

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

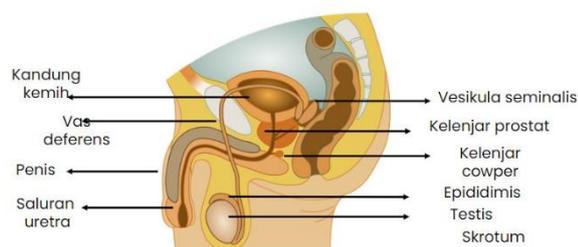
2.1 Konsep Kehamilan

Kehamilan merupakan proses fisiologis yang memberikan perubahan pada ibu maupun lingkungannya. Dengan adanya kehamilan maka seluruh sistem genitalia wanita mengalami perubahan yang mendasar untuk mendukung perkembangan dan pertumbuhan janin dalam rahim selama proses kehamilan berlangsung. Kehamilan merupakan rangkaian peristiwa yang baru terjadi bila ovum dibuahi dan pembuahan ovum akhirnya berkembang sampai menjadi fetus yang aterm (Guyton, 1997 dalam Sukarni, 2013:63).

Sebelum membahas lebih lanjut mengenai kehamilan, mari kita mengingat kembali mengenai anatomi dan fisiologi system reproduksi manusia sebagai pengantar kita untuk menuju proses fisiologi dari terjadinya kehamilan.

2.1.1 Sistem Reproduksi Manusia

a. Organ Reproduksi Laki laki

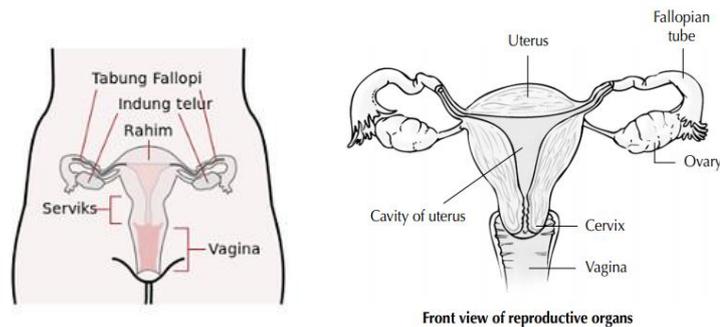


Gambar. 1 Struktur Reproduksi Pria

Struktur reproduksi pria terdiri dari penis, testis dalam kantong skrotum, sistem duktus yang memuat epididimis, vas deferens, duktus

ejakulatorius, dan uretra, serta glandula asesoria yang di dalamnya terdapat vesika seminalis, kelenjar prostat, dan kelenjar bulbouretralis (Hutahaean, 2013:1)

b. Organ Reproduksi Perempuan



Gambar 2. Struktur Reproduksi Wanita

Di dalam labia luar dan dalam Anda terletak klitoris, organ gairah seksual pada wanita. Tepat di bawah adalah lubang ke uretra, dari mana urin keluar dari tubuh Anda. Lubang vagina berada di belakang lubang uretra dan sebagian tertutup oleh selaput yang disebut selaput dara sampai pertama kali Anda melakukan hubungan seksual. Perineum adalah kulit dan otot yang mendasari antara vagina dan anus. Vagina adalah pintu masuk ke organ reproduksi internal Anda. Setelah hubungan seksual, sperma berjalan ke atas vagina, melewati leher rahim, dan masuk ke dalam rahim. Dari rahim, sperma naik melalui saluran tuba, kemungkinan untuk membuahi sel telur yang diproduksi oleh salah satu indung telur Anda. Biasanya, satu ovarium melepaskan sel telur setiap bulan. Jika sperma membuahi sel telur, sel telur yang dibuahi tertanam di rahim, memulai proses kehamilan. Telur yang tidak dibuahi ditumpahkan selama menstruasi.

Pelepasan hormon seks yang seimbang dan tepat waktu mengontrol sistem reproduksi wanita. Hormon-hormon seks tersebut antara lain sebagai berikut:

- 1) Estrogen diproduksi terutama di ovarium, estrogen adalah hormon seks wanita yang paling penting. Estrogen bertanggung jawab untuk memicu pubertas pada anak perempuan, termasuk perkembangan karakteristik seks sekunder seperti payudara dan rambut kemaluan. Hormon mempertahankan fungsi yang sehat dari sistem reproduksi sepanjang hidup. Estrogen juga diproduksi dalam jumlah kecil di testis pada pria dan di otak pada pria dan wanita.
- 2) Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinizing Hormone (LH) diproduksi oleh kelenjar pituitari baik pada pria maupun wanita. Pada wanita, hormon mengatur menstruasi dengan merangsang pelepasan sel telur (ovulasi) setiap bulan. Pada pria, hormon ini mengkoordinasikan produksi sperma di testis.
- 3) Progesteron, setelah ovulasi, ovarium memproduksi progesteron, yang merangsang lapisan rahim untuk menebal dengan darah sebagai persiapan implantasi sel telur yang telah dibuahi. Selama kehamilan, plasenta (organ yang menghubungkan suplai darah wanita dengan janin) menghasilkan progesteron untuk menjaga kehamilan yang sehat.
- 4) Testosteron adalah hormon seks pria utama, yang bertanggung jawab atas perkembangan karakteristik seks sekunder pada anak laki-laki saat pubertas. Hormon tersebut juga berperan dalam menjaga gairah seks

baik pada pria maupun wanita. Testosteron diproduksi di testis pria dan, dalam jumlah kecil, di ovarium wanita. (Grossman, 2013)

c. Ovum dan Sperma

1) Sel Telur (Ovum)

Pertumbuhan embrional oogonium yang kelak menjadi ovum terjadi genital ridge. Menurut umur wanita, jumlah oogonium adalah :

- a) Bayi baru lahir : 750.000
- b) Umur 6-15 tahun : 439.000
- c) Umur 16-25 tahun : 159.000
- d) Umur 26-35 tahun : 59.000
- e) Umur 35-45 tahun : 34.000
- f) Masa menopause : semua hilang

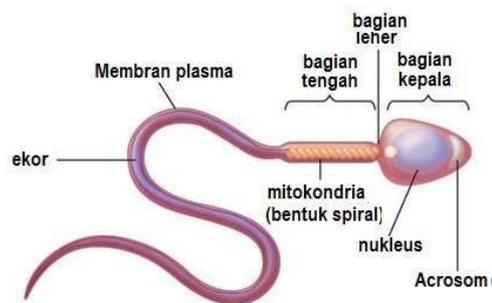
Urutan pertumbuhan ovum (oogenesis)

- a) Oogenia
- b) Oosit pertama (primary oocyte)
- c) Primary ovarian follicle
- d) Liquor folliculi
- e) Pematangan pertama ovum
- f) Pematangan kedua ovum pada waktu sperma membuahi ovum

2) Sel Sperma (Spermatozoon)

Sperma berbentuk seperti kecebong, terdiri atas kepala, berbentuk lonjong agak gepeng berisi inti (nukleus); leher, yang menghubungkan kepala dengan bagian tengah; dan ekor, yang dapat bergetar sehingga

sperma dapat bergerak dengan cepat. Panjang ekor kira-kira 10x bagian kepala. Secara embrional, spermatogonium berasal dari sel-sel primitif tubulus testis. setelah bayi laki-laki lahir, jumlah spermatogonium yang ada tidak mengalami perubahan sampai masa akil baliq. Pada masa pubertas, di bawah pengaruh sel-sel interstisial leydig, sel-sel spermatogonium ini mulai aktif mengadakan mitosis dan terjadilah spermatogenesis.



Gambar 3. Struktur Sperma

Urutan pertumbuhan sperma:

- a) Spermatogonium, membelah dua;
- b) Spermatisit pertama, membelah dua;
- c) Spermatisit kedua, membelah dua;
- d) Spermatid, kemudian tumbuh menjadi
- e) Spermatozoon (sperma) (Villela, 2013)

d. Siklus Menstruasi

Tubuh Anda bersiap untuk kemungkinan kehamilan setiap bulan selama tahun-tahun antara saat Anda memasuki masa pubertas dan saat Anda mencapai menopause. Setiap 28 hari atau lebih, salah satu dari dua ovarium Anda melepaskan sel telur, sel tunggal kecil yang tidak terlihat

dengan mata telanjang tetapi mengandung setengah dari materi genetik Anda. Proses ini disebut ovulasi. Telur berjalan menyusuri tuba falopi ke rahim, membutuhkan waktu sekitar 5 hari untuk menyelesaikan perjalanannya. Jika Anda melakukan hubungan intim sesaat sebelum atau setelah sel telur dilepaskan, sel telur Anda mungkin dibuahi oleh sperma pasangan Anda di dalam saluran tuba. Sperma dapat hidup selama 6 hari, jadi jika Anda melakukan hubungan intim 5 hari sebelum pelepasan sel telur atau 24 jam setelahnya, sperma masih dapat membuahi sel telur.

Beberapa hari sebelum ovulasi, lapisan (endometrium) rahim Anda secara bertahap menebal. Proses ini mempersiapkan tubuh Anda untuk kemungkinan pembuahan dan kehamilan. Lapisan yang menebal akan menjadi suplai makanan pertama bagi janin Anda. Pada saat sel telur yang telah dibuahi mencapai rahim, lapisan sudah siap untuk sel telur. Setelah telur menempel pada lapisan, ia mulai berkembang menjadi embrio, dan Anda secara resmi hamil.

Jika sel telur tidak dibuahi, lapisan rahim yang menebal dan berisi darah akan mulai luruh, bersama dengan sel telur yang tidak dibuahi, sekitar 14 hari setelah ovulasi. Cairan berdarah keluar dari leher rahim (pembukaan bawah rahim) ke dalam vagina dan keluar dari tubuh. Proses ini, yang disebut menstruasi, berlangsung rata-rata 5 hari. Selama 9 hari berikutnya, sel telur lain matang dan tumbuh di ovarium, memulai proses ovulasi lagi.

Seluruh siklus menstruasi berlangsung rata-rata 28 hari, meskipun pada kebanyakan wanita itu berfluktuasi 1 atau 2 hari dan kadang-kadang lebih. Setiap tahap siklus menstruasi dikendalikan oleh kaskade hormon yang saling terkait yang diproduksi oleh hipotalamus dan kelenjar pituitari di otak dan oleh ovarium.

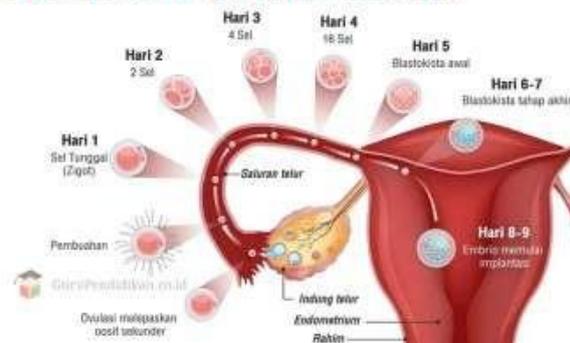
Haid biasanya dimulai antara usia 11 dan 14 tahun. Haid pertama disebut menarche. Periode mungkin tidak teratur untuk beberapa tahun pertama karena ovulasi sering tidak terjadi secara teratur pada awalnya. Haid juga bisa menjadi tidak teratur setelah sekitar usia 45 tahun karena fluktuasi kadar hormon dan ovulasi yang bervariasi. Periode akhirnya berhenti secara permanen saat menopause, pada usia rata-rata 51 tahun. (Grossman, 2013)

2.1.2 Fertilisasi dan Nidasi

a. Fertilisasi

Pembuahan adalah suatu peristiwa penyatuan antara sel mani dengan sel telur di tuba fallopi. Hanya satu sperma yang telah mengalami proses kapabilitas yang dapat melintasi zona pelusida dan masuk ke vitelus ovum. Setelah itu, zona pelusida mengalami perubahan sehingga tidak dapat dilalui oleh sperma lain. Proses ini diikuti oleh penyatuan kedua pronuklei yang disebut zigot, serta terdiri atas acuan genetik dari wanita dan pria.

Fertilisasi (Pembuahan)



Gambar 4. Fertilisasi

Pembuahan mungkin akan menghasilkan: XX-zigot, menurunkan bayi perempuan atau XY- zigot, menurunkan bayi laki-laki. Dalam beberapa jam setelah pembuahan, mulailah pembelahan zigot selama 3 hari sampai stadium morula. Hasil konsepsi ini tetap digerakan ke arah rongga rahim oleh arus dan getaran rambut getar (silia) serta juga oleh kontraksi tuba.

b. Nidasi

Nidasi adalah masuk atau tertanamnya hasil konsepsi ke dalam endometrium. Blastula diselubungi oleh suatu simpai, disebut trofoblast, yang mampu mencairkan jaringan. Ketika blastula mencapai rongga rahim, jaringan endometrium berada dalam fase sekresi. Jaringan endometrium ini banyak mengandung nutrisi untuk buah kehamilan. Blastula dengan bagian yang berisi massa sel dalam (inner-cell mass) akan mudah masuk ke dalam desidua, menyebabkan luka kecil yang kemudian sembuh dan menutup lagi, itulah sebabnya kadang- kadang pada saat

nidasi terjadi sedikit perdarahan akibat luka desidua yang disebut Tanda Hartman.

Umumnya nidasi terjadi pada dinding depan atau belakang rahim (korpus) dekat fundus uteri. Bila nidasi telah terjadi, dimulailah diferensiasi sel-sel blastula. Sel-sel lebih kecil yang terletak dekat ruang exocoeloma membentuk entoderm dan yolk sac, sedangkan sel-sel yang lebih besar menjadi entoderm dan membentuk ruang amnion. Maka terbentuklah suatu lempeng embrional (embryonal- plate) di antara amnion dan yolk sac. (Villela, 2013)

2.2 Infertilitas

Kesehatan reproduksi merupakan suatu keadaan sehat menyeluruh, meliputi aspek fisik, mental dan social serta tidak ada penyakit atau gangguan di segala hal yang berkaitan dengan system reproduksi, fungsi, dan proses reproduksi itu sendiri. Kesehatan reproduksi mencakup tiga komponen yaitu: kemampuan (*ability*), keberhasilan (*success*), dan keamanan (*safety*). Kemampuan berarti dapat berproduksi. Keberhasilan berarti dapat menghasilkan anak sehat yang tumbuh dan berkembang. Serta keamanan yang berarti semua proses reproduksi termasuk hubungan seks, kehamilan, persalinan, dan kontrasepsi seyogyanya bukan merupakan aktivitas yang berbahaya.

Menurut Depkes RI (2001) dalam Marmi, 2015 ruang lingkup kesehatan reproduksi sebenarnya sangat luas, sesuai dengan definisi yang tertera di atas, karena mencakup keseluruhan kehidupan manusia sejak lahir hingga mati. Dalam uraian tentang ruang lingkup kesehatan reproduksi yang lebih rinci digunakan pendekatan siklus hidup (*life cycle approach*), sehingga diperoleh komponen pelayanan yang nyata dan dapat dilaksanakan. Salah satu ruang lingkup reproduksi ialah pencegahan dan penanganan infertilitas

2.2.1 Pengertian Infertilitas

Berdasarkan glosarium internasional terbaru tentang infertilitas dan perawatan kesuburan, infertilitas (Infertility) didefinisikan sebagai penyakit yang ditandai dengan kegagalan untuk membentuk kehamilan klinis setelah 12 bulan melakukan hubungan seksual tanpa kondom secara teratur atau karena penurunan kapasitas seseorang untuk bereproduksi, baik sebagai individu atau dengan

pasangannya. Hubungan seksual yang teratur merupakan penentu penting bagi terjadinya kehamilan. Menurut definisi terbaru WHO, infertilitas adalah penyakit yang menimbulkan kecacatan sebagai gangguan fungsi. Subfertilitas (Subfertility) adalah istilah yang dapat digunakan secara bergantian dengan infertilitas. Itu juga didefinisikan sebagai segala bentuk atau tingkat kesuburan yang berkurang pada pasangan yang gagal mencoba untuk hamil. Sementara definisi infertilitas bergantung pada periode waktu yang terbatas, kemandulan (Sterility) adalah keadaan infertilitas permanen. Infertilitas selanjutnya dikategorikan sebagai primer atau sekunder. Wanita infertil primer adalah wanita yang belum pernah didiagnosis kehamilan klinis dan memenuhi kriteria untuk diklasifikasikan sebagai infertilitas. Infertilitas wanita sekunder berlaku untuk seorang wanita yang tidak dapat menetapkan kehamilan klinis tetapi yang sebelumnya telah didiagnosis dengan kehamilan klinis. Kategorisasi yang sama mungkin berlaku untuk laki-laki mengenai partisipasinya dalam inisiasi kehamilan. (Vander Borgh & Wyns, 2018)

2.2.2 Penyebab Infertilitas

Infertilitas dapat terjadi dapat disebabkan dari factor risiko dan factor penyebab. Factor risiko dari gaya hidup, meliputi: konsumsi alkohol, merokok, berat badan, olahraga, stress, suplementasi vitamin, konsumsi obat-obatan dan karena factor pekerjaan yang melibatkan paparan bahan berbahaya bagi kesuburan seorang perempuan maupun laki-laki. Bahan yang telah teridentifikasi dapat mempengaruhi kesuburan diantaranya panas, radiasi sinar-X, logam dan pestisida. Selanjutnya factor penyebab yang dapat berasal dari wanita diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu: gangguan ovulasi, gangguan tuba dan pelvis, dan

gangguan pada uterus. Kemudian infertilitas pada laki-laki disebabkan oleh: kelainan urogenital kongenital atau didapat, infeksi saluran urogenital, suhu skrotum yang meningkat (contohnya akibat dari varikokel), kelainan endokrin, kelainan genetik, atau faktor imunologi. (Soegiharto Soebijanto, 2013)

a. Faktor Wanita

1) Gangguan ovulasi

Pada wanita, penyebab umum pada kemandulan adalah masalah ovulasi, dimana ovarium tidak dapat melepaskan sel telur setiap bulan. Masalah ovulasi ini terjadi ketika salah satu bagian pada sistem yang mengendalikan fungsi reproduksi tidak berfungsi. Sistem ini termasuk hypothalamus (daerah pada otak), kelenjar pituitary, kelenjar adrenalin, kelenjar tiroid, dan organ kelamin. Ovulasi bisa tidak terjadi karena hypothalamus tidak mengeluarkan gonadotropin - pelepasan hormon, yang merangsang kelenjar pituitary untuk menghasilkan hormon yang bisa memicu ovulasi (hormon luteinizing dan hormon perangsang-folikel).

Masalah ovulasi kemungkinan berhubungan dengan *polycystic ovary syndrome*, gangguan kelenjar tiroid, gangguan kelenjar adrenalin, olahraga berlebihan, diabetes, kehilangan berat badan, atau stress psikologi. Kadangkala penyebabnya adalah menopause dini ketika suplai sel telur telah lebih dulu habis. Ovulasi juga seringkali menjadi masalah pada wanita yang memiliki periode haid yang tidak teratur atau tidak memiliki periode (amenorrhea). (Nugroho, 2014).

Menurut Soegiharto Soebijanto (2013) gangguan ovulasi: seperti Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK), gangguan pada siklus haid, insufisiensi ovarium primer. Infertilitas yang disebabkan oleh gangguan ovulasi dapat diklasifikasikan berdasarkan siklus haid, yaitu amenore primer atau sekunder, namun tidak semua pasien infertilitas dengan gangguan ovulasi memiliki gejala klinis amenorea, beberapa diantaranya menunjukkan gejala oligomenorea.

a) Amenore Primer

Amenore primer didefinisikan berdasarkan kriteria kronologis sebagai tidak adanya perdarahan uterus pada usia 14 tahun jika pasien tidak memiliki karakteristik seksual sekunder lain atau pada usia 16 tahun meskipun memiliki karakteristik seksual sekunder yang normal. (Foster & Al-Zubeidi, 2018).

Tabel. 1 Penyebab Amenore Primer

Uterus	Agenesis Mullerian (Rokistansky Sindrom)
Ovarium	Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) Turner Sindrom
Hipotalamus (Hipogonadotropin Hipodonadism)	Kehilangan Berat Badan Latihan Yang Berat (Atlet Lari) Genetic (Kallam Sindrom) Idiopatik
Pubertas Terlambat	
Hipofisis	Hiperprolaktinemia Hypopituitarism
Penyebab Dari Kerusakan Hipotalamus/ Hipofisis	Tumor (Gliomas, Kista Dermoid) Trauma Kepala

Sumber: (Soegiharto Soebijanto, 2013)

b) Amenore Sekunder

Amenore sekunder didefinisikan sebagai tidak adanya siklus menstruasi selama 90 hari setelah seorang wanita memiliki periode teratur setidaknya selama 6 bulan. Penyebab paling umum dari amenore sekunder adalah kehamilan, jadi ini harus selalu disingkirkan terlebih dahulu. Perbedaan lain yang perlu dipertimbangkan termasuk lesi struktural, endokrinopati, dan lesi inflamasi kronis. Kegagalan ovarium yang didapat juga harus dipertimbangkan.

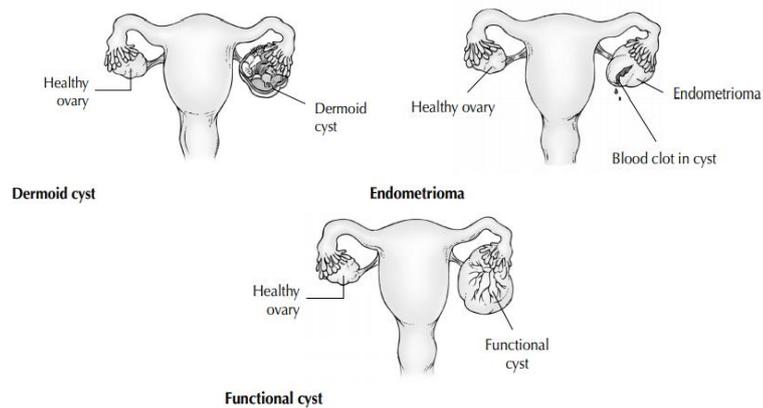
c) Oligomenore

Oligomenore didefinisikan sebagai kurang dari delapan siklus per tahun setelah 2 tahun menarche. Insufisiensi ovarium atau hiperandrogenisme, gangguan aksis hipotalamus-hipofisis, dan kelebihan prolaktin dapat menyebabkan presentasi ini. Dalam 2 tahun pertama setelah menarche, pola ini paling sering terjadi akibat imaturitas aksis HPG. (Foster & Al-Zubeidi, 2018)

d) Kista ovarium

Kista ovarium adalah kantung berisi cairan yang terbentuk pada atau di dalam ovarium. Kebanyakan kista ovarium tidak berbahaya dan hilang dengan sendirinya dalam beberapa bulan. Kista dapat mengganggu produksi hormon seks ovarium atau menjadi kanker. Kista ovarium sering terjadi pada wanita usia subur dan biasanya disebabkan oleh perubahan kadar hormon yang terjadi secara alami selama siklus menstruasi. Kista ovarium dapat berkisar dari ukuran kacang polong hingga ukuran jeruk

bali. Seorang wanita dapat mengembangkan satu kista pada satu waktu atau banyak. Kista multipel yang terbentuk berulang kali dari bulan ke bulan mencirikan kelainan yang disebut sindrom ovarium polikistik.



Gambar. 5 Jenis Kista Ovarium

Jenis kista ovarium yang paling umum adalah kista fungsional, kista dermoid, dan endometrioma. Kista fungsional terbentuk ketika jaringan di ovarium berubah selama proses normal ovulasi. Ada dua jenis kista fungsional: kista folikel dan kista korpus luteum. Kista folikel berkembang ketika folikel matang yang mengandung sel telur gagal pecah dan melepaskan sel telur. Sebaliknya, folikel tumbuh lebih besar dan menjadi kista. Kista fungsional biasanya hilang dengan sendirinya setelah beberapa siklus menstruasi. Korpus luteum adalah massa kelenjar normal yang berkembang di ovarium setiap bulan setelah folikel matang melepaskan sel telur. Korpus luteum dapat berkembang menjadi kista jika lubang tempat telur dilepaskan ditutup. Kista korpus luteum biasanya larut dengan sendirinya dalam beberapa bulan. Kista dermoid terdiri dari berbagai jenis jaringan, seperti kulit, rambut, lemak, dan gigi yang biasanya ditemukan di bagian lain dari tubuh. Endometrioma adalah kista

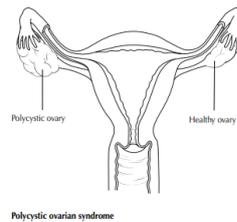
berisi darah yang berkembang ketika jaringan dari endometrium (lapisan rahim) tumbuh di ovarium. Endometrioma dapat berdarah selama menstruasi dan merupakan tanda-tanda endometriosis.

Kista ovarium jarang menimbulkan gejala tetapi dapat menyebabkan nyeri tumpul di perut bagian bawah, dan nyeri saat berhubungan. Beberapa kista terpelintir, berdarah, atau pecah, menyebabkan nyeri tajam yang tiba-tiba dan pendarahan internal, serta mengancam jiwa. Ketika kista mempengaruhi produksi hormon, gejalanya termasuk pendarahan vagina yang tidak teratur atau peningkatan rambut tubuh. Beberapa kista ovarium ditemukan selama pemeriksaan panggul rutin. (Grossman, 2013)

e) Sindrom Ovarium Polikistik

Sindrom ovarium polikistik adalah suatu kondisi yang ditandai dengan adanya beberapa kista ovarium kecil yang tidak hilang dengan sendirinya, seperti kebanyakan kista ovarium. Gangguan ini relatif umum, mempengaruhi 5 sampai 10 persen dari semua wanita. Karena kebanyakan wanita dengan sindrom ovarium polikistik menemui dokter mereka terutama ketika mereka mengalami menstruasi yang tidak teratur atau mencari pengobatan infertilitas, banyak dokter menganggap sindrom ini sebagai gangguan ginekologi. Namun, sindrom ovarium polikistik diakui sebagai komplikasi dari resistensi insulin, suatu kondisi di mana tubuh harus memproduksi insulin dalam jumlah tinggi yang tidak normal untuk mengatur gula darah. Tingkat insulin yang tinggi, pada gilirannya,

merangsang ovarium untuk memproduksi terlalu banyak testosteron dan hormon seks pria lainnya (androgen), yang menyebabkan gejala khas gangguan tersebut. Sindrom ovarium polikistik dianggap sebagai bentuk sindrom metabolik (juga disebut pradiabetes) dengan hubungan kuat dengan diabetes tipe 2 dan penyakit jantung. Gangguan ini biasanya muncul pada akhir masa kanak-kanak, sekitar masa pubertas, dan berlangsung sepanjang hidup wanita yang terkena. Meskipun penyebab pastinya tidak diketahui, sindrom ovarium polikistik cenderung diturunkan dalam keluarga.



Gambar 6. Polikistik Ovarium Sindrom

Selain memiliki beberapa kista ovarium, wanita dengan sindrom ovarium polikistik tidak memiliki periode menstruasi atau periode tidak teratur karena mereka gagal berovulasi. Kegagalan untuk berovulasi membuat mereka tidak subur. Peningkatan kadar androgen hasil dari jumlah abnormal tinggi insulin yang beredar dalam darah. Produksi androgen berlebih dapat menyebabkan jerawat dan pertumbuhan rambut berlebih pada wajah dan tubuh. Sebagian besar wanita yang terkena kelebihan berat badan dan cenderung membawa berat badan mereka di sekitar perut.

Sindrom ovarium polikistik dapat meniru sejumlah gangguan lain, seperti masalah kelenjar adrenal dan penyakit tiroid, jadi dokter pertamanya akan mencoba mengesampingkannya saat membuat diagnosis. Dia akan mendiagnosis sindrom ovarium polikistik dengan adanya gejala khasnya, bersama dengan tes darah untuk mendeteksi kadar testosteron tinggi yang tidak normal. Ultrasonografi panggul biasanya menunjukkan ovarium yang membesar dengan banyak kista kecil. (Grossman, 2013)

f) Insufisiensi Ovarium Premature

Insufisiensi ovarium prematur (POI) didefinisikan sebagai penghentian siklus menstruasi di bawah usia 40 tahun dengan adanya peningkatan FSH serum yang diukur pada dua kesempatan terpisah. Penyebabnya mungkin genetik, lingkungan, infeksi (misalnya setelah infeksi gondok), terkait dengan kondisi autoimun, metabolik (karena kerusakan biokimia dengan adanya galaktosemia) dan setelah terapi atau pembedahan kanker. Namun, dalam sebagian besar kasus, asalnya tetap tidak ditentukan. Mungkin penyebab genetik paling umum dari POI adalah sindrom Turner. Penyebab genetik umum lainnya dari POI adalah karena premutasi keterbelakangan mental X yang rapuh. Sementara mutasi penuh (>200 pengulangan CGG) menyebabkan keterbelakangan mental dan autisme, kehadiran 55-200 pengulangan triplet menyebabkan kegagalan ovarium prematur.

POI ditandai dengan penurunan jumlah folikel antral. Pengukuran hormon anti-Mullerian (AMH) yang bersirkulasi tampaknya

mencerminkan jumlah folikel antral dan pra-antral yang ada di ovarium dan dilepaskan dari sel-sel granulosa. Oleh karena itu, konsentrasi serumnya sebanding dengan jumlah folikel yang berkembang di ovarium, sehingga AMH dianggap sebagai penanda proses penuaan ovarium. Namun, variabilitas pengukuran AMH antar individu tinggi, terutama karena variabilitas yang sangat tinggi dalam jumlah folikel antral dalam kelompok subjek dengan usia yang sama. Selain itu, variasi etnis, dengan wanita Afrika-Amerika dan Hispanik memiliki kadar serum AMH yang lebih rendah daripada yang ditemukan pada wanita Kaukasia, juga telah diamati. (Vander Borgh & Wyns, 2018)

2) Gangguan Tuba dan Pelvis

a) Endometriosis

Lapisan rahim disebut endometrium. Selama setiap siklus menstruasi, sebagian endometrium menebal, menjadi penuh dengan darah, dan (jika tidak terjadi pembuahan) luruh selama menstruasi. Endometriosis menyebabkan jenis jaringan yang sama berkembang di bagian lain rongga panggul seperti pada ovarium atau (lebih jarang) pada saluran tuba, vagina, atau usus. Jaringan endometrium juga dapat berkembang pada bekas luka yang terbentuk di dinding perut setelah operasi. Setiap bulan, fragmen jaringan endometrium yang abnormal ini mengeluarkan darah seperti yang terjadi pada lapisan rahim saat menstruasi. Namun, karena potongan-potongan itu tertanam dalam jaringan, darah tidak dapat keluar. Sebaliknya, darah terkumpul dalam

kantung (kista), atau pendarahan mengiritasi jaringan di sekitarnya, yang merespons dengan membentuk lapisan fibrosa di sekitar setiap area pendarahan. Seiring waktu, jaringan parut (adhesi) dapat berkembang. Dalam bentuknya yang ringan, endometriosis sering terjadi. Karena endometriosis terkait dengan menstruasi, itu hanya terjadi selama tahun-tahun reproduksi wanita, paling sering antara usia 25 dan 50 tahun. Endometriosis paling sering terjadi pada wanita yang belum memiliki anak. Setelah timbulnya menopause, perkembangan jaringan endometrium yang abnormal mereda.

Dalam beberapa kasus, endometriosis tidak menimbulkan gejala atau hanya gejala ringan atau tidak terlalu mencolok. Dalam kebanyakan kasus, gejalanya termasuk nyeri di perut bagian bawah atau punggung bawah tepat sebelum menstruasi. Terkadang menstruasi tidak teratur, dengan bercak sebelum aliran dimulai. Hubungan intim mungkin menyakitkan. Endometriosis dapat menyebabkan infertilitas jika saluran tuba tersumbat oleh jaringan parut. Prosedur diagnostik yang paling umum digunakan untuk mendeteksi endometriosis adalah laparoscopi, prosedur bedah rawat jalan di mana dokter menggunakan alat penglihatan yang menyala (laparoskop) untuk melihat ke dalam rongga panggul. (Grossman, 2013)

b) Penyakit Radang Panggul

Penyakit radang panggul (PID) terjadi ketika bakteri atau virus menginfeksi rahim dan menyebar ke saluran tuba, ovarium, dan jaringan di sekitarnya. Infeksi ini biasanya masuk melalui vagina selama hubungan seksual dengan orang yang terinfeksi. Penyakit menular seksual klamidia dan gonore adalah penyebab umum PID. Infeksi panggul paling sering terjadi pada wanita muda yang aktif secara seksual. Jika infeksi tidak diobati, abses dapat terbentuk di tuba fallopi atau ovarium, menyebabkan jaringan parut dan berpotensi merusak tuba fallopi. Penyumbatan saluran tuba fallopi akibat infeksi dapat menyebabkan infertilitas.

Infeksi panggul akut atau mendadak menyebabkan nyeri hebat dan nyeri tekan di perut bagian bawah serta dapat menyebabkan demam tinggi. Infeksi panggul kronis dapat menyebabkan nyeri ringan dan berulang di perut bagian bawah dan terkadang nyeri di punggung, bersama dengan demam ringan. Dalam bentuk PID akut dan kronis, Anda mungkin mengalami rasa sakit saat berhubungan, menstruasi tidak teratur, dan keputihan berbau busuk. Untuk mendiagnosis PID, dokter akan melakukan pemeriksaan panggul dan mengambil sampel cairan dari dalam serviks. Analisis laboratorium cairan ini akan membantu mengidentifikasi organisme menular yang menyebabkan kondisi tersebut. Dia juga akan memesan suara ultra untuk mencari abses di sekitar ovarium. (Grossman, 2013)

3) Gangguan Uterus

a) Fibroids

Fibroid (juga disebut mioma) adalah tumor jinak (non-kanker) di rahim yang dapat tumbuh besar tetapi tidak mungkin menyebar. Tumor berkembang baik di dalam dinding otot rahim atau di dinding rahim, kadang-kadang melekat pada dinding oleh batang jaringan. Beberapa fibroid membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk tumbuh seukuran kacang polong, sementara yang lain dapat mencapai ukuran jeruk bali dalam beberapa tahun. Fibroid umum terjadi hingga 30 persen wanita di atas usia 30 memilikinya. Fibroid jarang terjadi sebelum usia 20 tahun dan paling sering terjadi antara usia 35 dan 45 tahun. Jika Anda memiliki satu fibroid, kemungkinan besar Anda akan mengembangkan fibroid lainnya. Setelah menopause, penurunan kadar estrogen sering menyebabkan fibroid menyusut.

Kebanyakan wanita dengan fibroid tidak memiliki gejala, terutama jika fibroidnya kecil. Wanita lain mengalami pendarahan hebat, ketidaknyamanan atau nyeri di panggul, atau tekanan pada organ di dekatnya. Fibroid yang terletak tepat di bawah lapisan rahim dapat menyebabkan kehilangan darah yang berlebihan dari periode yang berat, yang dapat menyebabkan anemia defisiensi besi. Fibroid di bawah lapisan rahim dapat menyebabkan kemandulan dengan mengambil ruang yang dapat digunakan sel telur yang telah dibuahi untuk ditanamkan dengan sukses di dinding rahim. Kadang-kadang, fibroid membesar

dengan cepat selama kehamilan, menyebabkan rasa sakit, keguguran, atau obstruksi selama persalinan. Seorang dokter sering dapat mendeteksi fibroid selama pemeriksaan panggul rutin. Dia dapat memastikan diagnosis dengan pemindaian ultrasound, MRI, atau CT scan. (Grossman, 2013)

b) Kanker Uterus

Sebagian besar kanker rahim dimulai di endometrium (lapisan rahim). Setelah tumbuh di lapisan, kanker dapat menyerang dinding rahim dan, jika tidak diobati, menyebar ke saluran tuba, ovarium, kelenjar getah bening di dekatnya, dan organ lainnya. Penyebab pasti kanker rahim tidak diketahui, tetapi tampaknya terkait dengan paparan hormon estrogen yang berlebihan, yang dapat terjadi pada wanita yang belum pernah hamil atau yang telah menggunakan hormon estrogen dalam terapi hormone untuk bertahun-tahun tanpa hormon penyeimbang progesteron. Faktor risiko lain termasuk obesitas (karena wanita gemuk memiliki tingkat sirkulasi estrogen yang lebih tinggi), diabetes, dan tekanan darah tinggi. Pada sejumlah kecil wanita, kanker rahim disebabkan oleh mutasi pada gen yang juga membuat mereka rentan terhadap kanker usus besar, payudara, dan ovarium. Kanker rahim paling sering terjadi antara usia 50 dan 70 tahun dan lebih sering terjadi pada orang kulit putih daripada orang kulit hitam. Kanker rahim cenderung tidak berakibat fatal dibandingkan kebanyakan kanker ginekologi

lainnya karena cenderung tumbuh sangat lambat dan lebih mudah didiagnosis pada tahap awal.

Gejala kanker rahim yang paling umum adalah pendarahan vagina yang tidak normal. Gejala kanker rahim yang paling jelas adalah pendarahan vagina pada wanita yang telah mengalami menopause dan tidak mengalami menstruasi selama beberapa waktu. Wanita yang masih menstruasi mungkin mengalami menstruasi yang sangat berat atau perdarahan di antara periode menstruasi. Seorang wanita mungkin juga mengalami keputihan yang berkisar dari cairan encer berwarna merah muda hingga keputihan yang kental berwarna coklat dan berbau busuk. Kanker rahim mungkin atau mungkin tidak menyebabkan nyeri intermiten mirip dengan nyeri haid. (Grossman, 2013)

b. Faktor Pria

Kehamilan merupakan hasil pertemuan bibit laki-laki dan perempuan. Jadi, apabila bibit dari pria kurang atau malah tidak ada maka akan menghambat terjadinya pembuahan. Ternyata pria punya andil yang sama besar dalam hal ketidaksuburan dengan wanita. Infertilitas pada pria dapat disebabkan oleh banyak faktor. Secara garis besar faktor penyebab infertilitas pada pria dapat dibagi menjadi tiga, yaitu sebelum produksi (pre-testicular), ketika produksi (testicular), dan setelah produksi (pascatesticular) sel-sel sperma. Jadi, gangguan bisa terjadi pada masalah ejakulasi, testis, saluran sperma, dan kualitas serta kuantitas sperma. Penyebab faktor pre-testicular, antara lain karena gangguan hormon yang mempengaruhi proses produksi sperma, yaitu disfungsi

hipotalamus-hipofisis—testis. Apabila hormon tersebut terganggu maka produksi sel sperma di testis juga terganggu. Fase testicular terjadi akibat kerusakan organ testis karena virus atau benturan. Pascatesticular adalah gangguan pada proses penyampaian sel sperma dari testis ke luar tubuh melalui ejakulasi. Hal ini disebabkan saluran-salurannya yang tersumbat.

Faktor genetik (kelenjarnya tidak berkembang) juga dapat mempengaruhi produksi sel-sel sperma. Faktor genetik ada yang berhubungan dengan hormonal seperti disfungsi poros hipotalamus-hipofisis-testis. Kelainan genetik yang tidak berhubungan dengan hormonal adalah sindroma Klinefelter, testis tidak turun dari rongga perut (kriptorkismus), pelebaran anyaman pembuluh darah balik testis (varikokel), dan timbunan cairan yang terjadi di testis yang menyebabkan testis bengkak serta tegang (hidrokel). Faktor genetik pula yang menyebabkan sel-sel sperma yang terbentuk tidak dapat keluar pada saat ejakulasi. Salah satu contoh faktor genetik adalah tidak terbentuknya saluran sebelah dalam organ reproduksi pria sejak lahir. Keadaan ini membuat sel sperma tidak bisa keluar ketika terjadi ejakulasi

1) Faktor Cairan Mani dalam Proses Reproduksi

Dalam air mani terdapat sel sperma. Air mani tampak secara kasat mata ketika keluar pada saat ejakulasi. Fungsinya untuk melindungi sel sperma dari keasaman vagina dan memberikan “makanan”. Air mani yang baik berwujud cairan kental pada saat ejakulasi, tetapi setengah jam kemudian mencair. Ada air mani yang tidak mencair walaupun ditunggu beberapa jam. Terdapat dua pendapat mengenai kondisi air mani yang dapat

menghambat terjadinya pembuahan. Pertama, air mani yang terlalu kental akan menyulitkan sel-sel sperma bergerak mendekati sel telur. Kedua, meskipun air mani kental, tetapi kalau sel spermanya banyak dan kualitasnya bagus maka air mani tersebut tetap dikatakan bagus. Sebaliknya, kalau sel spermanya sedikit atau kualitasnya jelek maka air mani tersebut dikatakan jelek.

2) Faktor Ejakulasi

a) Apa penyebab kegagalan menyampaikan sel sperma ke dalam vagina?

Penyebabnya antara lain kelainan bentuk penis, seperti lubang saluran terdapat di bagian atas atau bawah lubang penis (hipospadia), cacat bawaan yang ditandai dengan bermuaranya uretra/aliran kandung kemih keluar pada punggung penis (episodia), kelainan potensi seksual (impotensi), dan kelainan ejakulasi seperti ejakulasi dini (cepat keluar), ejakulasi terhambat (sulit keluar), ejakulasi retrograd (air mani tidak keluar melalui penis, tetapi ke dalam kandung kemih).

b) Bagaimana ejakulasi dapat mempengaruhi terjadinya kehamilan?

Ejakulasi adalah suatu pancaran air mani yang kuat dengan kontraksi ritmis dari struktur otot-otot alat kelamin pria. Hanya 3% masalah infertilitas yang disebabkan ketidakmampuan suami untuk “menyampaikan” sperma ke depan mulut rahim istrinya. Jadi, bagaimana mungkin terjadi pembuahan apabila sel-sel sperma tidak bisa masuk ke dalam vagina.

c) Apakah gangguan ejakulasi mempengaruhi pengeluaran sel sperma?

Ya. Ereksi dan ejakulasi merupakan dua mekanisme yang tidak terpisahkan untuk terlaksananya suatu hubungan seksual yang baik sehingga memungkinkan terjadinya proses reproduksi secara alamiah. Apabila tidak bisa ereksi atau ereksi tidak normal akan menghambat penyampaian sel sperma ke dalam saluran telur.

3) Sel Sperma

Kesehatan sperma sangat menentukan proses terjadinya konsepsi. Sel sperma yang jelek tidak akan menghasilkan pembuahan atau membuahkan hasil pembuahan yang kurang baik. Faktor yang mempengaruhi produksi dan pematangan sel sperma antara lain:

- a) Kerusakan testis,
- b) Pelebaran pembuluh darah balik di sekitar buah zakar (varikokel), Buah zakar tidak turun ke tempat seharusnya (kriptorkismus), Kegagalan buah zakar idiopatik primer/tidak ter jelaskan,
- c) Kelainan hormonal yang berhubungan dengan FSH dan LH (1%), Penyakit, seperti kencing manis (diabetes mellitus),
- d) Infeksi pada masa remaja (gondongan/mumps),
- e) Faktor lingkungan (radiasi, medan listrik, dan panas),
- f) Obat-obatan tertentu, dan
- g) Ketegangan emosi atau stres.

Sedangkan faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan pembuahan antara lain: Bentuk abnormal (teratozoospermia), Gerakan (motilitas), Jumlah kurang dan sperma yang tidak matang.

Sel sperma yang normal memiliki tiga bagian, yaitu kepala, leher, dan ekor. Bentuk sel sperma abnormal apabila salah satu bagian tersebut tidak ada atau bentuknya abnormal misalnya kepalanya dua, gepeng atau terlalu kecil, besar atau ekornya terlalu pendek, bengkok, dan bercabang. Sperma dianggap tidak normal jika bentuk normalnya 30% dari yang dikeluarkan setiap ejakulasi. Bentuk sel sperma abnormal (teratozoospermia) menyebabkan kemampuan sel sperma untuk membuahi sel telur akan menurun.

Agar terjadi pembuahan setelah ejakulasi, sel sperma harus bertemu dengan sel telur. Untuk itu, sel sperma harus melakukan “perjalanan” yang panjang sampai berhasil menembus sel telur. Apabila selama “perjalanan” tersebut gerakan sperma (motilitas) lemah atau disebut asthenozoospermia maka tidak akan dapat mencapai sel telur. Sperma dianggap normal jika jumlah sperma yang bergerak baik mencapai $> 50\%$ dari setiap ejakulasi.

Selanjutnya mengenai jumlah sperma setiap kali ejakulasi. Jumlah normal dalam setiap mililiter air mani (semen) terdapat 20 juta sel sperma. Jumlah sperma tersebut yang dianggap dapat membuahi secara alami. Semakin banyak sel sperma yang bisa dihasilkan, semakin besar kemungkinan terjadi konsepsi. Sel sperma dianggap kurang apabila jumlahnya kurang dari 20 juta atau disebut oligozoospermia. Beberapa pria

bahkan tidak memiliki sel sperma sama sekali dalam air maninya. Keadaan ini yang disebut azoospermia. Selain itu ada kelainan sel sperma yang merupakan gabungan yaitu bentuk abnormal, jumlah kurang, dan gerakan lambat atau yang disebut oligoasthenoteratozoospermia. Selain dipengaruhi bentuk, gerakan, dan jumlah, faktor kematangan sel sperma juga memegang peranan penting. Sel sperma harus melewati 5 tahap perkembangan sebelum menjadi sel sperma matang (spermatozoa) yang dapat menembus dinding sel telur. Apabila pada ejakulasi tidak ada sel sperma matang maka kemungkinan tidak bisa terjadi pembuahan alami.

4) Sumbatan Saluran

Dari testis, sel sperma harus melewati saluran-saluran kecil (epididimis) dan saluran besar (vas deferens) sebelum bisa keluar (ejakulasi). Apabila saluran ini tersumbat atau bengkak maka akan mengganggu “perjalanan sperma”. Penyumbatan ini dapat disebabkan oleh mikoplasma, klamidia, dan bakteri. Infeksi PMS (penyakit menular seksual), tuberkulosis, vasektomi, kelainan bawaan pada saluran (congenital absence of vas deferens) dapat menyebabkan sumbatan saluran pengeluaran air mani. Bakteri tuberkulosis ini yang bisa menyebabkan pembengkakan di epididimis serta rasa sakit luar biasa. Kuman-kuman pada kulit atau pada tinja juga dapat sebagai penyebab. Hal ini karena kebersihan yang kurang terjaga sehingga kuman tersebut masuk ke dalam penis, terus merajalela sehingga mengakibatkan perlengketan atau sumbatan. Selain itu, sejenis kuman tertentu yang masuk ke dalam saluran sperma tidak selalu akan

menyebabkan kerusakan pada saluran tersebut, tetapi ia dapat memperlambat 'gerakan dan jumlah sel-sel sperma sedikit. Trauma karena pukulan atau tendangan di kemaluan juga dapat sebagai penyebab.

5) Gangguan Pada Testis

Testis sebagai tempat produksi sperma menentukan kualitas dan kuantitas sperma. Apabila testis rusak, produksi sel sperma mudah sekali turun atau tidak ada sama sekali. Selain faktor genetik dan hormonal, kerusakan testis juga banyak disebabkan faktor dari luar, seperti:

- a) Benturan (trauma), misalnya karena jatuh, berkelahi, atau tabrakan.

Trauma ini membuat pembuluh-pembuluh dalam testis tidak dapat menyalurkan sel sperma keluar.

- b) Infeksi beberapa kuman penyakit, antara lain virus penyakit gondongan (mumps). Virus yang menyerang kelenjar parotis (kelenjar liur di depan telinga) ini dapat menyerang testis sehingga testis meradang (bengkak) dan jaringannya rusak. Apabila yang diserang hanya satu testis (ini yang biasa terjadi), kesuburan pria yang bersangkutan akan berkurang. Apabila yang diserang kedua testis maka pria tersebut menjadi infertil karena bibit dasar pembentukan sperma hilang sama sekali. Seorang pria yang sering bertukar pasangan atau kurang menjaga kebersihan alat kelaminnya dapat terinfeksi oleh beberapa kuman penyakit, seperti sifilis, gonore, dan klamidia. Termasuk juga, kuman-kuman penyakit lain pada kulit atau tinja.

- c) Keadaan luar tubuh seperti suhu tinggi, akan mempengaruhi testis. Misalnya, hampir 37% varikokel sebagai penyebab infertilitas pada pria. Meskipun sampai sekarang penyebab pelebaran pembuluh darah balik di sekitar buah zakar ini belum diketahui sebabnya, tetapi banyak teori menyebutkan pelebaran mengakibatkan suhu testis yang meningkat.
- d) Obat-obatan, minuman keras dosis tinggi, dan merokok, juga akan mempegaruhi produksi testis.

Pria yang mengalami kerusakan testis tetap dapat berejakulasi, tetapi cairan mani yang keluar hanya mengandung sedikit atau tanpa sel sperma. Untuk mendeteksi kelainan ini dapat dilakukan dengan analisa cairan mani, biopsi testis, atau MESA/TESE/PESA. Selanjutnya apakah testis bisa diperbaiki? Hal ini tergantung pada gangguannya. Apabila karena faktor pre-testicular, bisa diupayakan dengan memberikan obat pemicu sel sperma. Apabila disebabkan testicular dan pascatesticular sangat sulit untuk memperbaiki. Mungkin bisa diupayakan dengan operasi untuk membuka saluran pada gangguan sumbatan. Namun, cara yang lebih memberi harapan adalah dengan reproduksi yang dibantu

c. Faktor Pria dan Wanita (Keduanya)

1) Tumor Otak.

Tumor otak atau tumor pituitary atau yang disebut juga prolactinomas adalah tumor yang tumbuh pada kelenjar hipofisis di otak. Tumor ini mempengaruhi kerja hormon yang berhubungan dengan proses pematangan sel telur pada indung telur, sedangkan pada pria menghambat produksi sel sperma pada testis.

2) Kelenjar Tiroid.

Kelenjar tiroid atau yang dikenal dengan kelenjar gondok akan mempengaruhi metabolisme tubuh. Keaktifan kelenjar ini akan menghasilkan suatu kondisi atau yang disebut hypothyroidism, yang dapat menyebabkan masalah kesuburan pada pria maupun wanita. Pada wanita hal ini dapat menyebabkan peningkatan hormon prolaktin yaitu hormon yang menghasilkan air susu sehingga menekan produksi sel telur.

3) Sistem Antibodi.

Penyebab infertilitas ini umumnya sulit untuk didiagnosa dan ditangani. Suami atau istri dapat memproduksi antibodi yang merupakan bagian dari sistem kekebalan tubuh (imunologi) tubuh untuk membendung serangan penyakit. Namun di sini, antibodi justru menyerang sel sperma. Pada wanita, pembentukan antibodi pada lendir mulut rahim menyebabkan reaksi alergi terhadap sel sperma. Akibatnya, sel sperma lemah untuk berjalan dan menembus sel telur atau malah mati. Antibodi membuat lendir leher rahim menjadi asam dan menggumpalkan sel sperma. Apabila terjadi kehamilan,

sering kali hal ini berakhir dengan keguguran. Beberapa pria juga memproduksi antibodi yang dapat "menyerang" sel spermanya sendiri. Antibodi ini menghasilkan sistem imun yang dalam keadaan tertentu berperan sebagai benda asing. Keadaan ini membuat infeksi atau "benturan" dan menghadirkan sel darah putih dalam air mani. Adanya antibodi antisperma akan menurunkan kemampuannya untuk membuahi sel telur, terutama jika antibodi anti sperma menempel di kepala sperma

4) Pembatasan diet dan olahraga berlebihan.

Sudah diketahui bahwa pembatasan kalori dan olahraga berlebihan menyebabkan penurunan frekuensi ovulasi, perkembangan endometrium yang buruk, dan amenore. Subfertilitas bahkan dapat diamati pada tingkat aktivitas rekreasi yang menginduksi kelainan sekresi gonadotropin dan gangguan ovulasi tanpa menyebabkan amenore. Ada juga bukti bahwa olahraga mempengaruhi kualitas air mani. Pada atlet rekreasi, olahraga tampaknya terutama terkait dengan efek positif atau netral. Sebaliknya, para profesional harus menyadari potensi risiko infertilitas karena pelatihan intensif mengurangi konsentrasi sperma, persentase spermatozoa motil, dan persentase spermatozoa normal secara morfologis. Selain itu, beberapa pria yang berlatih olahraga dapat menggunakan steroid anabolik yang menghambat sumbu hipotalamus-hipofisis-gonad dan menyebabkan hipogonadisme hipogonadotropik, yang mengakibatkan penghambatan spermatogenesis sebagian atau seluruhnya.

5) Kegemukan.

Wanita yang kelebihan berat badan cenderung tidak berovulasi dan hamil secara spontan bahkan setelah perawatan infertilitas. Setelah pembuahan, mereka juga memiliki peningkatan risiko keguguran dan cenderung mengalami hasil kehamilan yang merugikan. Obesitas dapat mempengaruhi reproduksi laki-laki dengan mekanisme endokrin, termal, genetic dan seksual.

6) Merokok.

Merokok memiliki efek yang terkenal pada kesuburan baik pada pria maupun wanita. Untuk wanita perokok, setiap tahap fungsi reproduksi, folikulogenesis, steroidogenesis, transportasi embrio, penerimaan endometrium, angiogenesis endometrium, aliran darah uterus dan miometrium uterus terganggu, karena asap mengandung logam berat, hidrokarbon polisiklik, nitrosamin, dan amina aromatik. Pada pria, merokok berdampak negatif pada produksi sperma, motilitas dan morfologi dan dikaitkan dengan peningkatan risiko kerusakan DNA.

7) Konsumsi ganja.

Pada wanita, siklus menstruasi yang terganggu, penurunan jumlah oosit yang diambil selama fertilisasi in vitro, dan risiko prematuritas yang lebih tinggi telah diamati. Pada pria, mengkonsumsi ganja beberapa kali seminggu selama 5 tahun menyebabkan penurunan volume mani ejakulasi, jumlah spermatozoa serta perubahan morfologi dan motilitas dengan hiperaktivitas sperma dan pengurangan kapasitas pembuahan mereka.

8) Asupan alkohol.

Sementara alkohol adalah teratogen yang diketahui dan harus dihindari selama kehamilan; pengaruhnya terhadap kesuburan kurang jelas. Mekanisme potensial di mana alkohol dapat mengganggu kesuburan termasuk peningkatan estrogen terkait alkohol yang menyebabkan penurunan sekresi hormon perangsang folikel dan gangguan ovulasi. Sebagian besar penelitian yang memasukkan alkohol sebagai titik investigasi gagal menunjukkan dampak signifikan pada jumlah sperma, setidaknya di antara mereka yang mengonsumsi alkohol moderat. Sebaliknya, pada konsumen alkohol kronis, ada bukti yang baik untuk gangguan spermatogenesis dan penurunan jumlah sperma dan kadar testosteron.

2.2.3 Pemeriksaan Infertilitas

Riwayat konsepsi sebelumnya menentukan apakah pasangan tersebut mengalami subfertilitas primer (tidak ada konsepsi sebelumnya) atau sekunder (konsepsi sebelumnya). Aspek penting lainnya dari sejarah termasuk usia kedua pasangan, durasi 'mencoba untuk hamil', frekuensi hubungan seksual, riwayat pengobatan (termasuk obat yang dijual bebas), alkohol, merokok dan penggunaan obat-obatan terlarang.

Riwayat pada pasangan wanita juga harus mencakup hal-hal berikut: riwayat menstruasi lengkap (termasuk rata-rata panjang siklus, jumlah menstruasi per tahun dan usia menarche) untuk memastikan adanya oligomenorea atau amenore. Siklus menstruasi yang teratur biasanya menunjukkan siklus ovulasi pada

wanita muda tanpa hiperandrogenisme. Gejala hiperandrogenisme (misalnya, hirsutisme, jerawat) konsisten dengan sindrom ovarium polikistik (PCOS). Peningkatan berat badan yang menyebabkan resistensi insulin dan riwayat keluarga dapat meningkatkan kemungkinan PCOS. Durasi hirsutisme penting; awitan hiperandrogenisme berat yang tiba-tiba harus segera mempertimbangkan tumor yang mensekresi androgen. Hiperplasia adrenal kongenital (CAH) dapat bersifat parsial dan sering tidak terdiagnosis; dengan demikian, CAH juga harus disingkirkan pada wanita dengan hiperandrogenisme. Amenore hipotalamus (HA) disebabkan oleh kombinasi berat badan rendah, stres psikologis, olahraga berlebihan dan kecenderungan genetik. Dengan demikian, penilaian perubahan berat badan, dan khususnya apakah pengeluaran energi melalui olahraga cenderung melebihi asupan energi dari diet, serta riwayat keluarga menarche dan gangguan menstruasi, dapat membantu menilai kemungkinan HA. Riwayat sakit kepala, galaktorea atau gangguan lapang pandang dalam kombinasi dengan oligo/amenore dapat mengindikasikan peningkatan kadar prolaktin karena patologi hipofisis. Dispareunia (nyeri saat berhubungan seksual), dismenorea (menstruasi yang menyakitkan) atau nyeri panggul dapat mengindikasikan endometriosis.

Riwayat pada pasangan pria harus mencakup gejala insufisiensi testosteron, misalnya libido, potensi, frekuensi bercukur, ginekomastia dan riwayat medis masa lalu dari faktor risiko disfungsi testis akibat infeksi (orkitis gondok atau infeksi menular seksual), kriptorkismus sebelumnya, trauma atau perawatan onkologis sebelumnya.

Tabel. 2 History, Examination and Investigation of Female and Male Subfertility

History, Examination and Investigation of Female and Male Subfertility			
	Female	Male	Both
History	<p>Ovulatory cycles: Average menstrual cycle length (usually within ± 2 days for most women), number of menses per year, contraception history</p> <p>Hypothalamic amenorrhea: Wight loss, exercissive exercise, pychological stress, family history</p> <p>PCOS/ CAH : Hirsutism, acne, oligomenorrhea</p> <p>Endometriosis: Dyspareunia, dysmenorrhea, cyclical pelvic pain</p> <p>PID: Pelvic pain, discharge, stis</p>	<p>Testorone Deficiency: Libido, potency/erectile dysfunction, shaving frequency, gynaecomastia.</p> <p>Risk Factors For Testicular Dysfunction: History of mumps/orchitis History of stis Trauma Previous oncological tratments</p>	<p>General questions: Duration of trying to conceive Fecundity, frequency of sexual intercourse, pubertal milestones Medical history, medications, alcohol, smoking, illicit drug use</p> <p>Prolactinoma: Headaches, galactorrhea, visual field impairment</p> <p>Kallmann syndrome: Anosmia, incomplete pubertal development. Can be associated with other features depending onspecific mutation, for example, hearing impairment, renal agenesis, synkinesia</p>
Examination	<p>Signs of hyperandrogenism: Ferryman-Gallwey score for hirsutirm, acne Pelvic examination</p>	<p>Testicular volume with prader orchidometer, Epididymal hardness/ thickening Presence of vas deferens</p>	<p>Secondary sexual characteristics BMI</p>
Investigations			
Male factor		Semen analysis	
Microbiology	Rubella serology		Chlamydia swab/ urine test
Bloods	<p>Mid-luteal progesterone level</p> <p>Oligomenorrhoeic/ anovulatory: FSH, LH, oestradiol, SHBG, testosterone, prolactin, follicular phase 17-OHP, serum AMH</p>	<p>Per-10 am fasting testosterone FSH, LH SHBG, albumin Iron studies for haemochromatosis</p>	<p>If undergoing ART: HIV, hepatitis B and C Thalassaemia/ sickle cell</p>
Imaging	TVUS hycosy, HSG to assess tubal patency and uterine cavity	Scrotal US/ Doppler for varicocele or obstructive causes	

Sumber: (Thurston et al., 2019)

Indeks massa tubuh (BMI) harus dievaluasi untuk menilai kemungkinan HA, PCOS atau hipogonadisme terkait obesitas. Kehadiran karakteristik seksual sekunder harus dinilai pada kedua pasangan. Bidang visual harus diperiksa pada pasien dengan sakit kepala, galaktorea atau gejala lain yang konsisten dengan disfungsi hipofisis. Gambaran hiperandrogenisme, termasuk hirsutisme yang dinilai dengan skor Ferriman Gallwey yang dimodifikasi, dan pemeriksaan panggul harus dilakukan pada wanita. Pada pria, penilaian volume testis dengan Orkidometer Prader adalah pemeriksaan kunci untuk menentukan apakah perkembangan pubertas normal telah terjadi. Azoospermia obstruktif dapat ditunjukkan oleh setidaknya satu testis $>15\text{mL}$, epididimis yang membesar atau mengeras, atau nodularitas epididimis atau vas deferens. Gynaecomastia (adanya jaringan kelenjar yang kuat di belakang puting) dan distribusi rambut tubuh dapat menunjukkan kadar testosteron yang rendah.

Investigations (Investigasi)

a. Semen Analysis

Analisis air mani sangat penting dalam pemeriksaan diagnostik semua pasangan subfertil. Ini harus dilakukan setelah 2-5 hari pantang seksual (lihat tabel 2 untuk nilai normal). Hasilnya bisa sangat bervariasi dan dengan demikian biasanya setidaknya dua sampel diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil yang tidak normal. Hasil yang agak abnormal harus diulang dalam 12 minggu untuk memberikan waktu bagi siklus spermatogenesis lebih lanjut; Namun, kelainan parah, misalnya, azoospermia (tidak ada sperma) harus diulang lebih cepat. Nilai abnormal dapat mendorong penilaian fungsi sperma yang lebih rinci di pusat

spesialis. Seringkali kelainan dapat terjadi bersamaan (lihat tabel 2); jika oligozoospermia (konsentrasi rendah), asthenozoospermia (motilitas rendah) dan teratozoospermia (peningkatan morfologi abnormal) bersama-sama pada pasien yang sama, ini digambarkan sebagai oligo-astheno-teratozoospermia (OAT). Mikroskopi dan kultur urin harus dinilai pada pria dengan leukitospermia. Sampel urin pasca ejakulasi dapat digunakan untuk menilai ejakulasi retrograde. Antibodi sperma dalam air mani tidak perlu diukur secara rutin.

Tabel. 3 Nilai Referensi WHO untuk Analisa Sperma

<i>Semen Analysis Reference Values (WHO Criteria)</i>			
	<i>Normal Value</i>	<i>Description of abnormality</i>	<i>Futher specialist tests to be considered if abnormal</i>
<i>Semen volume</i>	≥ 1.5 ml	<i>Oligospermia</i>	<i>Consider obstructive causes/ CBAVD-CFTR mutation Aspermia (no ejaculate)—assess prostate and for retrograde ejaculation with post-ejaculatory urine analysis</i>
<i>pH</i>	≥ 7.2		
<i>Sperm Concentration</i>	≥ 15 million spermatozoa per ml	<i>Oligozoospermia <15 million Severe oligozoospermia <5 million Azoospermia (no sperm)</i>	<i>If <10 million: Endocrine evaluation (FSH/LH? 10 am fasting testoterenone) / clinical examination / IU Doppler for varicocele If <5million: Chromosomal analysis / PCR for Y microdeletions</i>
<i>Total motility</i>	$\geq 40\%$ motile	<i>Asthenozoospermia</i>	<i>Anti-sperm antibody Sperm viability and membrane test</i>
<i>Vitality</i>	$\geq 58\%$ live spermatozoa		
<i>Morphology</i>	$\geq 4\%$ normal forms	<i>Teratozoospermia</i>	<i>Sperm penetration assay</i>

Sumber:(Thurston et al., 2019)

b. *Biochemistry* (Biokimia)

Konfirmasi ovulasi pada wanita Hampir semua wanita muda dengan riwayat siklus menstruasi teratur mengalami ovulasi; namun, hanya 60% wanita dengan hiperandrogenisme dan siklus teratur yang mengalami ovulasi. Jadi, serum progesteron pada pertengahan luteal (7 hari setelah ovulasi, atau 7 hari sebelum perkiraan menstruasi) harus diukur sebagai bukti ovulasi. Nilai $>30\text{nmol/L}$ biasanya digunakan untuk mengkonfirmasi ovulasi; namun, nilai yang lebih rendah juga dapat mengindikasikan ovulasi telah terjadi. Tingkat progesteron serum tunggal 15.9nmol/L memiliki sensitivitas 89,6% dan spesifisitas 98,4% untuk mendeteksi ovulasi.

c. *Anovulatory Women*

Pada semua pasien dengan amenore, penyebab paling umum adalah kehamilan dan karenanya hal ini harus disingkirkan sebelum evaluasi lebih lanjut. PCOS sering dikaitkan dengan peningkatan pulsatilitas hormon pelepas gonadotropin (GnRH) (peningkatan hormon luteinising serum (LH)), sedangkan HA atau hiperprolaktinemia dikaitkan dengan penurunan pulsatilitas GnRH (LH serum rendah). Serum estradiol sering dipertahankan pada wanita dengan PCOS, tetapi dapat dikurangi pada wanita dengan HA, hiperprolaktinemia atau insufisiensi ovarium prematur (POI). Peningkatan androgen dapat mengindikasikan PCOS atau CAH. Sebuah serum sex hormone binding globulin (SHBG) yang rendah, yang meningkatkan kadar androgen bebas, dapat terjadi pada wanita yang kelebihan berat badan atau resisten insulin dan dengan demikian juga dapat menjadi ciri PCOS. Tingkat 17-hidroksi-progesteron harus

dinilai selama fase folikular pada wanita dengan hiperandrogenisme dan jika tidak rendah, rujuk ke layanan spesialis endokrinologi untuk penilaian lebih lanjut dengan tingkat yang distimulasi dalam tes Synacthen singkat.

Kadar prolaktin serum menunjukkan variasi diurnal dengan nilai tertinggi biasanya selama tidur; namun, kadarnya sama selama jam bangun dan prolaktin dapat diukur setiap saat sepanjang hari. Tingkat prolaktin serum yang sedikit meningkat (500-1000 mIU/L) dapat terjadi karena stres akibat pungsi vena; oleh karena itu, ini harus diulang dalam contoh pertama (mungkin dengan prolaktin yang dikanulasi jika tersedia). Obat-obatan yang melawan dopamin, misalnya, beberapa obat antipsikotik dan antiemetik, dan adenoma hipofisis yang tidak berfungsi menyebabkan 'disconnection hyperprolactinemia', juga merupakan penyebab umum peningkatan kadar prolaktin, selain adenoma hipofisis yang memproduksi prolaktin (prolaktinoma). Kadar prolaktin yang menetap >1000mIU/L, khususnya dalam konteks amenore, galaktorea, kelainan lapang pandang atau sakit kepala memerlukan rujukan ke endokrinologi. Makroprolaktin (adanya agregat prolaktin besar yang sering dikomplekskan dengan imunoglobulin yang telah menurunkan bioaktivitas) yang menyebabkan peningkatan prolaktin serum yang jinak karena gangguan uji harus dikeluarkan pada semua pasien dengan peningkatan kadar prolaktin.

Kebanyakan wanita akan mengalami menopause antara usia 45 dan 55 tahun. Hanya 1% wanita yang mengalami menopause sebelum usia 40 tahun dan dengan demikian jika ini terjadi, ini disebut 'prematuur'. Pada wanita di bawah usia 40 tahun, kadar hormon perangsang folikel (FSH) serum >25IU/L pada dua

kali pemeriksaan dengan jarak minimal 4 minggu menunjukkan POI. Perjalanan klinis POI lebih bervariasi daripada setelah menopause alami dengan hingga 20% wanita hamil secara spontan dan karenanya kondisi ini disebut 'insufisiensi' ovarium daripada 'kegagalan' yang digunakan sebelumnya. Penyebab POI akan memerlukan penyelidikan lebih lanjut, serta mengesampingkan kemungkinan autoimun, atau kecenderungan turun-temurun misalnya, premutasi sindrom Fragile X. Oleh karena itu, wanita dengan POI harus dirujuk ke layanan spesialis untuk pemeriksaan etiologi lebih lanjut, untuk mendiskusikan prognosis, serta memastikan manajemen yang tepat untuk mencegah osteoporosis.

Sindrom Cushing adalah penyebab langka gangguan menstruasi dengan hiperandrogenisme dan penambahan berat badan, tetapi jika dicurigai secara klinis (striae ungu kemerahan, kebanyakan, kelemahan otot proksimal, memar tanpa trauma yang jelas dan osteoporosis yang tidak dapat dijelaskan), disarankan untuk merujuk ke ahli endokrinologi untuk penilaian lebih lanjut. Disfungsi tiroid yang nyata dapat menyebabkan gangguan menstruasi dan ovulasi dengan subfertilitas terkait; namun, NICE merekomendasikan hanya menguji fungsi tiroid pada wanita dengan gejala penyakit tiroid.

d. Ovarian Reserve Testing

Usia pasangan wanita sangat memengaruhi kemungkinan subfertilitas dan respons terhadap pengobatan. Cadangan ovarium mencerminkan jumlah oosit yang tersisa di dalam ovarium dan berfungsi sebagai perkiraan potensi kesuburan wanita. Namun, penanda cadangan ovarium sering tidak memprediksi hasil klinis terkait kesuburan seperti 'waktu untuk pembuahan' atau 'waktu untuk

menopause', lebih akurat daripada usia saja. Dengan demikian, pengukuran penanda cadangan ovarium sebagai bagian dari pemeriksaan kesehatan rutin untuk gangguan kesuburan tidak dianjurkan. Penanda cadangan ovarium memang sesuai dengan kumpulan folikel yang mampu merespons stimulasi gonadotropin selama reproduksi berbantuan, dan dengan demikian dapat digunakan untuk memprediksi jumlah oosit yang diambil selama perawatan fertilisasi in vitro (IVF). Oleh karena itu, pengukuran penanda cadangan ovarium sebelum perawatan IVF diindikasikan untuk memastikan bahwa dosis gonadotropin yang tepat untuk mengelola risiko respons berlebih (berpotensi menyebabkan sindrom hiperstimulasi ovarium; OHSS), dan respons yang kurang (mengakibatkan pertumbuhan folikel yang tidak mencukupi).

Jumlah folikel antral total (AFC) pada USG (US; jumlah folikel antral kecil 2-10 mm) diukur selama fase folikular, atau kadar serum anti-Mullerian hormone (AMH) dapat berfungsi sebagai penanda cadangan ovarium yang berguna. Serum AMH dan total AFC berkorelasi dengan baik satu sama lain dan dengan demikian salah satu nilai dapat digunakan, meskipun keduanya rentan terhadap kesalahan pengukuran karena alasan teknis. Kadar AMH serum hanya berfluktuasi minimal di seluruh fase siklus menstruasi dan dengan demikian dapat diukur setiap saat, sedangkan AFC paling baik diukur selama fase folikular. Tes untuk serum AMH telah berkembang selama beberapa tahun terakhir menjadi lebih dapat diandalkan. Saat ini, standar internasional untuk AMH belum disepakati dan pengujian yang berbeda melaporkan nilai yang berbeda. Dengan demikian, bimbingan dari layanan patologi lokal diperlukan

saat menginterpretasikan nilai AMH. Namun, NICE merekomendasikan bahwa <5,4 pmol/L (pengujian Beckman Coulter generasi II) dapat diprediksi untuk respons yang rendah selama perawatan IVF dan >25,0 pmol/L untuk respons yang tinggi. Demikian pula, total AFC <4 menunjukkan penurunan respons yang diprediksi dan > 16 peningkatan risiko respons hiper selama perawatan IVF. Kadar serum AMH juga meningkat pada PCOS dan kemungkinan akan menjadi bagian dari kriteria diagnosis PCOS di masa mendatang, meskipun pengukurannya untuk indikasi ini saat ini tidak direkomendasikan.

Peningkatan FSH serum (>8.9IU/L) selama fase folikular awal mencerminkan penurunan cadangan ovarium, meskipun ini adalah fitur yang relatif terlambat. NICE merekomendasikan untuk tidak menggunakan volume ovarium, aliran darah ovarium, serum inhibin B atau estradiol sebagai prediktor dari setiap hasil perawatan kesuburan.

e. Estimasi fungsi gonad pada pria dengan analisis semen abnormal

Pada pria, tes darah berikut harus diminta untuk mengevaluasi fungsi testis setelah dua hasil analisis semen abnormal: testosteron puasa sebelum jam 10 pagi (testosteron dapat turun secara fisiologis selama sore hari dan sebagai respons terhadap beban glukosa, LH, FSH, albumin, dan SHBG. Testosteron harus diukur menggunakan metode dialisis ekuilibrium jika tersedia, atau testosteron bebas dapat dihitung menggunakan albumin dan SHBG pada pasien dengan nilai testosteron batas). Kadar testosteron dapat bervariasi dari hari ke hari dan dengan demikian setidaknya dua pengukuran diperlukan untuk mendiagnosis hipogonadisme berdasarkan kadar testosteron yang rendah.

Hipogonadisme hipogonadotropik (testosteron serum rendah $<9,2$ nmol/L dengan FSH/LH normal rendah atau tidak tepat) harus segera dirujuk ke ahli endokrin untuk menyingkirkan hipopituitarisme. Pemeriksaan zat besi (serum feritin, saturasi transferin) harus dilakukan sebagai tes skrining awal untuk hemokromatosis pada pasien dengan hipogonadisme.

LH bekerja pada sel Leydig untuk menghasilkan testosteron, yang pada gilirannya, memberi umpan balik negatif pada sekresi LH. FSH merangsang sel Sertoli testis untuk spermatogenesis, yang pada gilirannya menghasilkan inhibin B untuk umpan balik negatif pada sekresi FSH. Jadi, peningkatan kadar FSH ($>7,6$ IU/L) dalam konteks hipogonadisme menunjukkan kegagalan gonad primer; namun, kadar FSH bisa normal pada hingga 40% pria dengan gangguan spermatogenesis.

f. *Karyotyping* (Kariotipe)

Kariotipe harus dilakukan pada wanita dengan genitalia ambigu, atau bukti insufisiensi ovarium primer, atau gambaran klinis yang menunjukkan sindrom Turner (45X0). Pada pria dengan kegagalan testis etiologi yang tidak diketahui, kariotipe harus diperoleh untuk mengidentifikasi sindrom Klinefelter (47 XXY).

g. *Microbiology*

Chlamydia trachomatis dan gonore sering menjadi penyebab subfertilitas tuba. Setiap episode penyakit radang panggul akut menyebabkan subfertilitas pada 10%-15% kasus. Tes positif harus mendorong kedua pasangan untuk diobati. Status HIV dan hepatitis B dan C juga harus ditentukan sebelum penggunaan alat reproduksi berbantuan.

h. *Imaging* (Pencitraan)

USG transvaginal memberikan informasi tentang anatomi uterus/ovarium, morfologi ovarium dan cadangan ovarium (AFC total). Akses ke ovarium untuk pengambilan oosit melalui pembedahan transvaginal setelah stimulasi ovarium terkontrol selama perawatan IVF dapat dikonfirmasi. Patensi tuba harus dinilai pada wanita dengan ovulasi yang dikonfirmasi dan pasangan dengan analisis air mani normal baik dengan histerosalpingografi (HSG), sonografi histero-kontras (HyCoSy) atau dengan tes 'laparoskopi dan pewarna'. HSG menawarkan penilaian yang kuat dari patensi tuba; namun, HyCoSy memiliki keuntungan menghindari paparan radiasi. Laparoskopi adalah tes invasif, tetapi dapat diindikasikan untuk mengidentifikasi adanya patologi panggul lainnya seperti endometriosis.

Pada laki-laki dengan azoospermia dan testosteron normal dan kadarotropin gonad, pemindaian US skrotum harus dilakukan untuk menyingkirkan penyebab obstruktif subfertilitas pria. Pria dengan tidak adanya vas deferens kongenital bilateral yang terisolasi, seringkali (~ 80%) memiliki mutasi pada gen regulator konduktansi transmembran fibrosis kistik. (Thurston et al., 2019)