalis servikalis berubah mendadak menjadi epitel berlapis gepeng tanpa lapisan tanduk untuk melapisi bagian vagina di serviks yaitu porsio vagina dan permukaan luar forniks vagina. Di dasar forniks, epitel serviks vaginalis berubah menjadi epitel vagina di dinding vagina. Otot polos di tunika muskularis memanjang ke dalam serviks tetapi tidak sepadat otot di korpus uterus (Eroschenko, 2010).



Gambar 2.3. Histologi Epitel Ektoservik dan Endoservik
Disadur dari Anderson, 2008 dan Eroschenko, 2010

2.1.3. Fisiologi Vulvovagina

Selama pengaruh estrogen, sekret kelenjar endoservik jernih, mukus dan berair, dengan jumlah yang banyak saat ovulasi, yang dapat memfasilitasi transpor spermatozoa. Dengan pengaruh progesteron saat fase luteal mukusnya menjadi kental dan pekat. Sekresi vagina berupa transudat yang berasal dari epitel vagina berupa protein, polisakarida, asam lemak bebas,

faktor imunologis, besi, laktoferin, musin dan enzim proteolitik. Lingkungan asam dari vagina (pH normal 4) dijaga dengan produksi asam laktat dan hidrogen peroksida dari lactobacili (Ehrstrom, 2007).

Tabel 2.1. pH Vagina sepanjang hidup

<i>Over the Lifespan</i>	pH
<i>Premenarchal girls</i>	7.0
<i>Reproductive aged women with estrogen :</i>	
<i>Lactobacillus predominant</i>	4.0-4.5
<i>Lactobacillus reduced or had intercourse in past 24 hours</i>	4.7-5.0
<i>BV</i>	4.7-5.5
<i>Menses</i>	6.0
<i>Reproductive aged women breastfeeding</i>	6.5-7.0
<i>Postmenopausal and no HRT</i>	6.5-7.0

Disadur dari Hillier, 2008

Mukosa serviks tidak mengalami banyak perubahan selama daur haid. Namun, kelenjar memperlihatkan perubahan fungsional yang berkaitan dengan pengangkutan sperma melalui kanalis servikalis. Selama fase proliferasi daur haid, sekresi dari kelenjar servik sedikit dan encer. Jenis sekresi ini memungkinkan sperma mudah menembus serviks dan masuk ke dalam uterus. Selama fase sekretori (luteal) daur haid dan peningkatan sekresi progesteron dan juga saat kehamilan, sekresi kelenjar serviks berubah dan menjadi lebih kental, membentuk sumbat (*obturatorium cervicale*) di kanalis servikalis. Sumbat mukus adalah tindakan protektif yang menghalangi lewatnya sperma dan mikroorganisme dari vagina ke dalam korpus uterus. Karena itu, kelenjar serviks memiliki fungsi penting dalam membantu pembuahan oosit dan perlindungan individu yang sedang berkembang (Eroschenko, 2010).

2.1.4. Flora Normal Vulvovagina

Lactobacilli, khususnya *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, dan *Lactobacillus iners*, merupakan mikroorganisme dominan pada vagina wanita premenopause. *Lactobacilli* menghasilkan asam laktat dan senyawa-senyawa lainnya, menjaga pH yang rendah pada vagina, sehingga mencegah

pertumbuhan berlebih dari patogen. Sobel, *et al* (cit Falagas *et al.*, 2006) menemukan bahwa *Lactobacilli* merupakan mikroorganisme vagina yang dominan pada 90% dari 20 wanita premenopause sehat dan 96% dari 24 wanita dengan eksaserbasi akut RVVC (*Recurrent Vulvo Vaginal Candidiasis*) (Falagas, *et al.*, 2006).

Pada wanita usia reproduksi, dengan vagina yang sehat terdapat flora bakteri terdiri dari sejumlah besar mikroorganisme, termasuk bakteri aerobik dan bakteri anaerobik baik gram positif maupun gram negatif. *Lactobacillus* dan *Corynebacterium* menonjol dibanding bakteri yang lain seperti : *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Staphylococcus* dan *Peptostreptococcus*. Spesies *Lactobacillus* dijumpai pada konsentrasi yang lebih besar pada wanita hamil dibandingkan wanita tidak hamil. *Lactobacillus* dan *Corynebacterium* memproduksi laktat dan asam asetat dari glikogen yang menjaga kelembaban vagina dengan pH rendah. Flora normal vagina menjaga kelembaban vagina ini dan mencegah bakteri patogen, tapi jika keseimbangan pH vagina berubah maka bakteri patogen akan tumbuh dan menyebabkan penyakit (Brooks, Butel and Morse, 2004).

Tabel 2.2. Perbandingan mikroflora vagina gadis pubertas, wanita hamil dan pasca menopause

Isolate	Percentage of Women with indicated Isolate (Mean concentration)		
	Prepubertal (n=19)	Pregnant (n=132)	Postmenopausal (n=73)
<i>Fakultative Lactobacilli</i>	11 (ND)	92 (10 ⁶⁸)	49 (10 ⁵⁷)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	0	58 (10 ⁶⁴)	27 (10 ⁵³)
<i>Coryneforms</i>	42 (10 ⁵²)	78 (10 ³⁸)	58 (10 ⁴⁹)
<i>Yeast</i>	0	26 (ND)	1 (ND)
<i>Coliforms</i>	32 (10 ⁵³)	16 (10 ³⁷)	41 (10 ⁴⁸)
<i>Anaerobic gram negative rods</i>	89 (10 ⁶⁹)	90 (10 ⁴⁵)	89 (10 ⁴¹)
<i>Prevotella bivia</i>	11 (ND)	61 (10 ⁴³)	33 (10 ³⁸)
<i>Fusobacterium species</i>	26 (10 ⁵⁷)	12 (10 ³¹)	7 (ND)
<i>Peptostreptococcus</i>	89 (10 ⁶⁹)	92 (10 ⁴⁵)	88 (10 ⁴⁵)
<i>Staphylococci</i>	68 (10 ⁵³)	86 (10 ⁴¹)	59 (10 ³¹)
<i>Viridans streptococci</i>	42 (10 ⁶¹)	59 (10 ⁴⁴)	74 (10 ⁴²)

<i>Group B streptococcus</i>	0	16 (10 ⁴²)	23 (10 ⁵⁶)
<i>Enterococcus</i>	32 (ND)	33 (10 ⁵²)	38 (10 ⁴⁴)
<i>Mycoplasma hominis</i>	0	23 (10 ⁴³)	0
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	20 (ND)	82 (10 ⁵⁰)	13 (10 ⁴⁶)
<i>Actinomyces</i>	32 (10 ⁶⁸)	8 (10 ²⁵)	15 (10 ⁵¹)

Data on parentheses are cfu/g; mean concentration calculated for those categories in which five or more subjects were positive

Disadur dari Hillier, 2008

Tabel 2.3. Frekuensi dan konsentrasi mikroorganisme fakultatif pada flora vagina

Organism (s)	Frequency among Women with Indicated Pattern (cfu/ml ³)			
	Normal (n=85)	Intermediate (n=47)	BV (n=39)	P
<i>Lactobacillus species</i>				
Total	96	85	67	< .001
H ₂ O ₂ positive	61	40	5	< .001
<i>Gardnerella vaginalis</i>	46	79	92	< .001
<i>Diphtheroids</i>	72	89	76	.15
<i>Bacillus species</i>	4	4	0	.28
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	9	3	.64
Coagulase negatif	89	81	67	.02
<i>Staphylococci</i>				
<i>Viridans Streptococci</i>	55	66	72	.03
<i>Enterococcus spesies</i>	39	30	15	.003
<i>Group B Streptococci</i>	15	17	21	.20
<i>Escherecia coli</i>	17	15	21	.59
<i>Klebsiella spesies</i>	2	2	5	.40
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	0	3	.52
<i>Mycoplasma hominis</i>	15	38	61	<.001
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	78	91	92	.01
<i>Candida albicans</i>	31	17	21	.41

Disadur dari Hillier, 2008

Flora normal vagina bersifat kompleks dan dinamis. Kondisi flora normal vagina berfluktuasi dan perubahan ini terjadi sepanjang siklus menstruasi,

koitus dan atau penggunaan antibiotik. Tetapi keberadaan *Lactobacillus* sangat berpengaruh dalam menjaga stabilitas flora normal vagina (Hillier, 2008).

2.2. Epidemiologi Vulvovaginitis

Vaginitis merupakan hal yang biasa pada wanita dewasa tapi tidak biasa pada remaja prepubertas. Prevalensi vaginosis bakterial sekitar 40-50% dari kasus vaginitis, vaginal candidiasis 20-25% dan trikomoniasis 15-20%. Pada wanita Amerika Serikat usia reproduktif, vaginosis bakterial merupakan penyebab paling sering. Sekitar 7,4 juta kasus baru vaginosis bakterial terjadi setiap tahun. Data nasional Amerika Serikat menunjukkan menunjukkan bahwa prevalensinya sekitar 29%. Tetapi bervariasi di subpopulasi yang berbeda : 5-25% pada mahasiswa dan 12-61% pada pasien dengan STD. Di Amerika Serikat sekitar 16% wanita hamil didapatkan vaginosis bakterial. Prevalensinya di wanita penghuni penjara dan pekerja seks komersial sebesar 50-60%. Delapan puluh lima persen dari kasus vaginosis bakterial adalah asimtomatik. Lebih dari 1 miliar dollar dihabiskan tiap tahun untuk pengobatan mandiri atau berobat di fasilitas medis (Gor, 2012). Murtiastutik (2008) menulis prevalensi pada wanita yang mengunjungi klinik kandungan 15%, wanita hamil 10-25% dan wanita yang mengunjungi klinik infeksi menular seksual (IMS) 33-37%; prevalensi di Italia 5% dari wanita di antenatal klinik tanpa gejala, 12% di Helsinki, 21% di London, 14% di Jepang, 16% di Thailan dan 17% di Jakarta. Asih (2003) mengatakan jumlah kunjungan penderita baru dengan keluhan keputihan di Poliklinik Kandungan RSUD Dr Sutomo Surabaya tahun 2000 sebesar 17,9%, sedangkan tahun 2001 yang didiagnosa vaginitis 58,15%. Dari data kunjungan Poliklinik Kandungan RSUD Dr Syaiful Anwar Malang tahun 2010-2011 sebesar 6,82% (RSSA Malang, 2012).

Vaginosis bakterial terjadi pada 33% wanita dewasa di Amerika Serikat, yang merepresentasikan 21 juta wanita. Tiap tahun wanita memeriksakan diri karena vaginal discharge sebanyak 10 juta kali. Peningkatan prevalensi dikaitkan dengan kebiasaan merokok, obesitas, bujang, kehamilan terdahulu, dan riwayat keguguran. *Gardnerella vaginalis* dilaporkan terjadi pada hampir 100% dari wanita dengan gejala dan tanda dari vaginosis bakterial dan lebih dari 70% wanita dengan tidak ada gejala dan tanda vaginosis bakterial. *Gardnerella vaginalis* telah diisolasi lebih dari 80% dari uretra pria pasangan

seksual wanita pengidap vaginosis bakterial. Bagaimanapun pengobatan pada pasangan pria tidak direkomendasikan karena tidak mempengaruhi rating dari vaginosis bakterial pada pasangan wanitanya. Insidens dari vaginosis bakterial pada pasien yang mengunjungi klinik obstetri sebesar 10-25% dan mungkin sampai 30-65% pada pasien yang mengunjungi klinik *sexually transmitted disease* (Curran, 2012).

Semua kelompok umur dapat terjangkau kasus ini. Insidens paling tinggi terjadi pada wanita usia muda dengan aktifitas seksualitas yang tinggi. Vaginitis menyerang semua ras. Insidens paling tinggi adalah vaginosis bakterial pada wanita kulit hitam sebesar 23%, paling rendah wanita asia sekitar 6%. Prevalensinya meningkat sesuai peningkatan umur pada wanita non hispanik kulit hitam. Kejadiannya pada wanita kulit putih sebesar 6% dan 16% pada wanita hispanik (Gor, 2012; Curran, 2012). Kolonisasi *Gardnerella vaginalis* lebih dominan pada wanita, sedang pada pria sangat jarang (Curran, 2012).

Staphylococcus aureus merupakan patogen Gram-positif ekstraseluler berkolonisasi di kulit dan mukosa manusia. Sekitar 20% dari populasi berkolonisasi persisten di hidung, sementara yang lain 50% adalah pembawa intermediet. Perbandingan penyakit yang penyebabnya dari isolat dengan isolat karier mengungkapkan bahwa isolat tersebut memiliki struktur populasi yang sama. Oleh karena itu, karier *S. aureus* merupakan faktor risiko penting untuk penyakit invasif dan sekitar 80% infeksi darah berasal dari koloni pada mukosa hidung (Schmaler, 2010).

2.3. Etiologi Vulvovaginitis

Sekitar 90% kasus vaginitis terbagi menjadi tiga penyebab utama : 1) vaginosis bakterial, 2) kandidiasis vagina dan 3) infeksi trikomonas vagina. Penyebab yang paling sering dari vaginitis pada wanita yang simtomatik adalah vaginosis bakterial 40-45%, kandidiasis vagina 20-25% dan trikomoniasis 15-20%; sekitar 7-72% wanita dengan vaginitis belum terdiagnosis (Gor, 2012).

Bakterial vaginosis adalah infeksi polimikrobial yang saling sinergi. Di vagina populasi flora normal predominan dengan *Lactobacilli* ketika jumlahnya berkurang, maka populasi *Gardnerella vaginalis* dan bakteri anaerob lain meningkat (Curran, 2012). Vaginosis bakterial ini disebabkan karena pertumbuhan yang berlebihan dari mikroorganisme seperti *Gardnerella*

vaginalis, *Mobiluncus species*, *Mycoplasma hominis*, dan *peptostreptococcus species* (Gor, 2012).

Gardnerella vaginalis satu-satunya spesies dari genusnya. Semula dikenal sebagai *Haemophilus vaginalis*, kemudian sebagai *Corynebacterium vaginale*. Ia merupakan bakteri *nonmotile*, *nonflagellated*, *nonsporeforming*, *facultative anaerobic* dan *nonencapsulated*. Walaupun *Gardnerella vaginalis* tampak secara mikroskopis sebagai batang gram-variable, biasanya dikategorikan sebagai batang gram-negative (Curran, 2012).

Asih (2003) dari hasil penelitiannya di Poliklinik Kandungan RSUD Dr Sutomo Surabaya mendapatkan peta mikroba pada kasus vaginitis non spesifik seperti pada dua tabel berikut :

Tabel 2.4. Peta mikroba spesimen sekret vagina dari penderita vaginitis non spesifik

Jenis Mikroba	Jumlah isolat positif (%) n=46
<i>Anaerob :</i>	
<i>Gardnerella vaginalis</i>	52,17
<i>Peptostreptococcus sp</i>	13,04
<i>Peptococcus sp</i>	13,04
<i>Lactobacillus acidiphilus</i>	10,87
<i>Bacteriodes fragilis</i>	4,35
<i>Fusobacterium sp</i>	2,17
<i>Aerob :</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,74
<i>Escherichia coli</i>	19,57
<i>Klebsiella sp</i>	13,04
<i>Proteus sp</i>	6,52
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	6,52
<i>Staphylococcus aureus</i>	4,35
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4,35
<i>Streptococcus viridans</i>	2,17
<i>Jamur :</i>	
<i>Candida albicans</i>	8,7

Disadur dari Asih, 2003.

Tabel 2.5. Pola mikroba spesimen sekret vagina dari penderita vaginitis non spesifik.

Jenis Mikroba	Jumlah isolat positif (%) n=46
Deteksi isolat campuran (pada satu spesimen)	
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,7
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	4,35
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Escherichia coli</i>	4,35
<i>Escherichia coli</i> + <i>Lactobacillus acidofilus</i>	4,35
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Escherichia coli</i> + <i>Candida albicans</i>	4,35
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Streptococcus pyogenes</i>	4,35
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Streptococcus viridans</i>	4,35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i>	2,17
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> + <i>Lactobacillus acidofilus</i>	2,17
<i>Staphylococcus coagulase negative</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Lactobacillus acidofilus</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Peptococcus sp</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Escherichia coli</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Escherichia coli</i> + <i>Bacteriodes fragilis</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Escherichia coli</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Bacteriodes fragilis</i> + <i>Peptococcus sp</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i> + <i>Peptococcus sp</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Fusobacterium sp</i>	2,17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Peptococcus sp</i> + <i>Lactobacillus acidofilus</i>	2,17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Peptostreptococcus sp</i> + <i>Lactobacillus acidofilus</i>	2,17
<i>Gardnerella vaginalis</i> + <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Peptococcus sp</i> + <i>Candida albicans</i>	2,17
Penyebab infeksi campuran :	69,57
Deteksi isolat tunggal (pada satu spesimen) :	
<i>Lactobacillus acidofilus</i>	6,52
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,52
<i>Gardnerella vaginalis</i>	4,35
<i>Proteus mirabilis</i>	4,35

<i>Escherichia coli</i>	2,17
<i>Peptostreptococcus sp</i>	2,17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2,17
<i>Staphylococcus coagulase negative</i>	2,17

Penyebab infeksi tunggal : **30,43**

Keterangan : Spesimen sekret vagina diperoleh dari hapusan daerah fornik vagina sebelum penderita dapat pengobatan

Disadur dari Asih, 2003.

2.4. Faktor Resiko Vulvovaginitis

Faktor resiko / predisposisi vulvovaginitis termasuk: umur, tingkat aktifitas seksual, status hormonal, higiene yang jelek, status imunologis, penyakit kulit yang mendasari, kehamilan, penggunaan *IUD (Intra Uterine Device)*, pemakaian douche (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012), pakaian yang ketat, pemakaian sabun dan deterjen yang berparfum, spray kewanitaan, obat kontrasepsi, pengobatan pada vagina, antibiotik, *STD* dan stres (Murtiastutik, 2008; Gor, 2012).

Teori yang menyatakan mengapa faktor resiko ini berkontribusi pada perkembangan vaginosis bakterial adalah karena hal – hal tersebut merusak normal flora vagina. Beberapa kejadian menunjukkan bahwa kontrasepsi hormonal (baik kombinasi maupun hanya progesteron saja) membantu menjaga terjadinya perkembangan vaginosis bakterial (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012).

2.5. Patogenesis Vulvovaginitis

Umur mempengaruhi anatomi dan fisiologi vagina. Anak perempuan prepubertas pH vaginanya lebih alkali dibanding gadis pubertas, remaja dan wanita dewasa. Mukosa vagina adalah epitel kolumnar, kelenjar mukus vagina tidak ada, flora normal vagina sama dengan wanita pasca menopause (seperti, coccus gram positif dan anaerobik gram negatif lebih umum), dan labia tipis dengan himen yang tipis juga. pH vagina setelah menarch dan premenopause yang normal sekitar 3,8-4,2. Pada pH ini pertumbuhan dari organisme patogen biasanya terhambat. Gangguan pH vagina dapat mempengaruhi keseimbangan flora normal vagina, dan menyebabkan pertumbuhan yang pesat dari organisme patogen. Pertumbuhan yang berlebihan dari organisme patogen

tersebut seperti bakteri atau virus dapat menyebabkan gejala vaginitis. Remaja masa puber dan pasca puber serta wanita dewasa mempunyai pH vagina yang lebih asam, mukosa vaginanya *squamous stratified*, kelenjar mukosa vagina, flora normal vagina didominasi *lactobacili*, labia yang tebal dan himen yang hipertropi dan dinding vagina. Hilangnya *lactobacili* vagina merupakan faktor primer pada perubahan menuju vaginosis bakterial. Vaginitis yang berulang dikaitkan dengan kegagalan dalam menjaga keseimbangan mikroflora vagina yang didominasi *lactobacili* (Murtiastutik, 2008; Hillier, Marrazzo and Holmes, 2008; Gor, 2012).

Keseimbangan mikroorganisma yang menjaga flora normal vagina merupakan sesuatu yang kompleks. Organisma yang penting diantaranya adalah *lactobacili*, *corynebacteria* dan jamur (Murtiastutik, 2008; Gor, 2012). Gangguan pada mikroflora vagina berhubungan dengan perubahan integritas lapisan gel musin, jumlah dan tipe sel imun, serta produk imun seperti sitokin dan kemokin (Hillier, 2008). Produksi H₂O₂ oleh *Lactobacillus* sangat berkaitan dengan kolonisasi di vagina dan menunjukkan persetujuan yang rendah terhadap vaginosis bakterial. Jadi H₂O₂ mempunyai peran yang sangat krusial dalam mencegah pertumbuhan patogen yang berlebihan pada traktus reproduksi. Selain H₂O₂, *Laktobacillus* juga memproduksi produk antimikroba lain seperti *calprotectin*, *lysozyme*, *lactoferin*, *secretory leukocyte protease inhibitor*, *human beta defensin* dan *laktasin B* (Hillier, Marrazzo and Holmes, 2008).

Vaginosis bakterial dikenal sebagai vaginitis non spesifik. Dinamakan demikian karena disebabkan oleh bakteri sebagai agen penyebab dari infeksi ini. Banyak studi menunjukkan hubungan antara *Gardnerella vaginalis* dengan bakteri yang lain dalam menyebabkan vaginosis bakterial. Vaginosis bakterial dikenal sebagai infeksi yang disebabkan oleh banyak mikroba yang bersinergi. Mikroba tersebut diantaranya termasuk *Lactobacillus spesies*, *Prevotella* dan bakteri anaerob seperti *Mobiluncus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Veilonella*, dan *Eubacterium spesies*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, dan *Streptococcus viridans* serta *Atopobium vaginae* (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012).

Pada vaginosis bakterial, flora vagina berubah-ubah melalui mekanisme yang diketahui dan tidak diketahui, yang menyebabkan kenaikan pH lokal vagina. Hal ini berasal dari penurunan produksi hidrogen peroksida oleh

Lactobacilli. *Laktobacilli* adalah organisma yang berbentuk batang besar yang membantu mempertahankan keasaman pH vagina yang sehat dan menghambat mikroorganisma anaerobik yang lain melalui pelepasan hidrogen peroksida. Normalnya *Laktobacilli* ditemukan dalam konsentrasi yang tinggi pada vagina yang sehat. Pada vaginosis bakterial, populasi *Laktobacilli* berkurang drastis, sementara populasi dari bakteri anaerob yang lain dan *Gardnerella vaginalis* meningkat (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012).

Pada studi yang dilakukan oleh Fredricks *et al*, *Gardnerella vaginalis* dideteksi dengan PCR (*Polimery Chain Reaction*) pada 96% subjek dengan vaginosis bakterial dan 70% pada kasus dengan tidak ada vaginosis bakterial. Multipel spesies bakteri yang lain ditemukan dengan PCR pada studi ini. Studinya Fredricks mengkonfirmasi sifat dasar dari vaginosis bakterial adalah polimikrobial dan keberadaan *Gardnerella vaginalis* sebagai agen penyebabnya (Curran, 2012).

Genus *Staphylococcus* sekitar memiliki 20 spesies. Tiga spesies yang terpenting secara klinis adalah *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), dan *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*). Meskipun demikian, hanya *S. aureus* dan *S. epidermidis* yang memiliki interaksi secara signifikan dengan manusia (Todar, 2016).

Table 2.6. Karakteristik fenotip penting dari *Staphylococcus aureus*

1	<i>Gram-positive, cluster-forming coccus</i>
2	<i>nonmotile, nonsporeforming facultative anaerobe</i>
3	<i>fermentation of glucose produces mainly lactic acid</i>
4	<i>ferments mannitol (distinguishes from S. epidermidis)</i>
5	<i>catalase positive</i>
6	<i>coagulase positive</i>
7	<i>golden yellow colony on agar</i>
8	<i>normal flora of humans found on nasal passages, skin and mucous membranes</i>
9	<i>pathogen of humans, causes a wide range of suppurative infections, as well as food poisoning and toxic shock syndrome</i>

Disadur dari Todar, 2016

Integritas struktural dan bentuk *S. aureus* dikelola oleh dinding sel, sebuah mesh yang besar menyerupai polimer, yang mengelilingi sel

dan sangat penting untuk kelangsungan hidup. Konstituen utama dari dinding sel peptidoglikan, polimer terbuat dari mucopeptides disintesis sebagai rantai pentapeptide dihubungkan dengan disakarida tersusun dari asam N-acetylmuramic dan N-asetilglukosamin. Lapisan peptidoglikan mengandung molekul yang berbeda termasuk asam (lipo-) teichoic (LTA), dan protein yang terikat secara kovalen dan non-kovalen. Dinding asam teichoic dan asam lipoteichoic terdiri dari polimer dari glycerolphosphate. Dinding asam teichoic yang terikat kovalen dengan peptidoglikan, sedangkan asam lipoteichoic menancap pada leaflet luar membran sitoplasma dengan glikolipid. Protein berkaitan dengan permukaan diangkut melalui membran bakteri dan dimodifikasi lebih lanjut untuk dipasang pada dinding sel atau ditancapkan dalam membran bakteri yang dikenal sebagai lipoprotein (Lpp) (Schmaler, 2010).

Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecules (MSCRAMMs) adalah protein yang menancap di dinding sel disekresikan melalui sistem *Sec*. *MSCRAMMs* terlibat dalam perlekatan *S. aureus* ke sel hospes atau matriks ekstraseluler sebagai langkah pertama terjadinya infeksi (Bartlett and Hulten, 2010). Mekanisme adhesi spesifik bakteri patogen pada sel hospes menggunakan dua tahap proses perlekatan, yaitu ikatan yang longgar (*docking*) atau disebut *reversible attachment* dan ikatan yang lebih kuat (*anchoring*) atau disebut *non reversible permanent attachment*. Adhesi spesifik pada umumnya berupa ikatan *docking* yang diikuti oleh ikatan *anchoring*. Pada beberapa kasus, ikatan *anchoring* mendahului ikatan *docking*. Suatu adhesi disebut sebagai adhesi nonspesifik bila terjadi ikatan *docking* dan tidak diikuti oleh ikatan *anchoring* (Todar, 2016). Pada kasus bakteri yang menular lewat hubungan seksual, jaringan dan spesies tropism juga merupakan penentu, paling tidak pada salah satu bagian, dengan interaksi yang spesifik antara *attachment ligand* dan reseptor dari hospes, dan menggunakan *binding ligand* yang multipel dan reseptor yang spesifik. Banyak bakteri juga menginvasi sel epitel hospes, semisal bakteri ekstraseluler *gonococcus*. Tetapi yang lain ada bakteri hanya menyelip diantara sel selama infeksi sistemik (Lemon and Sparling, 2008).

Staphylococcus aureus umumnya dianggap sebagai patogen ekstraseluler, tetapi dapat diinternalisasi oleh berbagai tipe sel in vitro (misalnya fibroblas, osteoblas, keratinosit dan sel endotel) dan pada sel binatang (sel endotel dan

osteoblas). Proses ini penting dalam penyebaran infeksi sistemik, menghindari dari tekanan antibiotik dan sistem kekebalan hospes. Data percobaan *in vitro* dan hewan model menunjukkan sifat kronis dan berulang pada endokarditis dan osteomielitis, keadaan ini dapat disebabkan oleh bakteri intraseluler. *S. aureus* yang diinternalisasi telah dijelaskan pada infeksi kronis dan berulang pada manusia. Reservoir lokal intraseluler dari *S. aureus* telah dilaporkan pada sel mukosa hidung orang dewasa dengan rhinosinusitis berulang dan jaringan tonsil pada anak-anak dan orang dewasa dengan pharyngitis berulang (Bartlett and Hulten, 2010).

Staphylococcus aureus dapat menyebabkan penyakit yang dimediasi toksin seperti sindrom syok toksik. Selain itu, *S. aureus* dapat menyebabkan infeksi lokal jinak seperti furunkulosis. Jika pertahanan imun lokal bawaan dengan limfosit polimorfonuklear (PMN) tidak cukup, *S. aureus* dapat menyebarluaskan dan akhirnya menyebabkan penyakit organ parah seperti osteomyelitis dan menyebabkan infeksi yang mengancam nyawa seperti endokarditis dan sepsis (Schmaler, 2010).

2.6. Respon Imun Vulvovagina

2.6.1. Respon Imun Non Spesifik

2.6.1.1. Barrier Fisik

Vagina mempunyai mekanisme pertahanan untuk melawan bakteri patogen melalui : imunitas sekret mucosal, siklus menstruasi, sekresi bioaktif reproduksi, pH yang rendah, dan produk dari metabolisme bakteri komensal. Epitel vagina mempunyai sistem chanel interselular yang menyediakan mekanisme migrasi untuk makromolekul, cairan dan sel dari basal lamina vagina ke lumen vagina. Basal lamina vagina mengandung makrofag, sel langerhans, eosinofil, limfosit, sel plasma dan sel mast. Makrofag, sel langerhans dan limfosit migrasi ke dalam intraepithelial (Moraes and Taketomi, 2000; Todar, 2016). Untuk menginfeksi permukaan epitel mukosa, patogen harus mengatasi barrier epitel yang dilindungi oleh lapisan lendir tebal dihuni oleh mikroflora komensal dan sarat dengan sejumlah molekul antimikroba (Anderson, 2008; Todar, 2016).

Lapisan epitel mukosa bukan struktur yang inert. Mereka melepaskan sel-sel permukaan dengan rate yang tinggi, tingkat

pergantian sel epitel tidak diketahui untuk saluran kelamin tetapi pada usus kecil manusia diperkirakan lebih dari 1011 sel/hari. Selanjutnya, sel epitel dapat mendorong lapisan lendir yang melapisinya melalui aksi peristaltik dan silia. Pelepasan sel dan lendir membawa mikroorganisme dan ekskresinya melalui mekanisme pembersihan patogen yang mayor. (Anderson, 2008; Todar, 2016).

Epitel yang melapisi kanal endoserviks adalah kolumnar, daerah ini banyak mengandung kelenjar yang mensekresi musin. Lapisan endometrium rahim adalah epitel kelenjar sangat khusus yang mengalami perubahan struktural dramatis selama siklus menstruasi dan kehamilan. Mukus terdiri dari 2 macam : 1. Mukus yang terkait dengan membran (MUC (Mucin Gene)1,3A, 3B, 4, 11, 12, 13, 15, 16, 17 dan 20) dan 2. Mukus yang disekresikan yang terdiri dari a) bentuk gel besar (MUC2, 3AC, 5B, 6 dan 19), serta b) Mukus kecil yang larut (MUC 7 dan 9) (Anderson, 2008).

Pada traktus genitalia wanita ekspresi *mucins gene (MUC)* seperti tampak pada tabel di bawah, gen penyandi mukus yang berukuran kecil pada kolom *mucins transmembrane*, sedangkan gen penyandi mukus gel yang besar pada kolom *mucins secreted*.

Tabel 2.7. Ekspresi Gen Mucin pada Jaringan Traktus Genitalia Wanita Manusia

	Mucins	
	Transmembrane	Secreted
Female	1, 4	
Vagina / Ectoservix	1, 4	
Endoservix	1, 4, 6	5AC, 5B, 6
Uterus (Endometrium)	1	8
Fallopian tube	1, 4	

Disadur dari Anderson, 2008 dengan modifikasi

2.6.1.2. Respon Imun Seluler Non Spesifik

Sel epitel mengekspresikan berbagai Pattern Recognition Receptors (PRRs) termasuk Toll-like receptor (TLR), nucleotide oligomerization domain (NOD)-like reseptor, dan komplemen

serta reseptor imunoglobulin. Ketika diaktifkan oleh patogen atau produknya, mereka melepaskan kemokin seperti IL-8, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , dan SDF1, yang merekrut sel imun lain ke tempat infeksi, sitokin proinflamasi termasuk IL-1 α dan TNF- α , yang mengaktifkan leukosit, dan mengekspresikan sitokin lain seperti IL-6, IL-15, TGF- β , dan G-CSF yang mempengaruhi diferensiasi sel dan mengatur respon limfosit T dan B. Selain itu, sel epitel mengekspresikan molekul adhesi seperti e-kaderin, ICAM-1, dan LFA-3 yang penting untuk perlekatan leukosit dengan lapisan epitel. Sel epitel mukosa juga mengekspresikan MHC kelas II (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016) dan molekul CD1d, yang menunjukkan kemampuan mereka menyajikan antigen peptida dan glikolipid pada sel imun hospes. Dengan demikian, sel epitel menginisiasi dan mengkoordinasikan respon imun mukosa dengan mengatur sel imun profesional misalnya makrofag dan dendrit (Anderson, 2008).

Sel epitel vagina sendiri permeabel terhadap protein-protein dengan berat molekul bervariasi, hal ini menyiratkan bahwa antigen yang terdapat pada lumen vagina bisa mendapatkan akses ke sel Langerhans, yang pada gilirannya akan menstimulasi limfosit T menyiratkan bahwa residen. Jadi, keberadaan sel T dan *Antigen Presenting Cell* (APC) yang menunjukkan mukosa vagina berperan sebagai jaringan imunokompeten yang mampu mengadakan respon imunitas yang diperantarai imunitas seluler (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016).

Cadherins, molekul adhesi membran lainnya dan sejumlah intercellular desmosom merupakan pengikat yang erat satu sama lain yang terdapat pada epitel lapisan tanduk. Gap junction dapat menyebabkan adanya pertukaran molekul dengan berat molekul rendah (misalnya ion, cAMP (Cyclic Adenosine MonoPhosphate), dan cGMP (Cyclic Guanosine MonoPhosphate)) antara sel-sel yang memungkinkan komunikasi antar sel yang cepat dan fungsi seluler terkoordinasi. Sebagai salah satu bagian dari sel epitel pada saluran kelamin mulai dari bagian anterior ke arah posterior terjadi transisi sel. Transisi epitel terjadi dari skuamosa bertingkat ke epitel kolumnar sederhana yang merupakan satu lapisan sel epitel yang terpolarisasi dengan bagian apikal yang terhubung dengan ketat. Keadaan yang sama

dapat ditemukan pada wanita dimana transisi ini biasanya terjadi pada lubang serviks (Anderson, 2008).

Deteksi infeksi oleh PRRs (Pattern recognition receptors) menginisiasi respon imun bawaan dan respon imun adaptif. Antigen-presenting sel profesional, seperti makrofag, sel dendritik (DC), dan sel B menelan bakteri dan memunculkan antigen bakteri pada major histocompatibility complex (MHC) kelas II ke molekul CD4+ sel T (sinyal 1). DCs diaktifkan oleh PRRs dan menginduksi upregulasi molekul MHC, costimulatory molecule (sinyal 2), dan sitokin (sinyal 3). CD4+ sel T mengaktifkan dan mengatur sel B, sel T CD8+, dan sel inflamasi lainnya (Schmaler, 2010).

Sel Langerhans vagina merupakan sel mirip dendritik dengan MHC kelas II yang mampu berperan dalam presentasi antigen pada submukosa vagina (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016). Sel langerhans berasal dari sumsum tulang berbentuk sel dendrit yang menumpuk pada saat inflamasi. Pada sel Langerhans permukaannya dapat ditemukan reseptor untuk IgG, komplemen C3, dan MHC kelas I dan II (HLA-DR). Sel Langerhans mempresentasikan dengan perantaraan molekul MHC ke sel T- limfosit CD4 atau CD8 untuk menimbulkan respon imun spesifik (Morales and Taketomi, 2000; Todar, 2016).

Epitel mukosa merupakan reservoir terbesar makrofag pada tubuh. Makrofag berumur panjang menetap di jaringan berasal dari monosit darah direkrut ke lamina propria mukosa oleh kemokin endogen pada mukosa yang tidak mengalami peradangan. Makrofag tersebut mengalami penurunan ekspresi PRR seperti TLR4 dan reseptor Fc (Fragment crystallizable), serta ekspresi sitokin proinflamasi pada masa kehidupannya, tetapi kemampuan fagositosis dan bakterisidalnya tetap baik. Populasi makrofag yang berbeda direkrut ke epitel mukosa oleh kemokin inflamasi yang disebabkan oleh produk bakteri selama infeksi dan peradangan. Makrofag dalam kondisi inflamasi ini mengekspresikan banyak PRRs termasuk reseptor Fc, MR, dan TLRs serta setelah teraktivasi mensekresi sitokin seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF- α , yang mengaktifkan sel-sel tetangganya yang bertanggung jawab terhadap respon imun seluler (Anderson, 2008).

Granulosit, berumur pendek, sel darah putih dari sumsum

tulang yang sangat mobil, dengan cepat bermigrasi dari sirkulasi ke jaringan pada saat aktivasi. Mereka bermigrasi ke jaringan yang rusak dan terinfeksi untuk merespon kemokin yang selektif (yaitu IL-8) dan produk pemecahan komplemen (yaitu C5a). Neutrofil manusia mengekspresikan berbagai PRRs yang dapat mengenali organisme patogen, komplemen, reseptor Fc dan reseptor lektin, serta TLR 1-10 kecuali TLR3. Pada tempat infeksi neutrofil : (1) memfagosit patogen dan, menonaktifkan patogen intra seluler dalam endosomes yang asam, (2) melepaskan isi granula yang mengandung antimikroba seperti defensin, lisozim, laktoferin, spesies reaktif oksigen dan nitrogen yang menonaktifkan patogen ekstraseluler, dan (3) mensekresi sitokin serta kemokin yang mengaktifkan dan merekrut sel imun yang lain, seperti IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TGF- β , TNF- α , IFN- γ dan GM-CSF (Anderson, 2008).

Sel NK merupakan sel utama dari sistem kekebalan tubuh bawaan yang memainkan peran penting dalam penolakan host terhadap tumor dan sel yang terinfeksi virus dan bakteri. Sel NK adalah limfosit granular besar yang tidak mengekspresikan reseptor antigen sel T atau sel B tetapi biasanya mengekspresikan penanda permukaan CD 16 (Fc γ RIII) dan CD56. Sel NK membunuh sel target melalui pelepasan proteolitik seperti protease dan granzymes. Perforin membentuk pori di membran plasma sel target kemudian granzymes masuk dan menginduksi apoptosis. Sel NK mengekspresikan reseptor MHC kelas I bila diaktifkan akan menghambat responnya dan melindungi sel autologous sehat. Tipe 1 interferon memainkan peran penting dalam aktivasi sel NK yang dikeluarkan oleh Plasmacytoid dendritic cell (pDC) dan sel lain terhadap infeksi virus. IL-2 dan IFN- γ , diproduksi oleh sel T aktif, dan IL-12, yang diproduksi oleh makrofag dan Myeloid dendritic cell (mDC) juga dapat mengaktifkan sel NK. Sel NK mengekspresikan TLRs dan NOD. Selain itu, sel NK mengekspresikan reseptor Fc yang mengikat bagian Fc antibodi dan memungkinkan sel NK dengan perantara Fab (fraksi antibodi) yang akan menangkap antigen atau mikroba utuh yang ada pada permukaan sel yang diinfeksi. Proses hancurnya mikroba ini dikenal sebagai Antibody Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC). Sel NKT (Natural Killer T) adalah subset sel

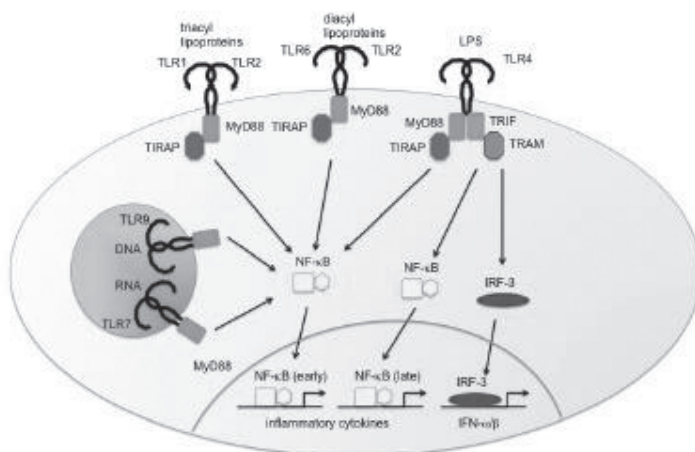
T yang mengekspresikan reseptor sel T dengan sangat terbatas khusus untuk antigen lipid nonpeptide dan glikolipid yang disajikan oleh CD 1d pada permukaan APC (Anderson, 2008).

Sel NK telah terdeteksi di leher rahim manusia dan urethra penis. Khusus sel NK (CD56bright, CD16-) yang banyak ditemukan pada endometrium fase luteal dan desidua selama trimester pertama kehamilan (Anderson, 2008). Sel NK dan fagosit juga merupakan sel efektor non spesifik untuk menghancurkan bakteri intraseluler. Sel NK dapat teraktifasi secara langsung dengan keberadaan bakteri intraseluler di dalam sel hospes atau teraktifasi melalui makrofag yang memproduksi IL12 (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009; Todar, 2016).

Pattern recognition receptors (PRRs) dikodekan secara genetik terdapat pada permukaan sel imun untuk mengenali molekul di permukaan bakteri yang dinamakan dengan pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Di antara PRRs, reseptor signaling termasuk famili reseptor TLR dan famili reseptor NOD mengaktifkan transduksi sinyal. PRRs diekspresikan pada berbagai imunitas sel misalnya sel makrofag, dendritik, B dan sel T tipe tertentu, serta sel-sel non imun seperti fibroblas dan sel epitel. PRRs pada dasarnya melayani tiga fungsi yang berbeda: (i) merasakan the presence of bacteria (kehadiran bakteri), (ii) merangsang respon antimikroba langsung, dan (iii) mendorong pengembangan respon adaptif yang tahan lama (Schmaler, 2010).

Famili TLR terdiri dari 10 macam pada manusia dan 12 reseptor pada tikus. Sementara TLRs tertentu (TLR1, 2, 4, 5, dan 6) diekspresikan pada permukaan sel dan bermigrasi ke phagosomes setelah aktif, yang lain (TLR3, 7, 8, dan 9) ditemukan di kompartemen intraseluler. Pengenalan ligan spesifik menginduksi pembentukan heterodimer seperti yang dilaporkan untuk TLR2 bersama TLR1, atau TLR6 atau homodimers seperti yang dilaporkan untuk TLRs lain. TLRs paling ekstensif dipelajari, TLR2 dan TLR4 ditemukan untuk mengenali struktur lipid mikroba. TLR2 bersama dengan TLR1 atau TLR6 mengikat Lipoprotein (Lpp) dan Lipoteichoic Acid (LTA) dari bakteri. TLR4 terutama bertanggung jawab untuk respon peradangan terhadap lipopolisakarida bakteri (LPS) dari bakteri Gram-negatif. TLR5

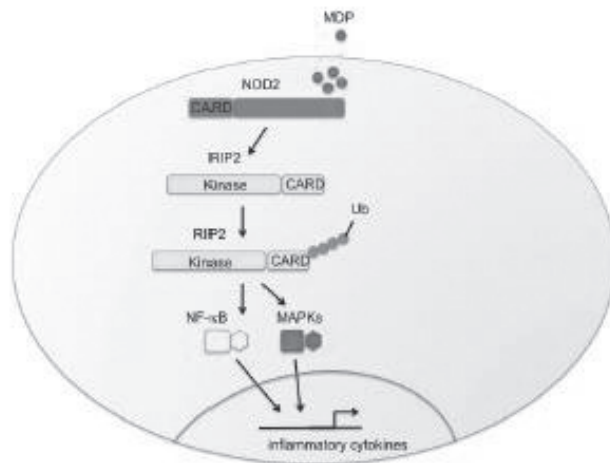
mendeteksi flagellin yang dibutuhkan untuk motilitas bakteri. TLR9 mengenali CpG motif (Cytocine and Guanine) dalam DNA bakteri, sedangkan TLR7 tampaknya bertanggung jawab untuk penginderaan RNA. TLRs menginisiasi sinyal melalui domain sitoplasmik disebut Toll/IL-1 reseptor homology (TIR) domain. Sebagai rievew ekstensif terakhir, signal molekul adaptor juga mengandung domain TIR untuk mengikat ke reseptor, termasuk myeloid differentiation factor 88 (MyD88), TIR domain-containing adapter protein (TIRAP), TIR domain-containing adapter-inducing interferon (TRIF), dan TRIF-related adapter molecule (TRAM). Penggunaan molekul - molekul adaptor bervariasi antara TLRs dan tergantung dari jalur sinyal yang diaktifkan, reseptor adalah MyD88-dependent atau MyD88-independent (Schmaler, 2010).



Gambar 2.4. Models for Toll-like receptor signaling. Toll-like receptors (TLRs) termasuk dalam pengenalan bakteri dan ligand bakteri. Lpp bakteri, semisal, dapat dikenali pada permukaan sel oleh TLR2 dimer yang terbentuk dari TLR1 atau TLR6 melalui TIR-containing adaptor MyD88 dan TIRAP untuk mengaktifkan sel melalui NF-κB dan MAPKs (tidak dimunculkan). TLR4 homodimer mengenali LPS dan mengaktifkan sel melalui MyD88 dan TIRAP via permukaan sel TRAM dan TRIF via endosomal pathway. Perekrutan TRIF dibutuhkan untuk aktivasi IRF3 menghasilkan tipe 1 IFNs dan mengaktifkan NF-κB pada akhirnya. TLR7 dan TLR9 mengenali asam nukleat di endosome. TLR7/9-mediated signaling pathway melalui TRIF dan MyD88 menghasilkan induksi sitokin proinflamasi dan tipe 1 IFNs.

Disadur dari Schmaler, 2010.

NOD-like receptors (NLRs) mengisi ceruk (niche) yang berbeda dari TLRs dengan penginderaan di sitoplasma. NOD reseptor, termasuk NOD1 dan NOD2 adalah sinyal reseptor yang terlibat dalam pengenalan mikroorganisme. NOD1 mengenali fragmen peptidoglikan intraseluler M-TriDAP (L-Ala-D-Glu-meso-asam diaminopimelic) dari bakteri Gram-negatif. NOD2 mendeteksi struktur dalam peptidoglikan dari Gram-negatif dan Gram-positif dinding sel bakteri yang disebut muramyl dipeptida (MDP). Pengikatan ligan oleh NOD1 atau NOD2 mengarah ke homo-oligomerisasi dari protein, yang mengarah ke perekrutan aktivasi caspase dan perekrutan containing adaptor molecules domain (CARD) yang bertanggung jawab untuk signaling. NOD1 dan NOD2 berinteraksi dengan reseptor- interacting protein 2 (RIP-2), yang mengikat inhibitor NF- κ B kinase (IKK) yang mengarah pada aktivasi respon proinflamasi yang dimediasi oleh NF- κ B (Nuclear Factor Kappa B). Selain aktivasi NF- κ B, NOD2 mengaktifkan jalur signal MAPKs (Mitogen-Activated Protein Kinases) melalui p38 dan c-Jun N-terminal kinase (JNK) (Schmaler, 2010).



Gambar 2.6. Pathway of *NOD2* activation. *NOD2* mengaktifkan canonical MDP activation pathway termasuk RIP2 kinase. RIP2 menjadi ubiquitinated (Ub) dan kemudian mengaktifkan *NF- κ B* dan *MAPKs* yang menyebabkan ekspresi gen inflamasi.

Disadur dari Schmaler, 2010.

Struktur permukaan *S. aureus* yang diikat komplemen dan antibodi, terbentuklah opsonisasi. *S. aureus* akan diikat oleh antibodi pada fraksi Fab sedangkan komplemen (C3b) akan terikat pada antibodi Fc sehingga ketiga ikatan ini dikenal sebagai opsonisasi. Hal ini akan memungkinkan proses fagositosis bakteri menjadi maksimal (Schmaler, 2010). Telah ditunjukkan dalam model infeksi yang berbeda bahwa beberapa PRRs terlibat dalam respon hospes terhadap *S. aureus*, termasuk diantaranya adalah scavenger receptor. Kurangnya TLR2 akan meningkatkan kerentanan tikus pada infeksi sistemik dan subkutan. Hal ini ternyata dapat menyebabkan peningkatan jumlah *S. aureus* sebagai penghuni hidung. TLR7 dan TLR9 terlibat dalam pengenalan RNA dan DNA dari *S. aureus* (Schmaler, 2010).

2.6.1.3. Respon Imun Humoral Non Spesifik

Komponen imunitas non spesifik utama terhadap bakteri ekstraseluler adalah komplemen, respon inflamasi dan fagositosis. Fungsi biologis dari komplemen ada empat yaitu : pertama lisisnya bakteri, kedua opsonisasi, ketiga reaksi inflamasi dan keempat adalah clearance (pembersihan kompleks imun). Untuk memenuhi fungsi tersebut maka terdapat tiga jalur yaitu jalur klasik, jalur alternatif dan jalur lektin. Jalur klasik akan terjadi apabila ada pemicunya yaitu keberadaan kompleks imun (ikatan antara antigen/bakteri dengan antibodi). Kompleks imun akan mengaktifkan C1 menjadi C1q, kemudian secara beruntun akan menghasilkan polimerisasi C9. Polimerisasi C9 (yang bentuknya seperti cerobong) yang melekat pada dinding sel bakteri sehingga menyebabkan lisisnya bakteri. Proses ini dikenal sebagai Membrane Attack Complex (MAC). Pada jalur alternatif dipicu oleh persinggungan antara C3 dengan permukaan bakteri dibantu oleh persinggungan antara C3 dengan permukaan bakteri dibantu oleh protein B dan P yang akan terbentuk substansi yang aktif yaitu C3bBb. Reaksi selanjutnya akan menghasilkan produk yang sama dengan jalur klasik yaitu polimerisasi C9. Pemicu dari jalur ketiga yaitu apabila bakteri pada dinding selnya mengandung mannose. Lektin yang ditemukan di peredaran darah akan mengikat mannose dan ikatan ini homolog dengan C1q. Produk akhir dari jalur ini identik dengan kedua jalur yang lain yaitu polimerisasi C9

(Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012).

Pada perjalanan ketiga jalur tersebut akan menghasilkan C3a dan C5a. Kedua fragmen ini dapat berikatan dengan reseptornya yang ditemukan pada sel limfosit yang bergranula (neutrofil, basofil dan eosinofil). Ikatan antara C3a dan C5a dengan reseptornya pada limfosit yang bergranula akan menimbulkan proses degranulasi yang akan terlepasnya mediator inflamasi (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012).

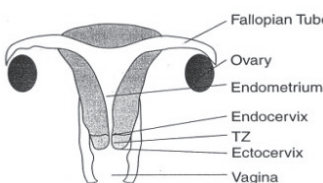
Aktifasi dari ketiga jalur komplemen juga akan menghasilkan substansi biologis yang penting yaitu C3b. Reseptor C3b ditemukan pada dua tempat yaitu di bagian lengan Fc IgG dan dinding sel profesional fagosit misalnya makrofag. Antigen atau mikroba yang terikat oleh Fab IgG dimana bagian lengannya terikat C3b yang dikenal sebagai opsonisasi. Pada dinding sel makrofag selain ditemukan reseptor untuk C3b juga ditemukan juga reseptor untuk IgG fraksi Fc pada bagian ujungnya yang dikenal FcγR1. Keberadaan kedua reseptor pada sel fagosit akan mempermudah engulfment (memakan) opsonin yang kemudian terbentuk fagosom yang akan melakukan fusi dengan lisosom terbentuklah fagolisosom. Bakteri yang ada di dalam fagolisosom akan mengalami lisis (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012).

Fungsi biologis yang lain yang tidak ada hubungannya dengan proses lisisnya bakteri adalah clearance immune complex (pembersihan kompleks imun) untuk mencegah timbulnya penyakit akibat excess immune complex. Ikatan antara antigen, antibodi dan komplemen C3b dengan eritrosit ikut peredaran darah menuju hepar yang merupakan tempat dari penghancuran kompleks imun (Abbas, Lichtman, & Pillai, 2012).

Untuk menginfeksi permukaan epitel mukosa, mereka harus mengatasi barrier epitel yang dilindungi oleh lapisan lendir tebal dihuni oleh mikroflora komensal dan sarat dengan sejumlah molekul antimikroba (Anderson, 2008; Todar, 2016). Sel epitel juga merupakan sumber peptida antimikroba termasuk β -defensin, HD-5 (Human Defensin-5), HD-6, hCAP-18 (human cationic antimicrobial protein-18), dan SLPI (secretory leucocyte protease inhibitor) (Anderson, 2008).

Sel epitel secara aktif berpartisipasi dalam fungsi pertahanan kekebalan bawaan dan adaptif dengan mensekresi sitokin, kemokin,

defensin, dan peptida antimikroba lain, dan melakukan fungsi presentasi antigen melalui MHC kelas II dan jalur CD1d (Anderson, 2008; Todar, 2016). Sel epitel ketika diaktifkan oleh patogen atau produknya, mereka merilis kemokin seperti IL-8, RANTES (Regulated on activation normal T cell expressed and secreted), MIP-1 α (Macrophage Inflammatory Protein-1 α), MIP-1 β , dan SDF1 (Stromal-cell derived factor-1), yang merekrut sel imun lain ke tempat infeksi, sitokin proinflamasi termasuk IL-1 α dan TNF- α , yang mengaktifkan leukosit, dan sitokin lain seperti IL-6, IL-15, TGF- β , dan G-CSF (Granulosit-Colony Stimulating Factor) yang mempengaruhi diferensiasi sel dan mengatur respon limfosit T dan B (Anderson, 2008).

	Fallopian Tube Ovary Endometrium Endocervix TZ	Mucin : Muc1, 4, 5AC, 5B and 6 Cytokines, Chemokines	↑ Columnar epithelium ↓
	Endocervix TZ Ectocervix Vagina	Ectocervix Vagina	Lysozyme, lactoferrin Defensin (HBD-1, HBD-5) SLPI pH < 5.0

Gambar 2.6. Soluble mediators of innate immunity in the human female
 Disadur dari Anderson, 2008

2.6.2. Respon Imun Spesifik Mukosa

2.6.2.1. Respon Imun Seluler Spesifik Mukosa

Limfosit intraepitelial pada submukosa mampu bermigrasi ke arah permukaan epitel atau ke dalam lumen uterus sebagai respon terhadap faktor kemotaktik (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016). Respon adaptif sel T dihasilkan ketika sel T naif menerima sinyal melalui reseptornya, molekul costimulatory, dan reseptor sitokin. Namun, limfosit T dan B mengekspresikan TLR dan PRR lain serta berpartisipasi baik pada respon imun bawaan ataupun respon imun adaptif. Sel T manusia yang bersirkulasi mengekspresikan TLR 1, 2, 3, 5, dan 9. Sel Tregulatory (Treg), populasi sel T khusus yang menjaga toleransi kekebalan tubuh dan membatasi respon efektor untuk mencegah kerusakan jaringan

berlebihan yang dimediasi sistem imun, mengekspresikan TLR 4, 5, dan 8. Sel Tregulatory banyak di mukosa usus yang mendownregulate respon imun untuk flora usus dan juga terdapat dalam jumlah besar pada daerah yang menghubungkan antara ibu dan janin di mana mereka mempromosikan toleransi imunologi untuk jaringan janin selama kehamilan (Anderson, 2008).

Sistem imun vagina terdiri atas sistem imun seluler dan sistem imun humoral. Sistem imun seluler vagina memang tidak mempunyai jaringan limfoid yang terorganisasi seperti *Peyer's patches* pada mukosa usus. Namun, penelitian pada tikus menunjukkan bahwa mukosa vagina tikus memiliki sejumlah besar sel epitelial, sel Langerhans mirip sel dendritik, makrofag dan sel T (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016).

Proteksi utama respons imun spesifik terhadap bakteri intraselular berupa imunitas selular. Imunitas selular terdiri atas 2 tipe reaksi, yaitu sel $CD4^+$ *Th1* (*T helper 1*) yang mengaktifkan makrofag (*DTH*, *Delayed Type Hypersensitivity*) yang memproduksi IFN- γ dan sel $CD8^+$ CTL, yang memacu pembunuhan mikroba serta lisis sel terinfeksi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Makrofag yang diaktifkan sebagai respons terhadap mikroba intraselular dapat pula membentuk granuloma dan menimbulkan kerusakan jaringan seperti yang terjadi pada *DTH* terhadap protein *PPD* (*Purified Protein Derivative*) *M. tuberculosis*. Sel $CD4^+$ dan $CD8^+$ bekerja sama dalam pertahanan terhadap mikroba (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

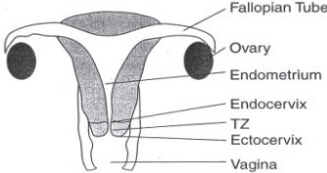
Bakteri intraselular seperti *Listeria monositogenes* dimakan makrofag dan dapat hidup dalam fagosom dan masuk dalam sitoplasma. $CD4^+$ memberikan respons terhadap peptida antigen MHC-II asal bakteri intravesikular, memproduksi IFN- γ yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dalam fagosom. Sel $CD4^+$ naif dapat berdiferensiasi menjadi sel *Th1* yang mengaktifkan fagosit untuk membunuh mikroba yang dimakan dan sel *Th2* (*T helper 2*) yang mencegah aktivasi makrofag (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Sel T $CD8^+$ memberikan respons terhadap molekul MHC kelas I yang mengikat antigen sitosol dan membunuh sel terinfeksi. Perbedaan dalam respons sel T terhadap mikroba intraselular pada berbagai

individu merupakan determinan dalam perkembangan penyakit dan gambaran klinis (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Limfosit T yang ditemukan pada mukosa vagina secara fenotip berbeda dengan yang berada di perifer. Studi pada tikus mendapatkan hasil bahwa meskipun sel T dengan α/β T-cell receptor (TCR+) ada dalam jumlah besar pada mukosa vagina tikus, persentase sel T dengan γ/δ TCR+ lebih besar secara signifikan dibanding pada perifer. Sebagai tambahan, analisis limfosit dari jaringan vagina hanya mendapatkan sedikit sel CD8+, yang mengakibatkan rasio sel CD4/CD8 yang tinggi. Hasil pengamatan ini menyiratkan distribusi yang berbeda atau migrasi limfosit dalam mukosa vagina (Fidel & Sobel, 1996; Todar, 2016).

CD4+ sel T berdiferensiasi menjadi sel yang memproduksi sitokin khusus, yang menentukan mereka sebagai sel T helper 1 (Th1), sel Th2, sel Th17, atau sel T regulator (Treg). Sel Th1 menginduksi secara efektif respon imun selular, melibatkan peningkatan aktivitas antimikroba dari makrofag dan meningkatkan efisiensi dalam melisis mikroorganisme dalam kompartemen intraseluler (Schmaler, 2010).

	Cellular			Humoral	
	T	MΦ	LC	PC	pIgR
 Fallopian Tube	+	+	-	+	+
Ovary	+	+++	-	-	-
Endometrium	++	++	-	+/-	-
Endocervix	++	++	-	++	+
Transformation Zone	+++	+++	++	+++	+++
Ectocervix	++	++	++	++	+/-
Vagina	+	++	++	+	-

T: Sel T, MΦ: Makrofag, LC: Sel Langan, PC: Sel Plasma, pIgR: Reseptor polimer Ig

Gambar 2.7 Mediators of adaptive immunity in the human female.
Disadur dari Anderson, 2008

Hal yang senada ditemukan pada penelitian *in vitro*. Estrogen (estradiol) menghambat presentasi ovalbumin (sebagai antigen) dari sel Langerhans mukosa vagina ke sel limfoid klon. Penambahan progesteron dapat membalikkan efek inhibisi tersebut. Estradiol juga menghambat

macrophage chemotactic protein 1 (MCP-1), yang dapat mempengaruhi akumulasi makrofag dalam vagina (Fidel & Sobel, 1996).

2.6.2.2. Respon Imun Humoral Spesifik Mukosa

Antibodi merupakan komponen imun protektif utama terhadap bakteri ekstraseluler yang berfungsi untuk menyingkirkan mikroba dan menetralkan toksinnya melalui berbagai mekanisme. *Th2* memproduksi sitokin yang merangsang respon sel B, aktivasi makrofag dan inflamasi (Schmaler, 2010). Komplikasi lambat respon imun humoral dapat berupa penyakit yang ditimbulkan antibodi. Contohnya infeksi *Streptococcus* di tenggorok atau kulit yang menimbulkan manifestasi penyakit beberapa minggu – bulan setelah infeksi terkontrol. Demam rheuma merupakan sekuele infeksi faring oleh beberapa *Streptococcus β hemolyticus*. Antibodi yang diproduksi terhadap protein dinding bakteri (protein M) dapat bereaksi silang dengan protein sarkolema dan miosin miokard yang dapat diendapkan di jantung dan akhirnya menimbulkan inflamasi (karditis) (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009).

Keberadaan imunitas humoral pada vagina ditunjukkan dengan keberhasilan dalam mengisolasi dan mengidentifikasi antibodi dalam bilasan vagina. Meskipun mukosa vagina tikus, uterus manusia dan tikus, serta endoserviks manusia mengandung sedikit sel B atau sel plasma dan jumlah komponen sekretoris sistem imun humoral yang minimal, tampaknya imunoglobulin pada bilasan vagina berasal dari sumber di luar mukosa vagina. Hal ini dibuktikan oleh adanya IgG antitoksin tetanus pada bilasan vagina manusia yang sesungguhnya berasal dari serum. Oleh karena itu, dipostulasikan bahwa imunoglobulin mencapai lumen melalui difusi atau mekanisme transpor bergantung reseptor *Fc*. Kelas imunoglobulin utama yang ada dalam traktus genitalis wanita adalah IgA dan IgG (Fidel & Sobel, 1996). Sedangkan IgG dan IgM yang merupakan hasil dari limfosit dan sel plasma pada basal lamina yang migrasi ke lumen vagina akan meningkatkan imun respon mukosa (Moraes and Taketomi, 2000).

Menonjolnya IgA dalam cairan eksternal dijelaskan di antaranya oleh lebih banyaknya limfosit B yang berada dalam jaringan mukosa. perbandingan kadar IgG : IgA dalam serum adalah 4 : 1 atau 5 :

1. Perbandingan kandungan antibodi ini merupakan perbedaan mendasar antara serum dengan cairan eksternal. Sekresi IgA secara selektif didahului oleh adanya struktur khas dari immunoglobulin tersebut, sehingga dapat diikat oleh adanya reseptor Ig pada dasar sel epitel. Struktur IgA seperti juga immunoglobulin lain, memiliki 4 rantai polipeptida dalam setiap bentuk monomernya. Pada ujung rantai α terdapat kepanjangan peptida yang mengandung residu asam amino sistein, sehingga memungkinkan pembentukan polimer (*pIgA*) dengan ikatan sulfida. Pembentukan *pIgA* dalam plasmasit tersebut sangat menentukan berhasilnya pengikatan dengan reseptor Ig pada membran sel epitel. Reseptor Ig tersebut dinamakan *secretory component (SC)*. Pembentukan *pIgA* dalam sitoplasma dimulai dengan pembentukan IgA monomer, kemudian digandengkan dengan komponen penghubung yang dinamakan rantai J dengan BM 15.000. Transportasi antibodi IgA tersebut memerlukan bantuan molekul reseptor Ig yang terdapat pada membran sel bagian dasar sel epitel. Reseptor Ig ini mengikat molekul dimer IgA yang diikuti oleh endositosis sehingga terbentuk gelembung-gelembung dalam sel epitel yang bergerak ke arah puncak sel. Pada saat membran gelembung menyentuh membran sel terjadilah eksositosis yang diikuti dengan pelepasan molekul-molekul dimer IgA beserta molekul reseptor Ig, dengan bantuan aktivitas enzim. Antibodi dimer IgA dengan rantai penghubung (rantai J) beserta reseptor Ig membentuk antibodi yang dinamakan *sIgA (secretory IgA)*. *sIgA* mempunyai bentuk yang khas, yang dapat menjelaskan keberadaannya pada permukaan mukosa. Baik dalam bentuk *pIgA* maupun *sIgA* yang memiliki SC merupakan molekul yang tahan terhadap pengaruh enzim proteolitik. *sIgA* yang telah ditransfer dalam lumen akan mengikat bakteri sehingga dapat mengurangi mobilitasnya dengan akibat mencegah pembentukan koloni pada permukaan epitel mukosa. Fungsi *sIgA* tidaklah absolut untuk pertahanan, karena pada individu yang mengalami defisiensi IgA, ternyata dapat tetap sehat. Tetapi sebaliknya kenyataan lain menunjukkan bahwa mereka yang mengalami defisiensi IgA ada yang mudah mengalami infeksi usus, atopi, penyakit otoimun, dan mudahnya absorpsi alergen makanan (Murtiastutik, 2008; Subowo, 2009).

Hormon estrogen dan progesteron juga berperan dalam imunitas vagina. Secara umum, dapat dikatakan bahwa kadar hormon estrogen berbanding terbalik dengan imunitas vagina, yaitu semakin tinggi kadar estrogen, imunitas vagina akan semakin menurun. Misalnya, penelitian pada model binatang menunjukkan bahwa sekresi IgG dan IgA ke dalam cairan vagina berkurang pada kondisi estrogen yang tinggi. Sebaliknya, pada saat kadar hormon estrogen rendah didapatkan konsentrasi tinggi sel-sel imunokompeten pada vagina dan serviks (Fidel & Sobel, 1996).

2.7. Gejala dan Tanda Vulvovaginitis

Gejala dari vaginosis bakterial yang paling umum adalah 1) bau dari vagina yang khas khususnya dikenali sehabis aktifitas seksual. Alkalinisasi oleh semen menyebabkan pelepasan amines yang tercium amis, 2) peningkatan *vaginal discharge* ringan sampai sedang, 3) iritasi vulva, 4) disuri atau dispareni (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012; Latif, 2012).

Tanda fisik berupa : 1) vaginal discharge kelabu, encer dan homogen, menempel pada mukosa vagina, biasanya tidak ada penumpukan pada fornix posterior karena menepel pada mukosa, dan mungkin tampak gelembung pada cairan keputihannya; 2) peningkatan reflek dinding vagina yang ringan, yang menandakan penampakan yang sangat basah dan sangat minimal penampakan inflamasi; 3) labia, introitus serviks, dan *cervical discharge* tampak normal; 4) bila terdapat servicitis mesti dilakukan *workup* untuk infeksi yang bersamaan dengan *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, atau *herpes simplex virus* (Murtiastutik, 2008; Curran, 2012).

2.8. Diagnosa Vulvovaginitis

Diagnosis vulvovaginitis didasarkan pada adanya gejala dan tanda yang mendukung serta pemeriksaan laboratorium penunjang yang dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Table 2.8. Differential Diagnosis of the Vaginitis

Clinical Elements		Bacterial vaginosis	Trichomoniasis	Vaginal Candidiasis
Symptoms¹	Vaginal odor	+	+/-	-
	Vaginal discharge	Thin, gray, homogenous	Green-yellow	White, curdlike
	Vulvar irritation	+/-	+	+
	Dyspareunia	-	+	-
Signs¹	Vulvar erythema	-	+/-	+/-
	Bubbles in vaginal fluid	+	+/-	-
	Strawberry cervix	-	+/-	-
Microscopy¹			Saline wet mount	
	Clue cells	+	-	-
	Motile protozoa	-	+	-
			KOH test	
	Pseudohyphae	-	-	+
	Whiff test	+	+/-	-
	pH	>4.5	>4.5	< 4.5
Culture²	Microorganism	<i>Bacteriodes spp.</i> , <i>G. vaginalis</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Peptostreptococcus</i>	<i>T. vaginalis</i>	<i>Candida albicans</i> , <i>Candida spp</i>

Disadur dari Murtiastutik, 2008¹; Curran, 2012².

2.9. Prognosis

Secara keseluruhan prognosis vuvovaginitis adalah baik dalam arti bahwa semua vaginitis dapat diobati (Murtiastutik, 2008). Tetapi infeksi vagina yang berulang dapat menyebabkan iritasi kronis, ekskoriasi dan jaringan parut. Semua akibat tersebut dapat menyebabkan disfungsi seksual, stres emosional maupun stres psikososial (Gor, 2012). Walaupun pengobatan vaginosis bakterial belum didokumentasikan untuk mencegah *HIV*. Vaginosis bakterial dan *sexually transmitted infection*, termasuk trikomoniasis, merupakan faktor resiko untuk terkena *HIV*. Infeksi vagina yang menahun dapat memfasilitasi penyebaran bermacam-macam *STD*, termasuk *HIV* (Gor, 2012). Vaginosis bakterial yang tidak diterapi bisa menyebabkan komplikasi (seperti infeksi luka vagina) setelah operasi di daerah vagina, endometritis dan *PID (Pelvic Inflammatory Disease)*. Pada kehamilan, trikomoniasis dan vaginosis bakterial

dikaitkan dengan peningkatan resiko hasil kehamilan yang jelek seperti partus prematurus, ketuban pecah prematur, berat lahir rendah dan endometritis pasca persalinan (Murtiastutik, 2008; Gor, 2012).

BAB III

PEMBAHASAN

Vulvovaginitis merupakan penyakit pada alat kelamin wanita. Kelainan ini menghinggapi sebagian besar wanita. Khususnya bakterial vaginosis atau vaginitis non spesifik prevalensinya di Amerika Serikat sebesar 40-50% (Gor, 2012), Murtiastutik (2008) menulis prevalensi pada wanita yang mengunjungi klinik kandungan 15%, wanita hamil 10-25% dan wanita yang mengunjungi klinik infeksi menular seksual (IMS) 33-37%; prevalensi di Italia 5% dari wanita di antenatal klinik tanpa gejala, 12% di Helsinki, 21% di London, 14% di Jepang, 16% di Thailan dan 17% di Jakarta. Di RSUD Dr Sutomo prevalensinya sebesar 58,15% (Asih, 2003) sedangkan di RSUD Dr Syaiful Anwar sebesar 6,82% (RSSA Malang, 2012). Hal ini dapat terjadi karena perbedaan kriteria diagnosis, kekeliruan pada pencatatan dan pelaporan atau perbedaan hal-hal lain seperti tingkat aktifitas seksual, status hormonal, higiene sanitasi, status imunologis, penyakit kulit yang mendasari, kehamilan, penggunaan IUD, pemakaian douche, pakaian yang ketat, pemakaian sabun dan deterjen yang berparfum, spray kewanitaan, obat kontrasepsi, pengobatan pada vagina, antibiotik, *STD* serta stres.

Struktur anatomi, histologi maupun fisiologi alat kelamin wanita selalu berubah dan berkembang sesuai dengan umur kehidupan yang terus berjalan. Vagina yang semula epitelnya tipis perlahan berkembang menjadi semakin tebal dan berlipat. Perkembangan ini senada dengan perkembangan endokrinologi pada wanita tersebut. Sehingga kondisinya akan berbeda-beda pada saat lahir, anak-anak, pubertas, dewasa, reproduksi, dan menopause. Pada saat masa dewasa dan reproduksi dengan pengaruh hormon estrogen progesteron, epitel mukosa vagina juga berubah ubah kadar glikogennya.

Flora normal vagina juga ikut berubah kondisinya pada perkembangan umur wanita. Pada saat menjelang lahir kondisi flora normal vagina adalah steril, begitu melewati jalan lahir ibunya pada saat persalinan maka mulailah keberadaan flora normal vagina. Keberadaan flora normal vagina yang

khususnya *Lactobacillus* yang merupakan komponen mikroba terbesar jumlahnya sangat berperan dalam perlindungan vagina terhadap infeksi. Ketersediaan glikogen pada epitel mukosa vagina ikut berkontribusi terhadap pertahanan tersebut, dengan adanya *Lactobacillus* akan dirubah menjadi asam laktat dan H_2O_2 untuk membunuh mikroba patogen.

Kuman penyebab pada bakterial vaginosis atau vaginitis non spesifik merupakan multi mikroba hampir 70% kasus. Hanya saja mikroba yang hampir selalu muncul adalah *Gardnerella vaginalis*, mikroba yang lain melengkapi mikroba yang sudah ada. Infeksi dengan mikroba tunggal sekitar 30% (Asih, 2003). Penulis yang lain mendapatkan *Mobiluncus species*, *mycoplasma hominis* (Gor, 2012). *Staphylococcus aureus* sebagai mikroba penyebab vaginosis bakterial kemungkinannya sebesar 4,35% dan penyebab vaginosis bakterial multi mikroba 4,36% dari 70% (Asih, 2003). Hal ini cukup berarti untuk menyebabkan infeksi lebih lanjut karena *Staphylococcus aureus* merupakan spesies yang memang terkategori patogen dan bukan komensal pada manusia.

Staphylococcus aureus untuk bisa menyebabkan infeksi pada saluran reproduksi wanita maka harus dapat melakukan adhesi secara spesifik. Proses perikatannya melalui 2 tahap yaitu *docking* (dengan ikatan longgar dan sementara) dan selanjutnya *anchoring* (dengan ikatan yang kuat dan menetap). Untuk itu diperlukan molekul atau komponen permukaan mikroba yang dapat mengenali matriks adhesi (*MSCRAMMs*) dari hospes. Proses berikutnya kolonisasi, invasi dan infeksi.

Keberadaan *Staphylococcus aureus* pada saluran reproduksi wanita yang sebagai mikroba patogen menyebabkan hospes melakukan reaksi untuk melindungi diri dengan melakukan respon imunologis. Baik respon imun bawaan maupun yang adaptif. Pada respon imun bawaan begitu *Staphylococcus aureus* masuk vagina maka ia sudah dihadapkan dengan epitel mukosa vagina, epitel serviks, serta flora normal vagina; kesemuanya diikuti dengan produk yang disekresikannya. Komplemen, sel imun nonspesifik-seperti granulosit, makrofag dan sel NK, serta produknya- juga ikut berperan pada respon imun awal. Bila terjadi kegagalan pada proses pertahanan awal ini maka *Staphylococcus aureus* akan dihadapkan dengan pertahanan lini kedua yaitu imunitas adaptif yang berhubungan sel B maupun sel T. Sel B karena *Staphylococcus aureus* merupakan mikroba patogen ekstraseluler sehingga diperlukan keberadaan

imunoglobulin baik IgM, IgG maupun IgA serta sel *Th1*, *Th2* dan *Th17*. Akan tetapi *Staphylococcus aureus* bisa melakukan penghindaran terhadap sel efektor dengan cara bersembunyi di dalam sel hospes (proses internalisasi) maka diperlukan juga keberadaan sel T sitotoksik.

Status hormonal wanita juga berpengaruh terhadap tingkat imunitas wanita. Sebagaimana yang sudah dimaklumi bahwa kadar hormon estrogen menjelang ovulasi meningkat jumlahnya. Peningkatan jumlah hormon estrogen ini akan menurunkan tingkat imunitas wanita sehingga efektor sistem imun - khususnya imunoglobulin G dan imunoglobulin A - akan menurunkan ekspresinya sehingga memudahkan sel spermatozoa untuk melalui barrier yang ada dalam hal ini adalah lendir servik. Hal yang sebaliknya juga berlaku untuk hormon progesteron.

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

4.1. Kesimpulan

1. Etiologi bakterial vaginosis adalah multi mikroba dengan *Gardnerella vaginalis* yang hampir selalu muncul. *Staphylococcus aureus* berperan sebesar 4,36% dari 70%.
2. Faktor resiko bakterial vaginosis meliputi : umur, tingkat aktifitas seksual, status hormonal, higiene yang jelek, status imunologis, penyakit kulit yang mendasari, kehamilan, penggunaan IUD, pemakaian douche, pakaian yang ketat, pemakaian sabun dan deterjen yang berparfum, spray kewanitaan, obat kontrasepsi, pengobatan pada vagina, antibiotik, STD serta stres.
3. Patogenesis bakterial vaginosis melibatkan perubahan lingkungan vagina dengan akibat flora normal vagina berubah komposisinya sehingga mikroba patogen tumbuh. Dengan melakukan docking, anchoring, proliferasi, dan invasi maka terjadilah infeksi.
4. Respon imun vulvovagina meliputi respon imun bawaan dan juga respon imun adaptif khususnya respon imun humoral, walaupun terdapat respon imun seluler juga. Pada respon imun bawaan melibatkan epitel mukosa vagina, flora normal, mukus, sitokin, protein antimikroba, sel dendritik, granulosit, makrofag, dan sel NK. Respon imun adaptif humoral meliputi IgM, IgG dan terutama IgA. Sedangkan respon imun adaptif seluler terdiri dari sel T CD4+ dan CD8+.

4.2. Saran

Agar dapat diketahui lebih detil mekanisme patogenesis infeksi bakterial vaginosis yang melibatkan *Staphylococcus aureus* maka perlu ada kajian lebih lanjut mengenai faktor – faktor virulensi dari mikroba tersebut

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., and Pillai, S., 2012. 'Innate Immunity'. *Cellular and Molecular Immunology*. 7rd Ed. International Edition. Elsevier. United States.
- Anderson, D.J., 2008. 'Genitourinary Immune Defense'. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th Ed. McGraw Hill. United States. p. 271- 319.
- Asih, U.L., 2003. 'Perbandingan angka kesembuhan antara amoksisilin, larutan asam laktat 1% dan amoksisilin-larutan asam laktat 1% pada pengobatan vaginitis non spesifik'. *Laporan Penelitian*. Unair.
- Baratawidjaja, K.G., dan Rengganis, I., 2009. 'Imunologi Infeksi'. *Imunologi Dasar*, Edisi ke-8 Cetakan ke-2. Balai Penerbit FKUI, Jakarta. hal : 399-450.
- Bartlett, A.H, and Hulten, K.G., 2010. 'Staphylococcus aureus Pathogenesis Secretion Systems, Adhesins, and Invasins'. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 860-861)
- Bieber, E.J., Sanfilippo, J.S. and Horowitz, I.R., 2006. *Clinical Gynecology*, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia. p. : 249-258.
- Brooks, G.F, Butel, J.S., and Morse, S.A., 2004. 'Jawets, Melniks, & Adelberg's Medical Microbiology'. *Flora Normal Vagina*. 23th Ed. EGC. Jakarta. p 201-202.
- Curran, D., 2012. Bakterial vaginosis. [http://emedicine.medscape.com / article/254342- overview](http://emedicine.medscape.com/article/254342-overview) Diakses tanggal 12 Pebruari 2012.
- Dhont, N., *et al.*, 2011. 'The risk factor profile of women with secondary infertility : an unmatched case-control study in Kigali, Rwanda', *BMC Women's Health*, 11:32.
- Ehrstorm, S., 2007. 'Aspects on Chronic Stress and Glucose Metabolism in Women with Recurrent Vulvovaginal Candidiasis and in Women with Localized Provoked Vulvodynia'. *Thesis*. Karolinska Institutet.
- Eroschenko, V.P., 2010. 'diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations', 11th Ed., Pendit, B.U. (penterjemah), 2008. *Atlas Histologi*

- diFiore dengan korelasi Fungsional*. EGC, Jakarta. hal : 483-491.
- Falagas, M.E., Betsi, G.I. and Athanasiou, S., 2006. 'Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis : A Riview'. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. (58) : 266-272.
- Fidel, P.L. and Sobel, J.D., 1996. 'Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis'. *Clin. Microbiol. Rev.*, 9 : (3) : 335-348.
- Gor, H.B., 2012. *Vaginitis*. <http://emedicine.medscape.com/article/257141-overview> Diakses tanggal 12 Pebruari 2012.
- Hillier, S., Mrazek, J. And Holmes, K.K., 2008. 'Bacterial Vaginosis'. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th Ed. McGraw Hill. United States. p. 737- 768.
- Hillier, S.L., 2008. 'Normal Genital Flora'. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th Ed. McGraw Hill. United States. p. 289- 307.
- Latif, O.M.S., 2012. Vulvovaginitis. <http://emedicine.medscape.com/article/270872-overview#showall> Diakses tanggal 12 Pebruari 2012.
- Lemon, S.M. and Sparling, P.F., 2008. 'Pathogenesis of Sexually Transmitted Viral and Bacterial Infections'. *Sexually Transmitted Diseases*. 4th Ed. McGraw Hill. United States. p. 309- 319.
- Moraes, P.S.A. and Taketomi, E.A., 2000. 'Allergic vulvovaginitis'. *Annals of Allergy, Asthma, & Immunology*, 2000 (85): 253-267.
- Murtiastutik, D., 2008. *Buku Ajar Infeksi Menular Seksual*, Cetakan -2. Airlangga University Press, Surabaya. hal : 18-28, 45-89.
- Prabha V, Chaudhary N and Kaur S, 2011. 'Molecular Mimicry Between Spermatozoa and Bacteria', *THE JOURNAL OF UROLOGY*, 186: 2442-2447
- Prabha V, *et al.*, 2009. 'Isolation of a spermatozoal immobilization factor from *Staphylococcus aureus* filtrates', *Can. J. Microbiol.* 55: 874–878.
- Ratri, D. R., 2008. 'Identifikasi Protein Adhesin Staphylococcus Isolat Vagina yang Memperantarai Perlekatan pada Spermatozoa'. *Tugas Akhir*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- RSSA Malang, 2012. *Data Rekam Medis Evapor 2012*. Malang.
- Schmaler, M., 2010. 'Staphylococcus aureus lipoproteins-TLR2-mediated activation of innate and adaptive immunity'. *Inauguraldissertation*. Universitat Basel.
- Speroff, L. & Fritz, M.A., 2011. *Clinical Gynecology Endocrinology and*

Infertility, 7th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. pp : 1013-1067, 1135-1173

- Subowo, 2009. 'Respon Imun Pada Permukaan Tubuh'. *Imunobiologi*. Edisi 2. CV Sagung Seto. p. 329-342.
- Sunihapsari, C., 2002. 'Protein Membran Sel Spermatozoa yang Mengenali Protein Permukaan Staphylococcus'. *Tugas Akhir*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
- Todar, K., 2016. *Todar's Online Textbook of Bacteriology*. <http://textbookofbacteriology.net/pathogenesis8.html> diakses tgl 21 Maret 2016
- WHONET, 2012. Laporan Laboratorium Mikrobiologi Klinik RSSA Malang tahun 2007, 2008, 2009 dan 2010. Diambil pada tanggal 10 Pebruari 2012.
- Wiknjosastro, H (ed.). 2009. *Ilmu Kandungan*, Cetakan ke-7. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta. hal : 496-533.

Profil Penulis



Muhammad Anas, putra kedua dari tujuh bersaudara dari Abah H. Mu;asan (alm) dan Ibu Hj. Siti Fatimah, lahir di Dusun Jatisari Desa Jatirenggo Kecamatan Glagah Kabupaten Lamongan pada hari Ahad tanggal 05 Maret 1967. Pendidikan Sekolah Dasar ditempuh di Desa Kalimalang Kentong Glagah Lamongan dan Madrasah Ibtidaiyyah di Desa Wangen Glagah Lamongan tamat tahun 1980. Pendidikan Menengah Pertama dijalani di SMP Negeri 1 Kota Lamongan, lulus tahun 1983. Pendidikan Menengah Atas diselesaikan di kota yang sama Kota Lamongan di SMPP Lamongan yang kemudian berganti nama menjadi SMA Negeri 2 Lamongan pada tahun 1986. Selanjutnya hijrah ke Surabaya untuk melanjutkan studi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, tamat pada tahun 1992. Sembari menyelesaikan pendidikan kedokteran, di waktu senggangnya dijalannya dengan menjadi guru bidang studi fisika di SMP Bina Bangsa Siwalankerto Wonocolo Surabaya dan di SMP Bina Bangsa 2 Krembangan Jaya Surabaya serta guru bidang studi biologi di SMA Bina Bangsa Surabaya. Setelah menamatkan pendidikan kedokteran kemudian melaksanakan tugas sebagai dokter PTT di Desa Sambutan Kecamatan Samarinda Ilir Kotamadya Samarida Propinsi Kalimantan Timur sekaligus sebagai Dokter Perusahaan di perusahaan kayu PT. TYSP Palaran Samarinda sampai tahun 1997. Pada tahun 1998 menjalani pendidikan sebagai peserta didik PPDS1 di Departemen Obstetri Ginekologi RS Dr Sutomo / Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan lulus pada tahun 2002. Setelah menyelesaikan pendidikan spesialis, mengabdikan diri di RSI Hasanah Muhammadiyah Mojokerto dan menjadi dosen part time pada beberapa Akademi dan Sekolah Tinggi (Akademi Kebidanan YARSI Surabaya, Poltekes

Majapahit Mojokerto, Stikes Majapahit Mojokerto, Akademi Keperawatan PPNI Mojokerto, Akademi Keperawatan Dian Husada Mojokerto, Akademi Kebidanan Sitti Khadijah Wonoayu Sidoarjo). Pada tahun 2012 menempuh pendidikan Diploma Imunologi di Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta dan pada tahun 2016 menyelesaikan pendidikan Doktorat di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Sambil menjalani pendidikan doktorat ikut mempersiapkan pendirian Fakultas Kedokteran UMSurabaya dan menjadi dosen di sana.