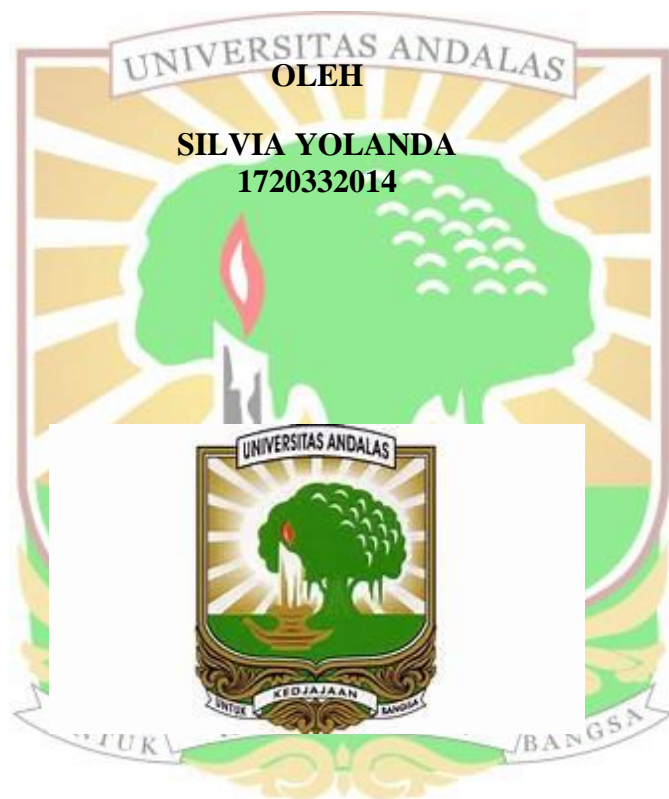


HUBUNGAN INFEKSI VIRUS HERPES SIMPLEX DAN *TOXOPLASMA GONDII* DENGAN KEJADIAN INFERTILITAS PADA WANITA PASANGAN USIA SUBUR (PUS)

TESIS



**PROGRAM STUDI S2 ILMU KEBIDANAN
PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2019**

HUBUNGAN INFEKSI VIRUS HERPES SIMPLEX DAN *TOXOPLASMA GONDII* DENGAN KEJADIAN INFERTILITAS PADA WANITA PASANGAN USIA SUBUR (PUS)

OLEH

SILVIA YOLANDA

1720332014



*Sebagai Salah Satu Syarat
Untuk Memperoleh Gelar Magister Kebidanan
Pada Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas*

**PROGRAM STUDI S2 ILMU KEBIDANAN
PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2019**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Tesis dengan Judul “Hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS) ” adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik Magister, baik di Universitas Andalas maupun di Perguruan Tinggi Lainnya.
2. Tesis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan tidak sah dari pihak lain, kecuali arahan dari Komisi Pembimbing dan masukkan dari Komisi Penguji.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan oleh orang lain, kecuali dikutip secara tertulis dengan jelas dan dicantumkan sebagai acuan dalam tulisan saya dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku.

Demikian pernyataan ini dibuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Padang, Januari 2020
Pembuat Pernyataan



Silvia Yolanda
No. BP 1720332014

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Saya mahasiswa/dosen/tenaga kependidikan* Universitas Andalas yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama lengkap : Silvia Yolanda
No. BP/NIM/NIDN : 1720332014
Program Studi : Magister Ilmu Kebidanan
Fakultas : Kedokteran
Jenis Tugas Akhir : ~~TA-D3/Skripsi/Tesis/Disertasi~~.....*

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Andalas hak atas publikasi *online* Tugas Akhir saya yang berjudul:

Hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS)

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Universitas Andalas juga berhak untuk menyimpan, mengalihmedia/ formatkan, mengelola, merawat, dan mempublikasikan karya saya tersebut di atas selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Padang, Januari 2020
Yang Menyatakan



(Silvia Yolanda)

* pilih sesuai kondisi

** termasuk laporan penelitian, laporan pengabdian masyarakat, laporan magang, dll

LEMBAR PENGESAHAN TESIS


Nama Mahasiswa : Silvia Yolanda
Nomor Buku Pokok : 1720332014
Judul Tesis : Hubungan infeksi virus Herpes simplex dan
Toxoplasma gondii dengan kejadian infertilitas pada
wanita pasangan usia subur (PUS).
Program Studi : S2 Ilmu Kebidanan

Tesis ini telah diuji dan dipertahankan di hadapan Komisi Pembimbing, Komisi Penguji dan Ketua Sidang pada Ujian Akhir Tesis (Komprehensif) Program Studi S2 Ilmu Kebidanan Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan dinyatakan Lulus pada tanggal 31 Desember 2019

Menyetujui,

Komisi Pembimbing


Prof. Dr. Arni Amir, Ms
NIP. 19570717 198603 2 002




Dr. dr. Andani Eka Putra, MSc
NIP. 19720815 199903 1 002


Mengetahui,

**Ketua Program Studi S2 Ilmu
Kebidanan Fakultas Kedokteran**


Prof. Dr. Arni Amir, MS
NIP. 19570717 198603 2 002

Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Wirnsma Arif Harahap, SpB (K)-Onk
NIP. 196610211994121001

	No Alumni Unand	Silvia Yolanda	No Alumni Fakultas
	Tempat/tanggal lahir :Tanjung Mudik / 25 Juli 1994	Fakultas : Kedokteran Pascasarjana	
	Nama orang tua : Agusman	Tanggal lulus : 31 Desember 2019	
	Program Studi : S-2 Kebidanan	IPK :3,44	
	No. BP: 1720332014	Lama Studi : 2 Tahun 5 Bulan	
	Predikat Lulus: memuaskan	Alamat : Air haji, Kec Linggo Sari baganti, Kab Pessel	

ABSTRAK

HUBUNGAN INFEKSI VIRUS HERPES SIMPLEX DAN TOXOPLASMA GONDII DENGAN KEJADIAN INFERTILITAS PADA WANITA PASANGAN USIA SUBUR (PUS)

SILVIA YOLANDA

World Health Organization tahun 2012 memperkirakan secara global kasus infertil yaitu 8%-10%. Penyebab terjadinya kejadian infertil pada pasangan usia subur sebanyak 65% pasangan infertil disebabkan karena adanya kelainan pada wanita, sedangkan 20% disebabkan karena adanya kelainan pada pria dan 15% kondisi lain yang tidak diketahui. Salah satu faktor yang mempengaruhi infertilitas adalah terjadinya infeksi diantaranya infeksi virus Herpes simplex sebanyak 43,1 % dan *Toxoplasma gondii* 60%. penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada wanita pasangan usia subur.

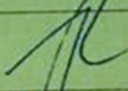

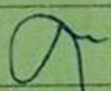
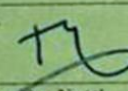
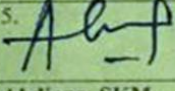
Penelitian ini bersifat analitik dengan desain *case control* terhadap 33 wanita pasangan usia subur infertil dan 33 wanita pasangan usia subur fertil, penelitian ini dilaksanakan di laboratorium mikrobiologi fakultas kedokteran Universitas Andalas pada bulan Juni sampai dengan November 2019. Infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* diperiksa menggunakan PCR dengan panjang produk Herpes simplex 1253 bp dan *Toxoplasma gondii* 193 bp. Responden di wawancara dan dilakukan pengambilan apusan endoservik. Pengolahan data dilakukan dengan komputerisasi dan data di analisa secara statistik menggunakan uji *chi-square*

Hasil penelitian menunjukkan semua wanita pasangan usia subur infertilitas dan fertilitas tidak terinfeksi virus Herpes simplex dan lebih dari separoh terinfeksi *Toxoplasma gondii* terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur ($p = 0,004$) nilai OR (5,950).

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur

Kata Kunci : Infertilitas, Herpes simplex, *Toxoplasma gondii*

Tesis ini telah dipertahankan di depan sidang penguji dan dinyatakan lulus pada tanggal 31 Desember 2019. Abstrak telah disetujui penguji :

Tanda tangan	1. 	2. 	3. 	4. 	5. 
Nama terang	Prof. Dr. Arni Amir, MS	Dr. dr. Andani Eka Putra, MSc	Prof. Dr. dr. Ellyza Nasrul, Sp.PK (K)	Dr. dr. Netti Suharti, M.Kes	Abdiana, SKM, M. Epid

Mengetahui,
Ketua Program Studi : Prof. Dr. Arni Amir, MS
Nama


Tanda Tangan

Alumnus telah mendaftar ke Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas dan mendapat nomor alumnus

Program Pasca Sarjana Universitas		
No. Alumnus Pascasarjana	Nama:	Tanda Tangan
No. Alumnus Universitas	Nama:	Tanda Tangan

ABSTRAK

Hubungan Infeksi Virus Herpes Simplex dan *Toxoplasma Gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur

SILVIA YOLANDA

World Health Organization tahun 2012 memperkirakan secara global kasus infertil yaitu 8%-10%. Penyebab terjadinya kejadian infertil pada pasangan usia subur sebanyak 65% disebabkan karena adanya kelainan pada wanita, sedangkan 20% disebabkan karena adanya kelainan pada pria dan 15% kondisi lain yang tidak diketahui. Salah satu faktor yang mempengaruhi infertilitas adalah terjadinya infeksi diantaranya infeksi virus Herpes simplex sebanyak 43,1% dan *Toxoplasma gondii* 60%. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada wanita pasangan usia subur.

Penelitian ini bersifat analitik dengan desain *case control* terhadap 33 wanita pasangan usia subur infertil dan 33 wanita pasangan usia subur fertil, penelitian ini dilaksanakan di laboratorium mikrobiologi fakultas kedokteran Universitas Andalas pada bulan Juni sampai dengan November 2019. Infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* diperiksa menggunakan PCR dengan panjang produk Herpes simplex 1253 bp dan *Toxoplasma gondii* 193 bp. Responden di wawancara dan dilakukan pengambilan apusan endoservik. Pengolahan data dilakukan dengan komputerisasi dan data di analisa secara statistik menggunakan uji *chi-square*.

Hasil penelitian menunjukkan semua wanita pasangan usia subur infertilitas dan fertilitas tidak terinfeksi virus Herpes simplex dan lebih dari separoh terinfeksi *Toxoplasma gondii* terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur ($p = 0,004$) nilai OR (5,950).

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur

Kata Kunci : Infertilitas, Herpes simplex, *Toxoplasma gondii*

ABSTRACT

Relationship of Herpes Simplex and Toxoplasma Gondii Infection with the incidence of Infertility in Women of Fertile Age Couples

SILVIA YOLANDA

The World Health Organization in 2012 estimated that globally infertile cases were 8% -10%. The cause of the occurrence of infertility in couples of childbearing age as much as 65% of infertile couples is caused by abnormalities in women, while 20% is caused by abnormalities in men and 15% of other conditions that are not known. One of the factors that influence infertility is the occurrence of infections including viral infections Herpes simplex 43,1% and Toxoplasma gondii 60%. This study aims to determine the relationship of Herpes simplex virus infection and Toxoplasma gondii with the incidence of infertility in women of childbearing age.

This research is analytic with case control design of 33 women of infertile fertile couples and 33 women of fertile fertile couples, this study was conducted in the microbiology laboratory of the Andalas University medical faculty in June to November 2019. Herpes simplex and Toxoplasma gondii virus infections were examined using PCR with the length of Herpes simplex 1253 bp and Toxoplasma gondii 193 bp. Respondents were interviewed and endocervical smears were taken. Data processing is done by computerization and the data is analyzed statistically using the chi-square test

The results showed that all women of infertile couples of infertility and fertility were not infected with the Herpes simplex virus and there was a relationship between Toxoplasma gondii infection and the incidence of infertility in women of fertile age couples value ($p = 0.004$) OR (5,950).

The conclusion of this study is that there is a relationship between Toxoplasma gondii infection and the incidence of infertility in women of childbearing age couples.

Keywords: Infertility, Herpes simplex, Toxoplasma gondii

RINGKASAN

Hubungan Infeksi Virus Herpes Simplex dan *Toxoplasma Gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur

SILVIA YOLANDA

Menurut *world health Organization* (2012) Infertilitas adalah suatu gangguan dari sistem reproduksi, kondisi ini ditandai dengan ketidakmampuan untuk hamil secara alami bagi pasangan suami istri usia subur setelah satu tahun teratur melakukan hubungan seksual tanpa perlindungan alat kontrasepsi, infertilitas dapat berupa infertilitas primer yaitu bagi pasangan yang belum memiliki keturunan sebelumnya angka kejadiannya sebesar 62% dan infertilitas sekunder adalah bagi pasangan suami istri yang sudah memiliki keturunan sebelumnya atau pasangan yang pernah mengalami kehamilan sebelumnya meskipun tidak berhasil seperti mengalami abortus, dan kehamilan ektopik angka kejadiannya sebesar 38% (Alhassan *et al.*, 2014).

Penyebab terjadinya kejadian infertil pada pasangan usia subur dapat disebabkan oleh wanita ataupun pria, berdasarkan hasil penelitian sebanyak 65% pasangan infertil disebabkan karena adanya kelainan pada wanita, sedangkan 20% disebabkan karena adanya kelainan pada wanita dan 15% kondisi lain yang tidak diketahui (Oktarina *et al.*, 2014). dan hasil dari penelitian lain menunjukkan kejadian infertilitas pada wanita 15% terjadi pada usia 30 -34 tahun dan meningkat 30% pada usia 35-39 tahun, dan 55% pada usia 40-44 tahun (Syamsiah, 2010).

Berbagai macam faktor Penyebab terjadinya infertilitas pada wanita seperti kelainan organ reproduksi, usia, tingkat stress, *Body Mass Index*,

pekerjaan, hormon dan kelainan anatomi. Kelainan organ reproduksi seperti gangguan pada ovulasi, gangguan tuba, pelvis, serta gangguan uterus. Faktor gizi juga sangat penting dalam mendukung kesuburan, Berat badan yang melebihi berat badan normal atau kurang dari berat badan normal akan mempengaruhi kejadian keterlambatan konsepsi (Indrawati *et al.*, 2017).

Infertilitas seseorang selain disebabkan oleh kelainan organ reproduksi, hormonal, usia, *Body mass index* dan kelainan anatomi juga disebabkan oleh terjadinya infeksi, angka kejadian infertilitas disebabkan oleh infeksi sebesar (64%) (Wijaya, 2016). diantaranya adalah infeksi virus Herpes simplex. Infertilitas tidak hanya dipengaruhi oleh infeksi Herpes Simplex, tetapi juga dapat disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii* (Straface *et al.*, 2012).

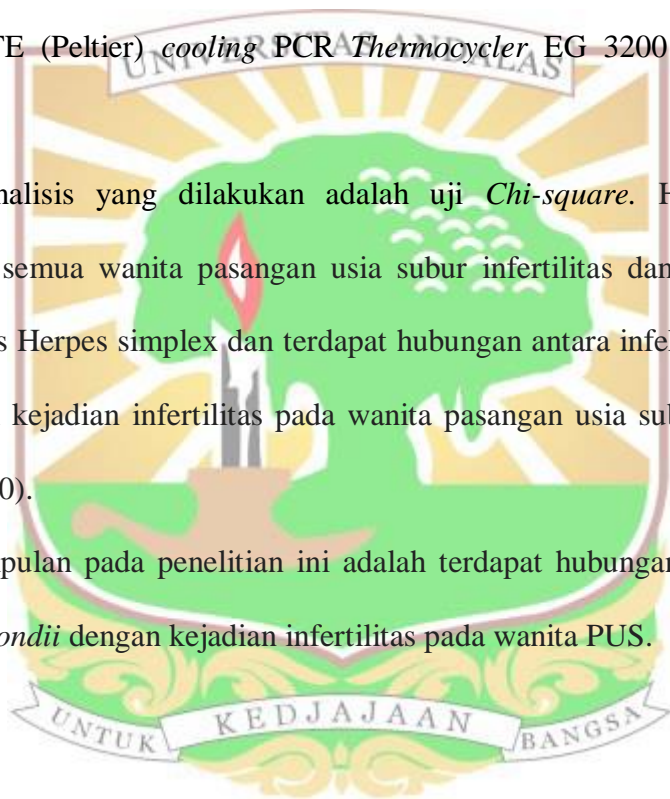
Tujuan penelitian ini adalah mengetahui hubungan Infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada wanita pasangan usia subur.

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. Penelitian ini merupakan penelitian studi analitik dengan desain penelitian yang digunakan adalah *Case Control*. *Case Control*. Dimana penelitian ini dilakukan dengan cara membandingkan dua kelompok yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol dengan jumlah responden dalam penelitian ini sebanyak 66 responden yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 33 responden kelompok kasus (infertilitas) dan 33 responden kelompok kontrol (fertilitas) yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta tidak ada yang drop out dan sampel di ambil secara consecutive sampling

Bahan penelitian ini adalah apusan endoservik responden dibawah **kelaboratorium** mikrobiologi Fakultas kedokteran Universitas Andalas untuk di ambil swab vaginanya dibagian dinding vagina oleh tenaga medis yang ada di laboratorium. Apusan vagina dimasukkan dalam sentrifuse tube yang berisi cairan PBS. Sampel akan disimpan di Laboratorium Mikrobiologi Falkultas Kedokteran Universitas Andalas untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Setelah itu dilakukan isolasi DNA, amplifikasi DNA dengan pemeriksaan PCR konvensional dengan alat TE (Peltier) *cooling* PCR *Thermocycler* EG 3200 lalu dilakukan elektroforesis.

Uji analisis yang dilakukan adalah uji *Chi-square*. Hasil penelitian menunjukkan semua wanita pasangan usia subur infertilitas dan fertilitas tidak terinfeksi virus Herpes simplex dan terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur ($p = 0,004$) nilai OR (5,950).

Kesimpulan pada penelitian ini adalah terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita PUS.



SUMMARY

Relationship of Herpes Simplex and Toxoplasma Gondii Infection with the incidence of Infertility in Women of Fertile Age Couples

SILVIA YOLANDA

According to the World Health Organization (2012) Infertility is a disorder of the reproductive system, this condition is characterized by the inability to get pregnant naturally for couples of childbearing age after one year of regular sexual intercourse without the protection of contraceptives, infertility can be in the form of primary infertility for couples who have not had a previous decline the incidence rate of 62% and secondary infertility is for married couples who already have offspring or couples who have had previous pregnancies even though unsuccessful as having an abortion, and ectopic pregnancy the incidence rate of 38% (Alhassan et al., 2014)

The cause of infertile events in fertile age couples can be caused by women or men, based on the results of the study as many as 65% of infertile couples caused by abnormalities in women, while 20% is caused due to abnormalities in women and 15% other conditions that are not known (Oktarina et al., 2014). and the results of other studies show the incidence of infertility in women 15% occur at the age of 30 -34 years and increase 30% at the age of 35-39 years, and 55% at the age of 40-44 years (Syamsiah, 2010).

Various factors cause infertility in women such as reproductive organ disorders, age, stress levels, body mass index, occupation, hormones and anatomical abnormalities. Reproductive organ disorders such as disorders of ovulation, tubal disorders, pelvis, and uterine disorders. Nutritional factors are

also very important in supporting fertility, body weight that exceeds normal weight or less than normal body weight will affect the occurrence of conceptual delays (Indrawati et al., 2017).

Infertility in a person besides caused by abnormalities of reproductive organs, hormonal, age, body mass index and anatomical abnormalities are also caused by infection, the incidence of infertility is caused by infection by (64%) (Wijaya, 2016). among them the Herpes simplex virus infection. Infertility is not only affected by Herpes Simplex infection, but it can also be caused by the Toxoplasma gondii parasite (Straface et al., 2012).

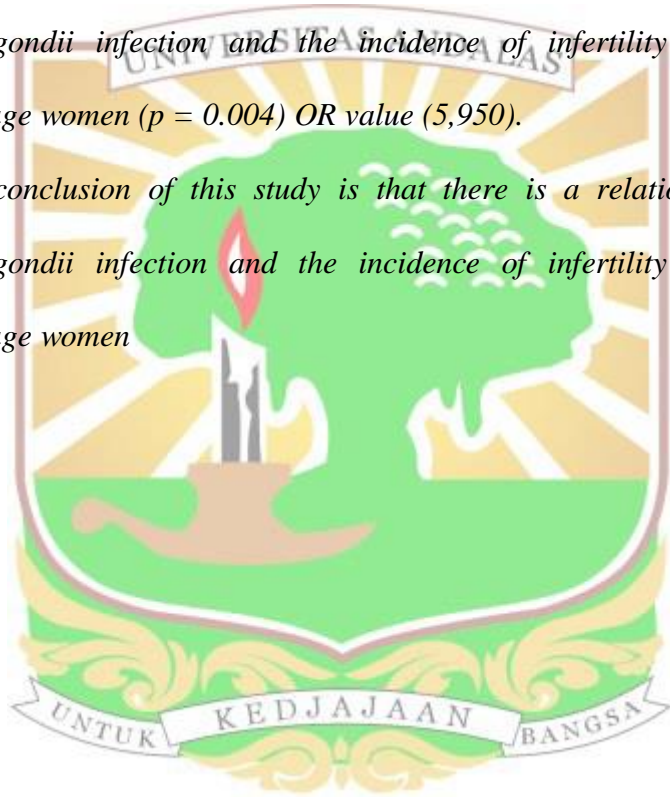
The purpose of this study was to determine the relationship of Herpes simplex and Toxoplasma gondii virus infections with the incidence of infertility in women of childbearing age.

This research was conducted at the Laboratory of Microbiology, Faculty of Medicine, Andalas University. This research is an analytic study with the research design used is Case Control. Case Control. Where this research was carried out by comparing the two groups namely the case group and the control group with the number of respondents in this study were 66 respondents who were divided into two groups ie 33 case group respondents (infertility) and 33 respondent control groups (fertility) who have fulfilled the inclusion and exclusion criteria and none have dropped out and the sample is taken by consecutive sampling The material of this research was the endocervical smear of respondents under the microbiology laboratory of the Andalas University Faculty of Medicine to take a vaginal swab on the vaginal wall by medical personnel in the laboratory. A vaginal swab is inserted in a centrifuge tube containing PBS fluid. Samples will

be stored at the Laboratory of Medical Microbiology at the Andalas University Medical Faculty for further examination. After that, DNA isolation is carried out, DNA amplification by conventional PCR examination with TE (Peltier) cooling PCR Thermocycler EG 3200 then electrophoresis.

The analysis test conducted was the Chi-square test. The results showed that all Couple of childbearing age infertility and fertility women were not infected with the Herpes simplex virus and there was a relationship between Toxoplasma gondii infection and the incidence of infertility in Couple of childbearing age women ($p = 0.004$) OR value (5,950).

The conclusion of this study is that there is a relationship between Toxoplasma gondii infection and the incidence of infertility in Couple of childbearing age women



DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Nama : Silvia Yolanda, STr.Keb
Tempat/Tanggal Lahir : Tanjung Mudik, 25 Juli 1994
Alamat : Air Haji, Kec Linggo Sari Baganti, Kab Pesisir Selatan
No. Telp/HP : 082384832004
Email : silviayolanda73@gmail.com

Riwayat Pendidikan :

1. SD N 30 Tanjung Mudik, lulus tahun 2006
2. SMP N 1 Linggo Sari Baganti, lulus tahun 2009
3. SMA N 1 Linggo Sari Baganti, lulus tahun 2012
4. Diploma III Kebidanan Alifah Padang, lulus tahun 2015
5. Diploma IV Kebidanan STIKes Fort de Kock, lulus tahun 2016
6. S2 Ilmu Kebidanan Universitas Andalas Padang, lulus tahun 2019



KATA PENGANTAR

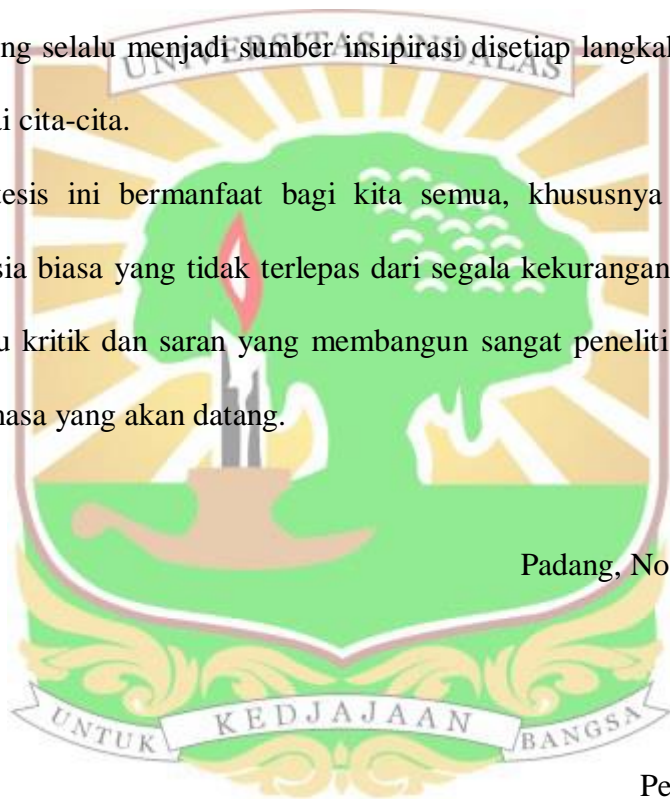
Puji dan syukur penulis ucapkan kehadirat Allah SWT atas berkat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan judul, **“Hubungan Infeksi Virus Herpes Simplex dan *Toxoplasma Gondii* Dengan Kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur”**

Tesis ini diajukan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan studi pada Program Pascasarjana Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Dalam proses penyusunan tesis ini penulis banyak mendapat dukungan dan arahan dari berbagai pihak, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Dr. dr Wirisma Arif Harahap, SpB(K)-Onk selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
2. Prof. Dr. Arni Amir, MS selaku Ketua Program Studi S2 Ilmu Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.
3. Prof. Dr. Arni Amir, MS sebagai ketua komisi pembimbing yang telah meluangkan waktu dan memberi bimbingan, arahan, dukungan dalam menyelesaikan tesis ini.
4. Dr. dr. Andani Eka Putra, MSc sebagai anggota komisi pembimbing yang telah banyak meluangkan waktu, tenaga dan fikiran untuk membimbing, memberikan motivasi, masukan dan arahan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

5. Prof. Dr. dr. Ellyza Nasrul, Sp.PK (K), Dr. dr. Netti Suharti, M.Kes dan Abdiana, SKM, M. Epid sebagai komisi penguji yang telah memberikan pengarahan, masukan dan saran dalam penulisan tesis ini.
6. Seluruh dosen dan Staf program studi S2 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang yang telah memberikan pengarahan dan dukungan selama proses perkuliahan ini.
7. Teristimewa kepada Orang Tua, Suami dan keluarga atas dukungan dan kasih sayang yang selalu menjadi sumber inspirasi disetiap langkah penulis dalam menggapai cita-cita.

Semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua, khususnya untuk penulis, sebagai manusia biasa yang tidak terlepas dari segala kekurangan dan kesalahan, oleh karena itu kritik dan saran yang membangun sangat peneliti harapkan demi perbaikan di masa yang akan datang.



Padang, November 2019

Penulis

DAFTAR ISI

Halaman

SAMPUL DALAM.....	i
LEMBAR PERSYARATAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
LEMBAR PENGESAHAN TESIS.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
RINGKASAN.....	ix
SUMMARY.....	xii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	xv
KATA PENGANTAR	xvi
DAFTAR ISI	xviii
DAFTAR TABEL.....	xx
DAFTAR GAMBAR.....	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN.....	xxiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	9
1.3 Tujuan Penelitian.....	9
1.4 Manfaat Penelitian.....	10
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	11
2.1 Infertilitas.....	11
2.1.1 Definisi Infertilitas.....	11
2.1.2 Klasifikasi Infertilitas.....	12
2.1.3 Epidemiologi Infertilitas.....	15
2.1.4 Penyebab Infertilitas	16
2.1.5 Faktor Risiko Infertilitas.....	17
2.1.6 Diagnosis Infertil Pada Wanita.....	23
2.1.7 Penatalaksanaan Infertilitas.....	25
2.2 Virus Herpes simplex.....	27
2.2.1 Definisi.....	27
2.2.2 Etiologi.....	28
2.2.3 Patofisiologi.....	29
2.2.4 Tingkatan Infeksi.....	30
2.2.5 Manifestasi Klinis.....	32
2.2.6 Insiden.....	34
2.2.7 Tes Diasnostik.....	35
2.2.8 Penatalaksanaan.....	35
2.3 Toxoplasma Gondii.....	36

2.3.1 Defenisi.....	36
2.3.2 Sejarah Toxoplasma gondii.....	38
2.3.3 Morfologi Toxoplasma gondii.....	39
2.3.4 Klasifikasi Toxoplasma.....	42
2.3.5 Siklus Hidup.....	44
2.3.6 Cara infeksi Toxoplasma gondii.....	45
2.3.7 Diagnosa.....	46
2.3.8 Epidemiologi Toxoplasma gondii.....	47
2.3.9 Gejala Klinis.....	48
2.4 <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR).....	50
2.5 Kerangka Teori.....	58
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	59
BAB IV METODE PENELITIAN.....	60
4.1 Desain Penelitian	60
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	60
4.3 Polpulasi dan Sampel Penelitian.....	61
4.4 Teknik pengambilan sampel.....	63
4.5 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	64
4.6 Jenis data.....	65
4.7 Alat dan bahan penelitian.....	66
4.8 cara kerja penelitian.....	66
4.9 Alur Penelitian.....	73
4.10 Keterangan Alur Penelitian.....	73
4.11 Teknik pengolahan data.....	74
4.12 Analisis Data.....	74
BAB V HASIL PENELITIAN.....	75
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	76
5.2 Herpes Simplex.....	76
5.3 Toxoplasma Gondii.....	78
BAB VI PEMBAHASAN.....	79
6.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	79
6.2 Hubungan infeksi virus Herpes simplex dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS).....	83
6.3 Hubungan infeksi virus Toxoplasma Gondii dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS).....	87
6.4 Keterbatasan Penelitian.....	92
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	93
7.1 Kesimpulan.....	93
7.2 Saran.....	93

DAFTAR PUSTAKA
LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
Tabel 2.1	Discharge vagina.....	21
Tabel 2.2	Klasifikasi Toxoplasma gondii.....	42
Tabel 2.3	Perbedaan Elektroforesis Gel Agarosa dan Gel Poliakrilamid	56
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Penelitian.....	76
Tabel 5.2	Herpes Simplex.....	76
Tabel 5.3	Toxoplasma Gondii.....	78



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 2.1	Proses menstruasi normal.....	17
Gambar 2.2	Virus herpes simpleks tipe I (HSV I).....	28
Gambar 2.3	Virus herpes simpleks tipe II (HSV II).....	29
Gambar 2.4	<i>Toxoplasma gondii</i> , Takizoit, Ultrastuktur dari Takizoit, Sista berisi Bradizoit.....	39
Gambar 2.5	Bentukan Takizoit dari <i>Toxoplasma gondii</i>	40
Gambar 2.6	Takizoit yang terlihat di Dalam Sel, Kista yang Berisi Bradizoit.....	41
Gambar 2.7	Bentuk Oosista <i>Toxoplasma gondi</i> pada Feses Kucing..	41
Gambar 2.8	Ilustrasi Sumber Infeksi <i>T. gondii</i> dari Lingkungan Maupun Hewan yang Menyebabkan Zoonosis pada Manusia.....	45
Gambar 2.9	Tahapan Proses PCR	55
Gambar 2.10	Kerangka Teori.....	58
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	59
Gambar 4.1	Rancangan <i>Case control study</i>	60
Gambar 4.2	Alur Penelitian.....	73
Gambar 5.1	Hasil PCR Herpes simplex.....	77
Gambar 5.3	Hasil PCR <i>Toxoplasma gondii</i>	78



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Penjelasan sebelum persetujuan (*Information for contion*)
- Lampiran 2 : Lembar Persetujuan (*Informed Consent*)
- Lampiran 3 : Kuisisioner penelitian
- Lampiran 4 : Master Tabel
- Lampiran 5 : Hasil Analisis SPSS
- Lampiran 6 : Surat Izin Pengambilan Data Pendahuluan
- Lampiran 7 : Surat Balasan Pengambilan Data Awal
- Lampiran 8 : Surat Kelayakan Etik Penelitian
- Lampiran 9 : Surat Izin Penelitian
- Lampiran 10 : Surat Selesai Penelitian dari laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
- Lampiran 11 : Surat Selesai Penelitian dari laboratorium Klinik Pramita
- Lampiran 12 : Dokumentasi Isolasi DNA
- Lampiran 13 : Dokumentasi Amplifikasi DNA
- Lampiran 14 : Dokumentasi Hasil Amplifikasi Virus Herpes Simplex
- Lampiran 15 : Dokumentasi Hasil Amplifikasi Toxoplasma Gondii



DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Nama
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BSA	Bovine Serum Albumin
BPS	Badan Pusat Statistik
BKKBN	Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional
BMI	Body Mass Index
DNA	Deoxyribo Nucleic Acid
dATP	deoksiadenosin trifosfat
dTTP	deoksitimidi trifosfat
dCTP	deoksisitidin trifosfat
dGTP	deoksiguanin trifosfat
GnRH	Gonadotropin releasing Hormone
FSH	Follicle-Stimulating Hormone
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HSV	Herpes Simplex Virus
IMS	Infeksi Menular Seksual
IUI	Inseminasi Intra Uterin
KS	Klomifen Sitrak
LH	Hormon Luteinizing
LOD	Laparoskopi Ovarian Drilling
NSFG	<i>National Survey of Family Growth</i>
PID	Pelvic Inflammatory Disease
PCR	Polymerase Chain Reaction



PUS	Pasangan Usia Subur
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>
TORCH	<i>Toxoplasma gondii</i> , Rubella, <i>Cytomegalovirus</i> ,
WHO	World Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut *world health Organization* (2012) Infertilitas adalah suatu gangguan dari sistem reproduksi, kondisi ini ditandai dengan ketidakmampuan untuk hamil secara alami bagi pasangan suami istri usia subur setelah satu tahun teratur melakukan hubungan seksual tanpa perlindungan alat kontrasepsi, infertilitas dapat berupa infertilitas primer yaitu bagi pasangan yang belum memiliki keturunan sebelumnya angka kejadiannya sebesar 62% dan infertilitas sekunder adalah bagi pasangan suami istri yang sudah memiliki keturunan sebelumnya atau pasangan yang pernah mengalami kehamilan sebelumnya meskipun tidak berhasil seperti mengalami abortus, dan kehamilan ektopik angka kejadiannya sebesar 38% (Alhassar *et al.*, 2014).

Infertilitas masih merupakan masalah kesehatan di dunia, *World Health Organization* (2012) memperkirakan secara global adanya kasus infertil pada pasangan usia subur yaitu 8%-10% atau sekitar 50- 80 juta pasangan infertil di dunia (Triwani, 2013). di Amerika Serikat menurut *National Survey of Family Growth* (NSFG) persentase wanita infertil pada tahun 1982 dan 1988 yaitu 8,4 % dan meningkat menjadi 10,2 % (6,2 juta) pada tahun 1995. Menurut penelitian Stephen dan Chandra diperkirakan 6,3 juta wanita di Amerika Serikat mengalami infertil dan diperkirakan akan meningkat menjadi (5,4-7,7) juta pada tahun 2025. Infertilitas di Negara berkembang terjadi lebih tinggi yaitu sekitar 30% dibandingkan negara maju (masoumi *et al.*, 2013). Prevalensi infertilitas di Asia

yaitu sekitar 30% di Kamboja, 43,7% di Turkmenistan dan 21,3% di Indonesia (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

Infertilitas di Indonesia menurut data badan pusat statistik (BPS) tahun (2012) Dari 39,8 juta pasangan usia subur (PUS) di Indonesia pada tahun 2012, 10 – 15% diantaranya mengalami infertil atau sekitar 4 – 6 juta pasangan, kejadian infertil di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahun. Prevalensi pasangan infertil di Indonesia tahun 2013 adalah sekitar 15-25% dari seluruh pasangan yang ada (Risksdas, 2013). Di Provinsi Sumatera Barat tidak terdapat data jumlah pasangan usia subur yang mengalami infertilitas, namun berdasarkan data BKKBN (Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional) tahun 2017, prevalensi pasangan usia subur yang tidak memiliki anak sebesar 9,2% dari 11 kecamatan yang berada di Kota Padang, kecamatan Padang Utara menempati urutan tertinggi pasangan usia subur yang tidak memiliki anak sebesar 11,5% (BKKBN Sumatera Barat, 2018).

Penyebab terjadinya kejadian infertil pada pasangan usia subur dapat disebabkan oleh wanita ataupun pria, berdasarkan hasil penelitian sebanyak 65% pasangan infertil disebabkan karena adanya kelainan pada wanita, sedangkan 20% disebabkan karena adanya kelainan pada pria dan 15% kondisi lain yang tidak diketahui (Oktarina *et al.*, 2014). dan hasil dari penelitian lain menunjukkan kejadian infertilitas pada wanita 15% terjadi pada usia 30 -34 tahun dan meningkat 30% pada usia 35-39 tahun, dan 55% pada usia 40-44 tahun (Syamsiah, 2010).

Berbagai macam faktor Penyebab terjadinya infertilitas pada wanita seperti kelainan organ reproduksi, usia, tingkat stress, *Body Mass Index*,

pekerjaan, hormon dan kelainan anatomi. Kelainan organ reproduksi seperti gangguan pada ovulasi, gangguan tuba, pelvis, serta gangguan uterus. kelainan organ reproduksi lebih berisiko terjadinya infertilitas dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami kelainan organ reproduksi, Sedangkan ketidakseimbangan hormon dapat terjadi pada wanita yang mengalami stress sesuai dengan teori yang dikemukakan oleh Mark Saver mengenai *Psychomatic Medicine* yang menjelaskan bahwa wanita yang memiliki tingkat stres yang tinggi maka kemungkinannya untuk hamil akan semakin kecil dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami stress. Ketidakseimbangan hormon termasuk hormon yang berkaitan dengan sistem reproduksi yang dapat mempengaruhi proses terjadinya ovulasi. Faktor gizi juga sangat penting dalam mendukung kesuburan, *Body Mass Index* (BMI) merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur status gizi pada orang dewasa. Berat badan dan perubahan pada berat badan yang melebihi berat badan normal atau kurang dari berat badan normal akan mempengaruhi kejadian keterlambatan konsepsi (Indrawati *et al.*, 2017).

Infertilitas seseorang selain disebabkan oleh kelainan organ reproduksi, hormonal, usia, *Body mass index* dan kelainan anatomi juga disebabkan oleh terjadinya infeksi, angka kejadian infertilitas disebabkan oleh infeksi sebesar (64%) (Wijaya, 2016). Diantaranya adalah infeksi virus Herpes simplex. Infertilitas tidak hanya dipengaruhi oleh infeksi Herpes Simplex, tetapi juga dapat disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii* (Straface *et al.*, 2012).

Virus Herpes simplex virus merupakan penyakit berbentuk lesi pada kulit yang menimbulkan infeksi akut dan ditandai dengan vesikel berkelompok pada kulit yang lembab. Virus Herpes simplex terdiri dari 2 tipe yaitu tipe-1 dan tipe-2.

Virus Herpes simpleks tipe-2 adalah penyebab sebagian besar infeksi pada genital dan hampir selalu menular seksual. Virus Herpes simpleks tipe-1 biasanya ditularkan melalui kontak non seksual. Namun, Herpes simplex tipe-1 juga telah muncul sebagai penyebab infeksi pada genital di beberapa Negara maju dan Negara berkembang. (Anzivino *et al.*, 2009). Penyakit ini biasanya tidak hanya menyerang organ genital atau alat kelamin tapi juga dapat menyerang daerah mulut dan wajah yang dapat menyebabkan luka melepuh kecil. Inokulasi Herpes simplex dapat terjadi secara kebetulan, misalnya kontak kulit yang tidak menggunakan sarung tangan dan mengalami *Herpetic Whitlow* pada jari tangannya. Infeksi Herpes simplex berlangsung dalam tiga tingkat yaitu infeksi primer, fase laten dan infeksi rekurens (Handoko, 2010).

Infeksi Herpes simplex tersebar kosmopolit dan menyerang baik pria maupun wanita dengan frekuensi yang tidak berbeda (Siregar dan khardinata, 2005). Seroprevalensi Herpes simplex meningkat 30 % sejak tahun 1970 dan menyebabkan 1 dari 5 orang dewasa terinfeksi virus Herpes simplex. (Straface *et al.*, 2012). Tahun 2012, 19,2 juta orang dengan rentang usia antara 15-49 tahun terinfeksi virus Herpes simpleks genital. Angka tertinggi kasus Herpes simplex ditemukan di Afrika, Asia Tenggara dan daerah pasifik barat. Di Amerika Serikat, lebih dari 65% orang dewasa teridentifikasi seropositif terhadap Herpes simplex. Untuk daerah Timur Tengah dan Afrika Utara, sebuah studi meta analisis menyebutkan bahwa sedikitnya 65% anak dan 90% orang dewasa telah terpajan virus Herpes simplex. Data epidemiologi herpes simpleks secara nasional di Indonesia belum tersedia (Chabane *et al.*, 2019). Infeksi primer oleh Herpes

simplex biasanya terjadi sebanyak 25-50% dari populasi pada usia di atas 20 tahun dan berhubungan dengan peningkatan aktivitas seksual (Sterry, 2006).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian Marci *et al.*, 2016 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara beberapa jenis virus Herpes menyebabkan infertilitas. Dari penelitian ditemukan bahwa dari wanita yang mengalami infertilitas, 43,1 % diantaranya ditemukan virus herpes. Sedangkan 36,9 % wanita yang tidak mengalami masalah kehamilan tidak ditemukan virus Herpes (Marci *et al.*, 2016).

Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa virus Herpes simplex berhubungan dengan kejadian infertilitas primer pada wanita pasangan usia subur di Mysore, infeksi saluran reproduksi yang disebabkan oleh infeksi virus Herpes simplex dapat meningkatkan penyebaran patogen dari organ reproduksi eksternal ke organ reproduksi internal sehingga infeksi virus Herpes simplex dapat meningkatkan inflamasi inang pada organ reproduksi internal, yang dapat menyebabkan kerusakan tuba, mayoritas infeksi Herpes simplex pada wanita tidak menunjukkan gejala, Prevalensi infeksi Herpes simplex adalah (11,5 %), dan ditemukan hubungan antara infertilitas primer dan infeksi Herpes simplex (Adamson *et al.*, 2011).

Infeksi virus Herpes simplex yang ditularkan melalui hubungan seksual ataupun kontak kulit yang terinfeksi Herpes simplex dengan alat reproduksi dapat meningkatkan penyebaran patogen dari organ reproduksi eksternal kepada organ reproduksi internal sehingga dapat menyebabkan kerusakan saluran tuba pada organ reproduksi internal, saluran tuba yang terinfeksi virus Herpes simplex dapat mengakibatkan penyempitan atau penutupan dari saluran tuba

itu sendiri, sehingga dapat menghambat pertemuan ovum dan sperma yang berakibat tidak terjadinya ovulasi dan berdampak pada kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (Adamson *et al.*, 2011).

Toxoplasma gondii merupakan golongan Protozoa yang bersifat parasit obligat intraseluler. Toksoplasmosis merupakan suatu penyakit infeksi parasit yang dapat dijumpai hampir di seluruh dunia karena berbagai faktor seperti usia, kebiasaan, gizi, kontak dengan kucing dan konsumsi daging kurang matang. Wanita pranikah memiliki risiko terinfeksi *Toxoplasma gondii* yang berdampak pada kesuburan dan kehamilan setelah menikah (Sari dan Gugun, 2014). Salah satu alasan penting untuk menghentikan penyebaran *Toxoplasma gondii* ialah siklus hidupnya yang kompleks, yang terdiri dari fase seksual dan fase aseksual. Reproduksi seksual terjadi pada inang definitif yaitu felid. Setelah infeksi mereka menumpahkan ookista dalam tinja untuk mencemari air, lingkungan dan menularkan infeksi tersebut ke inang lain jika ookista tertelan. Pada inang perantara, parasit merambat secara aseksual dan mereka dapat ditransmisikan antara inang perantara melalui predasi. Sebagian besar kasus toksoplasmosis manusia diperkirakan berasal dari konsumsi daging kurang matang yang terinfeksi (Montoya dan Liesenfeld., 2004). Gejala klinis dari penyakit ini tidak nampak, namun telah banyak menimbulkan kerugian bagi manusia (Nurchahyo dan Priowododo, 2019).

Infeksi *Toxoplasma gondii* ini tersebar di seluruh dunia, Diperkirakan 30-60% penduduk dunia terinfeksi oleh *Toxoplasma gondii*. Di Indonesia, toksoplasmosis mulai diteliti oleh Durfee sejak tahun 1971 dan 1972 yang dilaporkan pada tahun 1976 (Sasmita, 2006). dimana manusia berperan sebagai

hospes perantara, kucing dan famili Felidae lainnya merupakan hospes definitif. Angka kejadian toksoplasmosis di Indonesia ditunjukkan dengan adanya zat anti *T. gondii*, pada manusia adalah 20-63%, pada kucing 35-73%, babi 11-36%, kambing 11-61%, anjing 75% dan pada ternak lain kurang dari 10% (Gandahusada, 2003). Infeksi penyakit ini mempunyai prevalensi yang cukup tinggi, terutama pada masyarakat yang mempunyai kebiasaan makan daging mentah atau kurang matang. Di Indonesia faktor-faktor tersebut disertai dengan keadaan sanitasi lingkungan dan banyaknya sumber penularan terutama kucing dan famili Felidae, (Renny *et al.*, 2014).

Dalam siklus hidup *Toxoplasma gondii*, setelah menelan parasit dan perkembangbiakan *tachyzoite* selama tahap akut, parasit biasanya terlokalisasi di organ yang berbeda termasuk organ reproduksi pria dan wanita dari inang perantara. Jadi, infeksi dapat menyebabkan beberapa efek buruk pada fungsi reproduksi. Dalam beberapa tahun terakhir dampak mendalam infeksi *Toxoplasma* pada fungsi reproduksi wanita telah dilaporkan oleh beberapa penelitian (Dalimi dan Abdoli, 2013).

Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa wanita yang dalam usia reproduksinya bila terkena *Toksoplasma gondii* dapat menimbulkan aborsi dan gangguan fertilitas. (Zhou *et al*, 2002). Di Indonesia menunjukkan prevalensi yang cukup tinggi dari beberapa hasil penelitian ditemukan 67% wanita kasus infertilitas didapatkan sebanyak 10,3% disebabkan oleh *Toxoplasma gondii* (Gershon, A. 1998).

Berdasarkan hasil penelitian Zhou *et al*, (2002) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara infeksi *toxoplasma gondii* terhadap kejadian

infertilitas. Hasil positif infeksi *Toxoplasma gondii* pada pasangan infertilitas secara signifikan lebih tinggi dari pada pasangan fertilitas yaitu 34,83% pasangan infertil yang positif terinfeksi *Toxoplasma gondii* dan 12,11% pasangan infertil yang tidak terinfeksi *Toxoplasma gondii*, pada pasangan fertilitas yang terinfeksi *Toxoplasma gondii* lebih rendah dari kelompok infertilitas yaitu 32,5% pasangan usia subur yang positif terinfeksi *Toxoplasma gondii* dan 15,94% pasangan fertilitas tidak terinfeksi *Toxoplasma gondii* (Zhou *et al*, 2002).

Infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas disebabkan karena *Oocyst Toxoplasma gondii* yang masuk kedalam tubuh manusia berada pada stadium takizoit secara terus menerus yang disebabkan oleh menurunnya imunitas tubuh pada wanita pasangan usia subur, takizoit yang aktif dapat masuk kedalam jaringan endometrium, dimana takizoit akan memperbanyak diri pada jaringan endometrium, perbanyakannya dari takizoit akan dapat menimbulkan luka pada jaringan endometrium sehingga terjadinya endometritis, terjadinya endometritis pada uterus dapat menghalangi terbentuknya plasenta sehingga tidak dapat terjadinya kehamilan (Akarsu *et al.*, 2011).

Beberapa faktor predisposisi tingginya angka kejadian infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma Gondii* antara lain tingkat penularan yang tinggi dan perubahan perilaku seksual. maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan Infeksi Hubungan Infeksi Virus Herpes simplex Dan *Toxoplasma gondii* Terhadap Kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur (PUS)”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas dapat dirumuskan masalah penelitian ini adalah

1.2.1 Berapakah distribusi frekuensi infeksi virus Herpes simplex pada wanita pasangan usia subur (PUS)?

1.2.2 Berapakah distribusi frekuensi infeksi *Toxoplasma gondii* pada wanita pasangan usia subur (PUS)?

1.2.3 Apakah ada hubungan infeksi virus Herpes simplex dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS) ?

1.2.4 Apakah ada hubungan infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Adapun tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui Hubungan Infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas pada Wanita pasangan usia subur (PUS).

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui distribusi frekuensi Infeksi virus Herpes simplex pada wanita pasangan usia subur (PUS).
- b. Mengetahui distribusi frekuensi Infeksi *Toxoplasma gondii* pada wanita pasangan usia subur (PUS).
- c. Mengetahui hubungan Infeksi virus Herpes simplex dengan kejadian Infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS)
- d. Mengetahui hubungan Infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian Infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Peneliti

Untuk menambah pengetahuan peneliti serta dapat mengembangkan wawasan berpikir analisis dan sistematis dalam mengidentifikasi masalah kesehatan di masyarakat serta sebagai pengembangan kemampuan peneliti dalam penulisan karya tulis ilmiah dan dapat berlatih dalam menerapkan ilmu tentang metode penelitian yang baik dan benar selama belajar di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

1.4.2 Manfaat bagi Klinisi

Sebagai acuan untuk dugaan terjadinya infertilitas pada pasien yang diduga infertil serta sebagai landasan untuk pengelolaan dan terapi lebih lanjut

1.4.3 Manfaat bagi Masyarakat

Untuk menambah pengetahuan bagi masyarakat akan pentingnya menjaga kesehatan reproduksi sebagai tindakan kuratif dari penyakit yang mengakibatkan infeksi seperti virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan cara menerapkan hidup di lingkungan yang sehat dan tidak bergonta ganti pasangan.

1.4.4 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Dapat memberikan informasi mengenai hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* terhadap kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur serta untuk mengetahui salah satu faktor resiko terjadinya kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur adalah infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma Gondii* dan sebagai bahan dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai faktor resiko yang mempengaruhi kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Infertilitas

2.1.1 Definisi Infertilitas

Infertilitas merupakan suatu ketidakmampuan untuk hamil secara alami bagi pasangan suami istri usia subur setelah satu tahun teratur melakukan hubungan seksual tanpa perlindungan alat konsepsi, infertilitas dapat berupa infertilitas primer yaitu bagi pasangan yang belum memiliki keturunan sebelumnya dan infertilitas sekunder bagi pasangan yang sudah memiliki keturunan sebelumnya meskipun kehamilan sebelumnya mungkin tidak berhasil misalnya, Mengalami abortus, dan kehamilan ektopik (Shahnaz dan Ayesha, 2016).

Infertilitas merupakan suatu ketidakmampuan pasangan usia subur dalam memiliki keturunan dimana belum terjadi kehamilan setelah bersenggama secara teratur 2-3 x / minggu, tanpa memakai metode pencegahan selama 12 bulan. Pasangan suami-istri dianggap fertil untuk bisa memiliki anak apabila suami memiliki sistem dan fungsi reproduksi yang sehat sehingga mampu menghasilkan dan menyalurkan sel kelamin pria (spermatozoa) ke dalam organ reproduksi istri dan istri memiliki sistem dan fungsi reproduksi yang sehat sehingga mampu menghasilkan sel kelamin wanita (sel telur atau ovum) yang dapat dibuahi oleh spermatozoa dan memiliki rahim yang dapat menjadi tempat perkembangan janin, embrio, hingga bayi berusia cukup bulan dan dilahirkan. Dua faktor yang telah disebutkan tersebut apabila tidak dimiliki oleh pasangan suami-istri, pasangan tersebut tidak akan mampu memiliki anak atau infertil (Manuaba, 2012).

Menurut dokter ahli reproduksi, sepasang suami istri dikatakan infertil jika tidak hamil setelah 12 bulan melakukan hubungan intim secara rutin (1-3 kali seminggu) dan bebas kontrasepsi bila perempuan berumur kurang dari 34 tahun. Tidak hamil setelah enam bulan melakukan hubungan intim secara rutin dalam kurun 1-3 kali seminggu dan bebas kontrasepsi bila perempuan berumur lebih dari 35 tahun serta perempuan yang bisa hamil namun tidak sampai melahirkan sesuai masanya (37-42 minggu). Pada dasarnya infertilitas adalah ketidakmampuan secara biologis dari seorang laki-laki atau seorang perempuan untuk menghasilkan keturunan. Infertilitas adalah suatu kondisi yang mempengaruhi seperlima hingga seperenam pasangan di usia reproduksi. Dalam bidang reproduksi kesehatan, infertilitas menyiratkan defisiensi yang tidak membahayakan integritas fisik individu, juga tidak mengancam jiwa. Namun, kekurangan tersebut dapat berdampak negatif pada perkembangan individu, membawa frustrasi dan melemahkan kepribadian, karena sebagian besar pasangan menganggap memiliki anak-anak sebagai tujuan utama (Olmedo, 2002).

2.1.2 Klasifikasi Infertilitas

Jenis infertilitas ada dua yaitu infertilitas primer dan infertilitas sekunder.

a. Infertilitas primer

Infertilitas primer merupakan pasangan suami-istri yang belum mampu dan belum pernah memiliki anak setelah 1 tahun berhubungan seksual sebanyak 2-3 kali per minggu tanpa menggunakan alat kontrasepsi dalam bentuk apapun. Atau dikatakan infertilitas primer apabila istri belum pernah hamil walaupun melakukan hubungan seksual tanpa usaha kontrasepsi dan berada pada kepada kemungkinan kehamilan selama dua belas bulan (Shahnaz dan Ayesha, 2016).

Infertilitas primer banyak dialami oleh pasangan suami istri, penyebabnya dapat disebabkan oleh gaya hidup masing-masing yang kurang sehat. Seperti tidak tercukupinya asupan makanan yang menunjang produksi hormon reproduksi, tidak melakukan olahraga, stress berkepanjangan yang nantinya akan mempengaruhi produksi hormon dan masalah waktu yang tepat untuk melakukan hubungan seksual (Nieuwenhuis et al., 2009).

Berdasarkan beberapa hasil penelitian penyebab dari infertilitas primer pada wanita pasangan usia subur adalah, faktor tuba, faktor uterus, dan faktor ovarium (Sule, 2008).

b. Infertilitas sekunder

Infertilitas sekunder adalah apabila istri pernah hamil, namun kemudian tidak terjadi kehamilan lagi walaupun melakukan hubungan seksual tanpa usaha kontrasepsi dan berada kepada kemungkinan kehamilan selama dua belas bulan (Shahnaz dan Ayesha, 2016).

Penyebab Masalah infertilitas sekunder sangat berhubungan dengan masalah pada pasangan dengan infertilitas primer. Sebagian besar pasangan dengan infertilitas sekunder menemukan penyebab masalah kemandulan sekunder tersebut, dari kombinasi berbagai faktor meliputi :

1) Usia

Faktor usia sangat berpengaruh pada kesuburan seorang wanita. Selama wanita tersebut masih dalam masa reproduksi yang berarti mengalami haid yang teratur, kemungkinan masih bisa hamil. Akan tetapi seiring dengan bertambahnya usia maka kemampuan indung telur untuk menghasilkan sel telur akan mengalami penurunan. Penelitian menunjukkan bahwa potensi wanita untuk

hamil akan menurun setelah usia 25 tahun dan menurun drastis setelah usia diatas 38 tahun. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh National Center for Health Statistics menunjukkan bahwa wanita subur berusia dibawah 25 tahun memiliki kemungkinan hamil 96% dalam setahun, usia 25 – 34 tahun menurun menjadi 86% dan 78% pada usia 35 – 44 tahun (Kubo, 2008).

2) Masalah reproduksi

Masalah pada sistem reproduksi akan berkembang setelah kehamilan awal bahkan, kehamilan yang lalu kadang-kadang menyebabkan masalah reproduksi yang benar-benar mengarah pada infertilitas sekunder, misalnya perempuan yang melahirkan dengan operasi caesar, dapat menyebabkan jaringan parut yang mengarah pada penyumbatan tuba. Masalah lain yang juga berperan dalam reproduksi yaitu ovulasi tidak teratur, gangguan pada kelenjar pituitary dan penyumbatan saluran sperma.

3) Faktor gaya hidup

Perubahan pada faktor gaya hidup juga dapat berdampak pada kemampuan setiap pasangan untuk dapat menghamili atau hamil lagi. Wanita dengan berat badan yang berlebihan sering mengalami gangguan ovulasi, karena kelebihan berat badan dapat mempengaruhi estrogen dalam tubuh dan mengurangi kemampuan untuk hamil. Pria yang berolah raga secara berlebihan juga dapat meningkatkan suhu tubuh mereka, yang mempengaruhi perkembangan sperma dan penggunaan celana dalam yang ketat juga mempengaruhi motilitas sperma (Kubo, 2008).

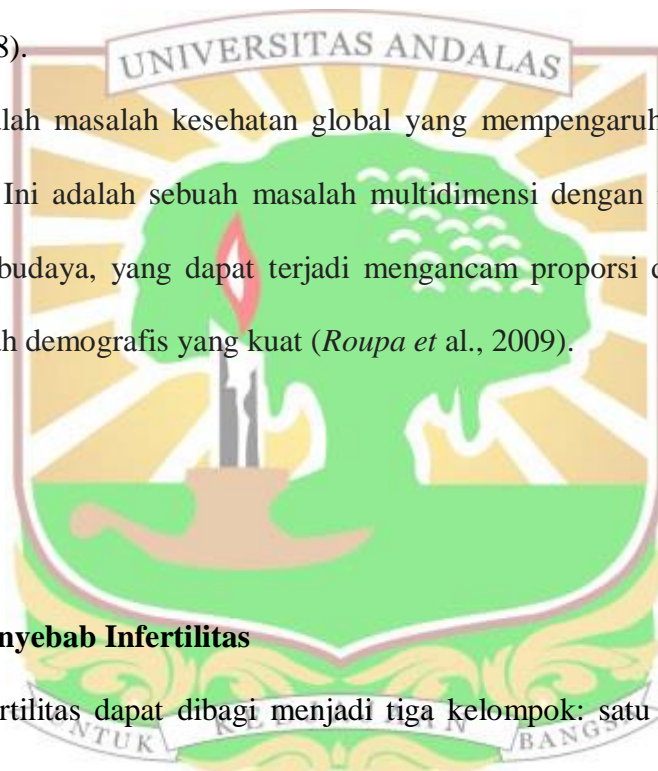
2.1.3 Epidemiologi Infertilitas

Prevalensi pasangan infertil di dunia diperkirakan satu dari tujuh pasangan bermasalah dalam hal kehamilan. Survei kesehatan rumah tangga di Indonesia

tahun 2000, diperkirakan ada kurang lebih 3,5 juta pasangan (7 juta orang) infertil. Pasangan infertil telah meningkat mencapai 15-20% dari sekitar 50 juta (Hekler, 2001).

Infertilitas sebanyak 40% disebabkan oleh wanita, 20% oleh pria dan 40% lainnya di sebabkan oleh faktor pria dan wanita (Thomas R, 2003). Prevalensi kejadian infertilitas perempuan di Indonesia sebanyak infertil primer 15% pada usia 30-34 tahun, meningkat 30% pada usia 35-39 tahun dan 64% pada usia 40-44 tahun (Permadi, 2008).

infertilitas adalah masalah kesehatan global yang mempengaruhi sekitar 8-10% pasangan dan Ini adalah sebuah masalah multidimensi dengan implikasi sosial, ekonomi dan budaya, yang dapat terjadi mengancam proporsi di negara-negara dengan masalah demografis yang kuat (Roupa et al., 2009).



2.1.4 Penyebab Infertilitas

Penyebab infertilitas dapat dibagi menjadi tiga kelompok: satu pertiga masalah terkait pada wanita, satu pertiga pada pria dan satu pertiga disebabkan oleh faktor kombinasi.

a. Infertilitas Pada Wanita

Infertilitas pada wanita dapat disebabkan oleh:

1) Hormonal

Gangguan glandula pituitaria, thyroidea, adrenalis atau ovarium yang menyebabkan kegagalan ovulasi, kegagalan endometrium uterus untuk

berproliferasi sekresi, sekresi vagina dan cervix yang tidak menguntungkan bagi sperma, kegagalan gerakan (motilitas) tuba falopii yang menghalangi spermatozoa mencapai uterus (Llewelin D, 2002)

2) Obstruksi

Saluran telur atau tuba fallopi yang tersumbat bertanggung jawab sepertiga dari penyebab infertilitas. Sumbatan tersebut dapat disebabkan oleh kelainan kongenital, penyakit radang pelvis yang umum, contohnya apendisitis dan peritonitis, dan infeksi tractus genitalis, contohnya gonore (Llewelin, 2002).

3) Faktor lokal

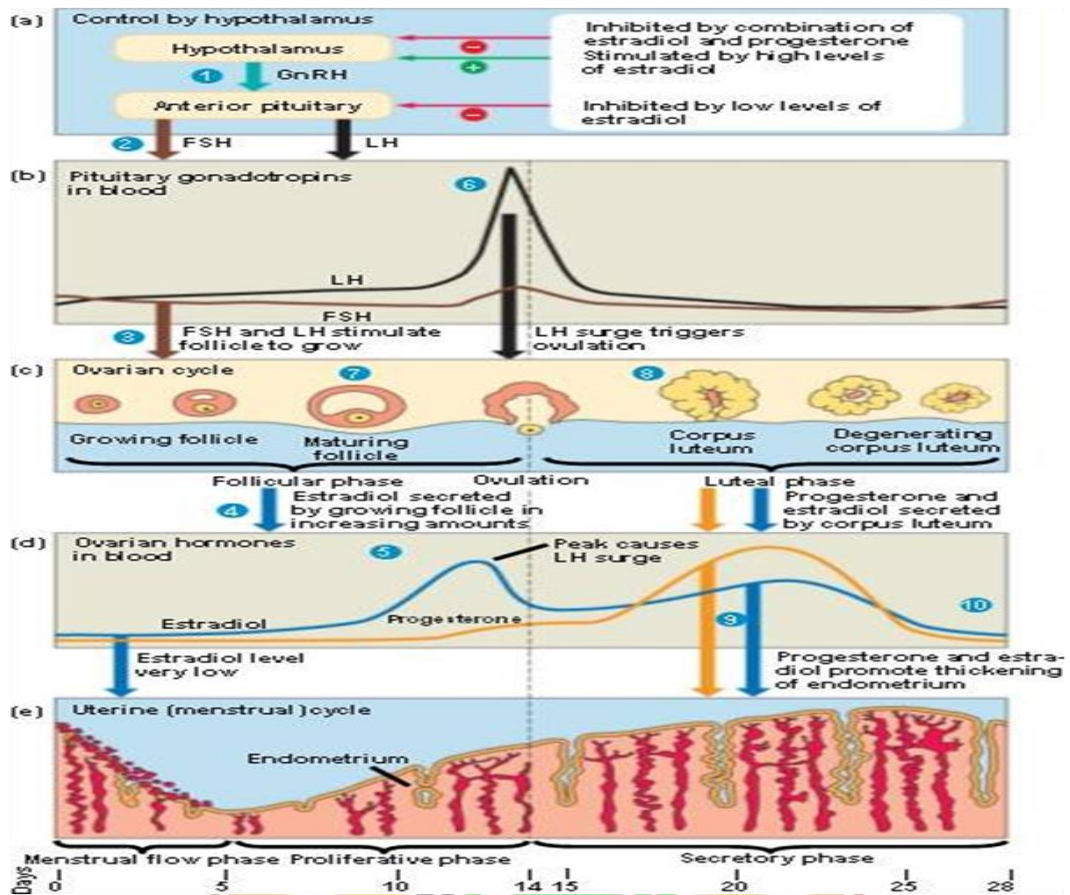
Faktor-faktor lokal yang menyebabkan infertil pada wanita adalah fibroid uterus yang menghambat implantasi ovum, erosi cervix yang mempengaruhi PH sekresi sehingga merusak sperma, kelainan kongenital vagina, cervix atau uterus yang menghalangi pertemuan sperma dan ovum, mioma uteri oleh karena menyebabkan tekanan pada tuba, distorsi, atau elongasi kavum uteri, iritasi miometrium, atau torsi oleh mioma yang bertangkai (Wiknjosastro, 2008).

2.1.5 Faktor Risiko Infertilitas

a. Faktor Risiko Infertilitas Pada Wanita

1) Gangguan ovulasi

Gangguan yang paling sering dialami perempuan infertil adalah gangguan ovulasi. Bila ovulasi tidak terjadi maka tidak akan ada sel telur yang bisa dibuahi. Salah satu tanda wanita yang mengalami gangguan ovulasi adalah haid yang tidak teratur dan haid yang tidak ada sama sekali (Aizid, 2010).



Gambar 2.1. Proses menstruasi normal (Aizid, 2010).

2) Sindrom Ovarium Polikistik

Sindroma ovarium polikistik merupakan suatu kumpulan gejala yang diakibatkan oleh gangguan sistem endokrin. Kelainan ini banyak ditemukan pada wanita usia reproduksi. Gejala tersering yang ditimbulkannya antara lain infertilitas karena siklus yang anovulatoar, oligo sampai amenore, obesitas dan hirsutisme. Sindrom ovarium polikistik ini menimbulkan perubahan hormonal-biokimia seperti peningkatan luteinising hormone (LH) serum, rasio LH/FSH (follicle stimulating hormone) yang meningkat, adanya resistensi insulin dan peningkatan androgen plasma. Sindrom ovarium polikistik menyebabkan 5-10% wanita usia reproduksi menjadi infertil.

3) Masalah Tuba

Peranan faktor tuba paling sering ditemukan dalam infertilitas pada wanita yaitu sekitar 25-50%. Oleh karena itu, penilaian potensi tuba dianggap sebagai salah satu pemeriksaan terpenting dalam pengelolaan infertilitas (Aizid, 2010).

4) Masalah Uterus

Spermatozoa dapat ditemukan dalam tuba falopii sekitar 5 menit setelah inseminasi. Gerakan spermatozoa untuk masuk ke dalam uterus tidak hanya dilakukan sendiri. Kontraksi vagina dan uterus mempengaruhi dalam transportasi spermatozoa. Kontraksi yang terjadi karena pengaruh prostaglandin dalam air mani dapat membuat uterus berkontraksi secara ritmik. Prostaglandin berpengaruh dalam transport spermatozoa ke dalam uterus dan melewati penyempitan batas uterus dengan tuba. Uterus sangat sensitif terhadap prostaglandin pada akhir fase proliferasi dan permulaan fase sekresi, sehingga apabila prostaglandin kurang dalam mani dapat menyebabkan masalah infertilitas (Wiknjosastro, 2008).

Kelainan pada uterus bisa disebabkan oleh malformasi uterus yang mengganggu pertumbuhan fetus (janin). Mioma uteri dan adhesi uterus menyebabkan terjadinya gangguan suplai darah untuk perkembangan fetus sehingga akhirnya terjadi abortus berulang (ICBS, 2000).

5) Peningkatan Usia

Prevalensi infertilitas meningkat bila terjadi peningkatan usia. Kejadian infertilitas berbanding lurus dengan penambahan usia pada wanita. Wanita dengan rentan usia 19-26 tahun memiliki kesempatan untuk hamil dua kali lebih besar dari pada wanita dengan rentan usia 35-39 tahun (ICBS, 2000)

Bertambahnya usia maka kadar FSH meningkat, fase folikuler semakin pendek, kadar LH dan durasi fase luteal tidak berubah, siklus menstruasi mengalami penurunan. Jumlah sisa folikel ovarium terus menurun dengan bertambahnya usia, semakin cepat setelah usia 38 tahun dan folikel menjadi kurang peka terhadap stimulasi gonadotropin sehingga terjadi penurunan kesuburan wanita dengan meningkatnya usia (Kubo, 2008).

6) Berat Badan

Terdapat faktor yang dapat mempengaruhi infertilitas, salah satunya adalah badan yang terlalu kurus atau badan yang terlalu gemuk (Kubo, 2008).

7) Stress

Stress pada wanita dapat mempengaruhi komunikasi antara otak, hipofisis, dan ovarium (Talazis, 2008). Stress dapat memicu pengeluaran hormon kortisol yang mempengaruhi pengaturan hormon reproduksi. Stress mempengaruhi maturisasi pematangan sel telur pada ovarium. Saat stress terjadi perubahan suatu neurokimia di dalam tubuh yang dapat mengubah maturasi dan pelepasan sel telur. Contohnya, di saat wanita dalam keadaan stress, spasme dapat terjadi pada tuba falopi dan uterus, dimana hal itu dapat mempengaruhi pergerakan dan implantasi pada sel telur yang sudah matang (Kubo, 2008).

8) Infeksi Organ Reproduksi

Rongga perut pada wanita diperantarai organ reproduksi wanita yang langsung berhubungan dengan dunia luar. Infeksi rongga perut jarang terjadi disebabkan karena sifat baktericide dari vagina yang mempunyai pH rendah dan lendir yang

kental pada canalis cervikalis yang menghalangi masuknya kuman. Infeksi organ reproduksi sering terjadi di negara tropis karena hygiene kurang, perawatan persalinan dan abortus belum sempurna. Infeksi organ reproduksi dapat menurunkan fertilitas, mempengaruhi keadaan umum dan kehidupan sex (Indrawati, *et al.*, 2017). Infeksi apabila terjadi pada vagina akan menyebabkan kadar keasamaan dalam vagina meningkat, sehingga menyebabkan sperma mati sebelum sempat membuahi sel telur.

Infeksi organ reproduksi wanita dibagi menjadi dua pembagian yaitu infeksi rendah dari vulva, vagina sampai servik dan infeksi tinggi dari uterus, tuba, ovarium, parametrium, peritonium, bisa disebut pelvic inflammatory disease (PID). Infeksi rendah dan tinggi sangat besar pengaruhnya pada kesehatan karena dapat menimbulkan infertilitas. Infeksi organ reproduksi wanita bisa didiagnosis dengan gejala fisik/manifestasi klinis yang timbul dan dikeluhkan oleh penderita, Manifestasi klinis infeksi organ reproduksi pada wanita dapat dilihat dengan discharge vagina (Indrawati, *et al.*, 2017).

Tabel 2.1 Discharge vagina

	Tanpa Infeksi	Infeksi jamur	Infeksi flora campuran
Jumlah	Discharge Normal	Normal/ meningkat	Meningkat
Warna discharg	Putih/bening	Putih	Kekuningan dan purulen
Sifat Khas Discharge	Seperti krim Kental	dengan plak	Purulen atau lengket

Bau	Tidak ada	Tidak ada	Sangat menusuk
Gejala	Tidak ada	Pruritus yang Nyata	Nyeri dan Pruritus

Sumber, Thomas, 2003

9) Penyakit menular seksual

Herpes genital adalah salah satu infeksi menular seksual yang paling umum di seluruh dunia (Patel et al, 2017). Penyakit menular seksual mempengaruhi fertilitas pada wanita. Penyakit menular seksual yang paling sering dialami wanita adalah herpes kelamin, gonorrhoea, sifilis, klamidia, kutil alat kelamin, dan HIV/AIDS. Penyakit menular seksual mudah dicegah dengan pasangan suami istri tersebut hanya punya satu pasangan seksual (Kubo, 2008).

10) Hormon

Gangguan Hormonal merupakan suatu faktor yang mempengaruhi infertilitas pada pasangan usia subur (Deyhoul et al., 2017). Hormon adalah zat kimia yang melakukan perjalanan di aliran darah untuk mengatur organ dan jaringan termasuk sistem reproduksi. Kadar hormon reproduksi yang tidak tepat mempengaruhi kesuburan baik pria maupun wanita dan dapat mempengaruhi keinginan seseorang untuk berhubungan seks, kualitas sperma pria, kualitas telur wanita serta proses proses ovulasi. Ketidakseimbangan hormon mempengaruhi kesuburan wanita. Follicle-stimulating hormone (FSH), hormon luteinizing (LH), human chorionic gonadotropin (HCG), estrogen dan progesteron. Hormon reproduksi pria menghasilkan dan diatur oleh hipotalamus-hipofisis-endokrin sistem, yang

bertanggung jawab untuk merangsang testis untuk menghasilkan dan melepaskan sperma (Erna dan Eddy, 2016).

11) Gaya Hidup

gaya hidup seperti obesitas, nutrisi, merokok dan konsumsi alkohol, bergerak penggunaan telepon, kekerasan seksual dan kecemasan merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi infertilitas (Deyhoul *et al.*, 2017).

2.1.6 Diagnosis Infertil Pada Wanita

Diagnosis infertil dilakukan dengan cara :

a. Anamnesis

Anamnesis dilakukan terhadap pasien dengan menanyakan identitas pasangan suami istri meliputi umur, pekerjaan, lama menikah dan evaluasi dari pasien wanita mengenai ketidakteraturan siklus haid, dismenorea, infeksi organ reproduksi yang pernah dialami, riwayat adanya bedah pelvis, riwayat sanggama, frekuensi sanggama, dispareunia, riwayat komplikasi pascapartum, abortus, kehamilan ektopik, kehamilan terakhir, kontrasepsi yang pernah digunakan, pemeriksaan infertilitas dan pengobatan sebelumnya, riwayat penyakit sistematis (tuberkulosis, diabetes melitus, tiroid), pengobatan radiasi, sitostatika, alkoholisme (Aizid, 2010).

b. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang dilakukan untuk mendiagnosis infertil adalah :

1) Vital Sign

Pemeriksaan vital sign yang terdiri dari tekanan darah, nadi, *respiratory rate*, suhu badan.

2) Penghitungan BMI

Penghitungan indeks massa tubuh (*body mass index* (BMI)) dihitung dari tinggi dan berat badan (kg/m^2), kisaran normal BMI adalah 20-25 kg/m^2 . Wanita dengan tampilan *overweight* atau obesitas mengalami kelainan berupa resistensi insulin atau bahkan sindroma metabolik. Wanita dengan siklus menstruasi yang tidak teratur dan tampilan fisik obesitas mungkin saja berhubungan dengan diagnosis sindrom ovarium polikistik (Aizid, 2010).

c. Pemeriksaan gangguan endokrin

Penampilan/rupa pasien secara keseluruhan dapat memberikan petunjuk mengenai penyakit sistemik ataupun masalah endokrin. Keberadaan ciri-ciri seksual sekunder normal sebaiknya diamati (Djuwantono *et al.*, 2011).

Pemeriksaan fisik yang dilakukan untuk mencari penyebab dari gangguan endokrin seperti jerawat, hirsutisme, kebotakan, acanthosis nigricans, virilisasi, gangguan lapang pandang, gondok, dan adanya ciri penyakit tiroid (Aizid, 2010).

d. Pemeriksaan pelvis

Pemeriksaan pelvis sebaiknya dilakukan untuk mencari dugaan endometriosis yang ditandai dengan adanya nodul pada vagina, penebalan fornix posterior, nyeri tekan, nyeri pada organ-organ pelvis. Jika saat pemeriksaan muncul rasa nyeri, sebaiknya diwaspadai adanya kemungkinan patologi pelvis (Djuwantono *et al.*, 2011).

e. Pemeriksaan Penunjang Infertilitas

Pemeriksaan penunjang diperlukan untuk mendiagnosis infertilitas pada wanita, yaitu biopsi endometrium pada hari pertama menstruasi, histerosalpingografi, histeroskopi, laparaskopi atau laparotomi. Tujuan pemeriksaan penunjang

infertilitas adalah mengetahui keadaan ovarium yaitu folikel graaf atau korpus luteum, mengetahui faktor peritonium, melepaskan perlekatan, dan tuboplasti-melepaskan fimosis fimbriae tuba (Manuaba, 2012).

2.1.7 Penatalaksanaan Infertilitas

Penanganan infertilitas pada prinsipnya didasarkan atas 2 hal yaitu Mengatasi faktor penyebab / etiologi dan meningkatkan peluang untuk hamil.(Aizid R, 2010).

a. Gangguan Ovulasi

Tindakan untuk mengatasi faktor penyebab infertilitas salah satunya adalah dengan melakukan induksi ovulasi (pada kasus anovulasi), reanastomosis tuba (oklusi tuba fallopii) dan pemberian obat-obatan secara terbatas pada kasus faktor sperma. Apabila induksi ovulasi tidak berhasil, metoda dikembangkan untuk meningkatkan peluang satu pasangan mendapatkan kehamilan, seperti stimulasi ovarium, inseminasi dan fertilisasi in vitro. (Aizid, 2010).

Kasus terbanyak gangguan ovulasi pada perempuan usia reproduksi adalah sindrom ovarium polikistik. Lini pertama induksi ovulasi: klomifen sitrat (KS): pemberian KS sebanyak 3 siklus (dosis maksimal 150 mg/hari) terjadi ovulasi selama 3-6 siklus, tetapi tidak terjadi kehamilan. Lini kedua: gonadotropin atau laparoskopi ovarian drilling (LOD). Lini ketiga: fertilisasi in vitro (Wiknjosastro, 2008).

b. Faktor sperma

Karakteristik sperma tidak terkait langsung dengan laju kehamilan, tidak terdapat bukti cukup kuat bahwa pengobatan varikokel memberikan hasil yang baik terhadap terjadinya kehamilan. Pemberian vitamin, anti oksidan dan carnitine

tidak memiliki bukti cukup kuat terhadap kualitas sperma (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

c. Endometriosis

Bila dijumpai endometriosis derajat minimal dan ringan pada laparoscopi diagnostik, tindakan dilanjutkan dengan laparoscopi operatif. Endometriosis derajat sedang-berat merupakan indikasi fertilisasi in vitro (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

d. Faktor tuba, oklusi tuba

Tindakan laparoscopi dianjurkan bila dijumpai hasil pemeriksaan HSG abnormal. Fertilisasi in vitro memberikan luaran yang lebih baik dalam hal kehamilan dibandingkan bedah rekonstruksi tuba pada kasus oklusi tuba bilateral. Faktor idiopatik infertilitas ditegakkan atas 3 pemeriksaan dasar infertilitas yang memberikan hasil normal, yaitu deteksi ovulasi, patensi tuba fallopi dan analisis sperma. Penanganan pasangan infertilitas idiopatik dapat dilakukan inseminasi intra uterin (IIU) sebanyak 4-6 x. Stimulasi ovarium dalam IIU terutama dilakukan pada kasus endometriosis dan infertilitas idiopatik (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

e. Fertilisasi in vitro (FIV)

Tindakan fertilisasi in vitro terutama dilakukan atas indikasi : Faktor sperma tidak dapat dikoreksi, oklusi tuba bilateral, endometriosis derajat sedang sampai berat, infertilitas idiopatik yang telah menjalani IIU 4-6 x dan belum berhasil hamil, gangguan ovulasi yang tidak berhasil dengan induksi ovulasi lini pertama dan lini kedua (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

2.2 Virus Herpes Simplex

2.2.1 Definisi

Herpes Simpleks merupakan infeksi akut oleh virus herpes simpleks (virus herpes hominis) tipe I atau tipe II yang ditandai adanya vesikel berkelompok di atas kulit yang eritematosa di daerah mukokutan. Herpes simpleks disebut juga fever blister, cold sore, herpes febrilis, herpes labialis, herpes progentalis. (Stoopler, 2013).

Herpes kemaluan adalah lepuhan atau sores pada kemaluan. Ini disebabkan oleh Herpes Simplex Virus (HSV) Tipe I atau Tipe II. HSV Tipe I lebih banyak di mulut (cold sores) dan HSV Tipe II di kemaluan. Kedua virus ini dapat menginfeksi mulut dan daerah kemaluan (Indonesian – Genital Herpes, 2013).

Herpes simpleks merupakan infeksi akut yang disebabkan oleh virus herpes simpleks (virus herpes hominis) tipe I atau tipe II yang ditandai oleh adanya vesikel yang berkelompok di atas kulit yang sembab dan eritematosa pada daerah dekat mukokutan, sedangkan infeksi dapat berlangsung baik primer maupun rekuren. (DJuanda, 2006).

Herpes simpleks yaitu penyakit yang mengenai kulit dan mukosa, bersifat kronis dan residif, disebabkan oleh virus herpes simpleks/herpes virus hominis (Hayderi et al, 2012).

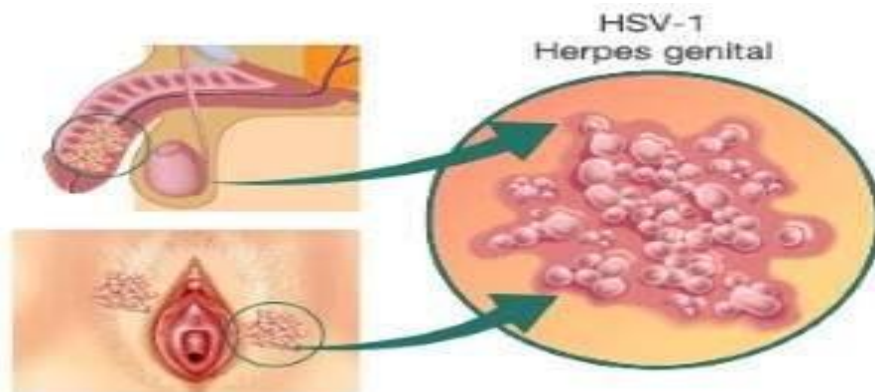
2.2.3 Etiologi

Berdasarkan struktur antigeniknya dikenal 2 tipe virus herpes simpleks:

- a. Virus herpes simpleks tipe I (HSV I).

Penyakit kulit/selaput lendir yang ditimbulkan biasanya disebut Herpes simpleks saja, atau dengan nama lain Herpes labialis, Herpes febrilis. Biasanya penderita terinfeksi virus ini pada usia kanak-kanak melalui udara dan sebagian kecil melalui kontak langsung seperti ciuman, sentuhan atau memakai baju/handuk

mandi bersama. Lesi umumnya dijumpai pada tubuh bagian atas. Termasuk mata dengan rongga mulut, hidung dan pipi; selain itu, dapat juga dijumpai di daerah genitalia, yang penularannya lewat koitus orogenital (*oral sex*) (Hayderi et al, 2012).



Gambar 2.2 Virus herpes simpleks tipe II (HSV II) (Djuanda, 2006).

Virus herpes simpleks tipe II (HSV II, “virus of love”). Penyakit ditularkan melalui hubungan seksual. Tetapi dapat juga terjadi tanpa koitus, misalnya dapat terjadi pada dokter/dokter gigi dan tenaga medik. Lokalisasi lesi umumnya adalah bagian tubuh di bawah pusar, terutama daerah genitalia lesi ekstra-genital dapat pula terjadi akibat hubungan seksual orogenital.



Gambar 2.3. Virus herpes simpleks tipe I (HSV I) (Djuanda, 2006).

2.2.4 Patofisiologi

HSV disebarkan melalui kontak langsung antara virus dengan mukosa atau setiap kerusakan di kulit. Virus herpes tidak dapat hidup di luar lingkungan yang lembab dan penyebaran infeksi melalui cara selain kontak langsung kecil kemungkinannya terjadi. HSV memiliki kemampuan untuk menginvasi beragam sel melalui fusi langsung dengan membrane sel. pada infeksi aktif primer, virus menginvasi sel pejamu dan cepat berkembang dengan biak, menghancurkan sel pejamu dan melepaskan lebih banyak virion untuk menginfeksi sel-sel disekitarnya. Pada infeksi aktif primer, virus menyebar melalui saluran limfe ke kelenjar limfe regional dan menyebabkan limfadenopati. Tubuh melakukan respon imun seluler dan humoral yang menahan infeksi tetapi tidak dapat mencegah kekambuhan infeksi aktif. Setelah infeksi awal timbul fase laten. Selama masa ini virus masuk ke dalam sel-sel sensorik yang mempersarafi daerah yang terinfeksi dan bermigrasi disepanjang akson untuk bersembunyi di dalam ganglion radiksdorsalis tempat virus berdiam tanpa menimbulkan sitotoksitas atau gejala pada manusia (Mielcarskaa *et al*, 2018).

HSV-1 dan HSV-2 adalah virus DNA milik *Alphaherpesvirinae* , subfamili dari keluarga *Herpesviridae* . Kedua virus, ditransmisikan melintasi sel mukosa epitel, serta melalui gangguan kulit, bermigrasi ke jaringan saraf, di mana mereka bertahan dalam keadaan laten. HSV-1 mendominasi lesi orofasial dan biasanya ditemukan di ganglia trigeminal, sedangkan HSV-2 paling sering ditemukan di ganglia lumbosakral. Namun demikian virus ini dapat menginfeksi daerah orofasial dan saluran genital (Anzavino, 2009).

2.2.5 Tingkatan Infeksi

a. Infeksi primer

Tempat predileksi VHS tipe I di daerah pinggang ke atas terutama di daerah mulut dan hidung, biasanya dimulai pada usia anak-anak. Inokulasi dapat terjadi secara kebetulan, misalnya kontak kulit pada perawat, dokter gigi, atau pada orang yang sering menggigiti jari (*herpetic Whit-low*). Virus ini juga sebagai penyebab herpes enfalitis. Infeksi primer oleh VHS tipe II mempunyai tempat predileksi di daerah genital, juga dapat menyebabkan herpes meningitis dan infeksi neonatus (Magbri *et al*, 2018).

Daerah predileksi ini sering kacau karena adanya cara hubungan seksual seperti oro-genital, sehingga herpes yang terdapat di daerah genital kadang-kadang disebabkan oleh VHS tipe I sedangkan di daerah mulut dan rongga mulut dapat disebabkan oleh VHS tipe II.

b. Infeksi Sekunder

berlangsung lebih lama dan lebih berat, kira-kira 2-6 minggu dan sering disertai gejala sistemik, misalnya demam, mase dan anoreksia, dan dapat ditemukan pembengkakan kelenjar getah bening regional hingga terjadi penyembuhan secara spontan.

Kelainan klinis yang dijumpai berupa rasa sakit serta vesikel yang berkelompok di atas kulit yang sembab dan eritematosa, berisi cairan jernih dan kemudian menjadi seropurulen, dapat menjadi kusta dan kadang-kadang menagalami ulserasi yang dangkal, biasanya sembuh tanpa sikatriks. Pada perabaan tidak terdapat indurasi. Kadang-kadang dapat timbul infeksi sekunder sehingga memberi gambaran yang

tidak jelas. Umumnya didapati pada orang yang kekurangan antibodi virus herpes simpleks. Pada wanita ada laporan yang mengatakan bahwa 80% infeksi VHS pada genitalia eksterna disertai infeksi pada serviks.

c. Infeksi rekurens (infeksi kambuhan)

Bila penderita sebelumnya telah pernah berkontak dengan virus ini sebagai infeksi primer, kebanyakan penderita akan mengalami infeksi kambuhan (rekurens).

Infeksi ini berarti VHS pada ganglion dorsalis yang dalam keadaan tidak aktif, dengan mekanisme pacu menjadi aktif dan mencapai kulit sehingga menimbulkan gejala klinis. Mekanisme pacu itu dapat berupa trauma fisik (demam, infeksi, kurang tidur, hubungan seksual, dll), trauma psikis (gangguan emosional, menstruasi), dan dapat pula timbul akibat jenis makanan yang merangsang (pedas, daging kambing) dan minuman yang merangsang (alkohol) (Magbri *et al.*, 2018).

Lesi pada infeksi kambuhan ini biasanya lebih kecil dan lebih sedikit, tidak begitu terasa sakit. Gejala klinis yang timbul lebih ringan dari pada infeksi primer dan berlangsung kira-kira 7-10 hari. Sering ditemukan gejala prodromal lokal sebelum timbul vesikel berupa rasa panas, gatal, dan nyeri. Infeksi rekurens ini dapat timbul pada tempat yang sama atau tempat lain/tempat di sekitarnya (Puja *et al.*, 2013).

Penderita yang mengabaikan penyakitnya dapat mengalami infeksi sekunder oleh kuman-kuman lain, sehingga gambaran klinisnya berubah menjadi luka yang kotor, berbau, dan disertai pembesaran getah bening regional. Infeksi sekunder dapat pula disertai oleh gejala sistemik, seperti demam, sakit kepala, badan lemas, dan muntah-muntah.

2.1.6 Manifestasi Klinis

a. Inokulasi kompleks primer (*primary inoculation complex*).

Infeksi primer herpes simpleks pada penderita usia muda yang baru pertama kali terinfeksi virus ini dapat menyebabkan reaksi lokal dan sistemik yang hebat. Manifestasinya dapat berupa herpes labialis. Dalam waktu 24 jam saja, penderita sudah mengalami panas tinggi (39-40°C), disusul oleh pembesaran kelenjar limfe submentalis, pembengkakan bibir, dan lekositosis di atas 12.000/mm³, yang 75-80%nya berupa sel polimorfonuklear. Terakhir, bentuk ini diikuti rasa sakit pada tenggorokan. Insidens tertinggi terjadi pada usia antara 1-5 tahun. Waktu inkubasinya 3-10 hari. Kelainan akan sembuh spontan setelah 2-6 minggu.

b. Herpes gingivostomatitis.

Kebanyakan bentuk ini terjadi pada anak-anak dan orang dewasa muda. Manifestasi klinis berupa panas tinggi, limfadenopati regional dan malaise. Lesi berupa vesikel yang memecah dan terlihat sebagai bercak putih atau ulkus. Kelainan ini dapat meluas ke mukosa bukal, lidah, dan tonsil, sehingga mengakibatkan rasa sakit, bau nafas yang busuk, dan penurunan nafsu makan. Pada anak-anak dapat terjadi dehidrasi dan asidosis. Kelainan ini berlangsung antara 2-4 minggu.

c. Infeksi herpes simpleks diseminata.

Bentuk herpes ini terjadi pada anak-anak usia 6 bulan sampai 3 tahun, dimulai dengan herpes gingivostomatitis berat. Jenis ini dapat mengenai paru-paru dan menimbulkan viremia masif, yang berakibat gastroenteritis disfungsi ginjal dan

kelenjar adrenal, serta ensefalitis. Kematian banyak terjadi pada stadium viremia yang berat.

- d. Herpes genitalis (progenitalis). Infeksi primer terjadi setelah melalui masa tunas 3-5 hari. Penularan dapat melalui hubungan seksual secara genitogenital, orogenital, maupun anogenital. Erupsinya juga berupa vesikel tunggal atau menggerombol, bilateral, pada dasar kulit yang eritematus, kemudian berkonfluensi, memecah, membentuk erosi atau ulkus yang dangkal disertai rasa nyeri. 31% penderita mengalami gejala konstitusi berupa demam, malaise, mialgia, dan sakit kepala; dan 50% mengalami limfadenopati inguinal.

2.1.7 Insiden

Infeksi virus herpes simpleks 1 (VHS-1), merupakan infeksi virus yang lebih sering terjadi dalam bentuk gingivostomatitis primer dan jika dalam bentuk ringan biasanya memberikan gejala subklinis yang tidak jelas (Harlina *et al.*, 2014). di beberapa negara Virus herpes simplex tipe 2 (HSV-2) merupakan Penyebab umum paling banyak bisul genital. Diperkirakan 19,2 juta infeksi HSV-2 terjadi di kalangan orang dewasa dan remaja berusia 15-49 tahun di seluruh dunia pada tahun 2012, dengan tingkat tertinggi di antara kelompok umur yang lebih muda. perkiraan prevalensi global HSV-2 sebesar 11,3% (World Health Organization, 2017).

Karena HSV tidak dapat disembuhkan maka persentasi orang yang terinfeksi meningkat seiring dengan usia. Sekitar 1 dari 4 perempuan dan 1 dari 5 laki-

laki terinfeksi oleh virus herpes genitalis. Kerentanan terhadap infeksi herpes bervariasi. HSV lebih sering dijumpai pada perempuan daripada laki-laki, mungkin karena luas permukaan mukosa saluran genitalia perempuan yang lebih besar dan terjadinya kerusakan mikro di mukosa selama hubungan kelamin. Dibandingkan dengan populasi umum, orang yang terinfeksi oleh HIV lebih rentan terhadap infeksi HSV dan lebih menular ke orang lain setelah terjangkit virus ini. Orang yang seropositif HSV-1 sedikit banyak tampaknya terproteksi dari infeksi HSV-2. Karena infeksi HSV tidak mengancam nyawa dan sering ringan atau asimtomatik, maka banyak orang yang tidak menyadari besarnya penyakit ini.

Virus herpes simpleks memiliki distribusi di seluruh dunia dan ditemukan pada manusia yang paling terpencil. Tingkat HSV-1 atau HSV-2 di seluruh dunia adalah antara 60 dan 95% pada orang dewasa. HSV-1 lebih umum dari pada HSV-2, dengan tingkat meningkat seiring bertambahnya usia. Tingkat HSV-1 adalah antara 70% dan 80% pada populasi dengan status sosial ekonomi rendah dan 40% hingga 60% pada populasi dengan sosial ekonomi yang lebih baik. Status Prevalensi HSV-2 pada mereka yang berusia antara 15 dan 50 adalah sekitar 535 juta pada tahun 2003 atau 16% dari populasi (Mustafa *et al.*, 2016).

2.2.8 Tes Diasnostik

Pada sebagian besar kasus, herpes genitalis dapat didiagnosis secara klinis saat infeksi akut atau rekuren. Sebelum ditemukannya uji amplifikasi DNA, biakan virus terhadap vesikel atau pustule merupakan baku emas untuk diagnosis. Biakan yang diambil dari lesi yang sudah berkrusta dan infeksi rekuren kurang sensitive, dan sering menyebabkan hasil uji negatif. Tersedia uji

deteksi antigen dengan EIA atau uji fluoresensi langsung yang cepat dan murah. Herpes genitalis dilaporkan menyebabkan kelainan pada asupan papanicolaou (pap smear), walaupun tidak bersifat diagnostic. Karena tingginya frekuensi infeksi yang asimtomatik dan non tipikal maka dianjurkan pemeriksaan penyaring terhadap kelompok beresiko tinggi.

Pada percobaan Tzanck dengan perwarnaan Giemsa dari bahan vesikel dapat ditemukan sel datia berinti banyak dan badan inklusi intranuklear.

2.2.9 Penatalaksanaan

Karena infeksi HSV tidak dapat disembuhkan, maka terapi ditujukan untuk mengendalikan gejala dan menurunkan pengeluaran virus. Obat antivirus analog nukleosida merupakan terapi yang dianjurkan. Obat-obatan ini bekerja dengan menyebabkan deaktivasi atau mengantagonisasi DNA polymerase HSV yang pada gilirannya menghentikan sintesis DNA dan replikasi virus. Tiga obat antivirus yang dianjurkan oleh petunjuk CDC 1998 adalah asiklovir, famsiklovir, dan valasiklovir. Obat antivirus harus dimulai sejak awal tanda kekambuhan untuk mengurangi dan mempersingkat gejala. Apabila obat tertunda sampai lesi kulit muncul, maka gejala hanya memendek 1 hari. Pasien yang mengalami kekambuhan 6 kali atau lebih setahun sebaiknya ditawarkan terapi supresif setiap hari yang dapat mengurangi frekuensi kekambuhan sebesar 75%.

Terapi topical dengan krim atau salep antivirus tidak terbukti efektif. Terapi supresif atau profilaksis dianjurkan untuk mengurangi resiko infeksi perinatal dan keharusan melakukan seksio sesarea pada wanita yang positif HSV. Vaksin untuk mencegah infeksi HSV-2 sekarang sedang diteliti.

2.2 Toxoplasma Gondii

2.3.1 Defenisi

Toxoplasma gondii merupakan golongan Protozoa yang bersifat parasit obligat intraseluler. *Toxoplasma gondii* pertama kali ditemukan oleh Nicole dan Splendore pada tahun 1908 pada limfa dan hati hewan pengerat *Ctenodactylus gondii* di Tunisia Afrika dan pada seekor kelinci di Brazil (Gandahusada, 2003).

Toksoplasmosis merupakan suatu penyakit infeksi parasit yang dapat dijumpai hampir di seluruh dunia karena berbagai faktor seperti usia, kebiasaan, gizi, kontak dengan kucing dan konsumsi daging kurang matang. Wanita pranikah memiliki risiko terinfeksi toksoplasma yang berdampak pada kelainan selama kehamilan, kecacatan atau kematian janin. Toksoplasma yang terdeteksi sebelum kehamilan bisa segera diobati sehingga mencegah penularan ke fetus. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi seropositif IgM/IgG Toksoplasma pada populasi wanita pranikah dan hubungan kepemilikan (Sari dan Gugun, 2014).

Toxoplasma gondii memiliki daur hidup kompleks dengan tiga bentuk yang pertama suatu takizoit yang menginvasi dan bereplikasi di dalam sel selama infeksi, kedua suatu bradizoit yang membentuk kista di jaringan selama infeksi laten dan suatu sporozoit yang ditemukan di dalam ookista yang tahan terhadap pengaruh lingkungan sekitarnya (Cunningham, 2013).

Di Indonesia, toksoplasmosis mulai diteliti oleh Durfee sejak tahun 1971 dan 1972 yang dilaporkan pada tahun 1976 (Sasmita, 2006). Diperkirakan 30-60% penduduk dunia terinfeksi oleh *Toxoplasma gondii* (Hendri, 2008). Menurut Rasmaliah (2003), infeksi ini tersebar di seluruh dunia, dimana manusia berperan sebagai hospes perantara, kucing dan famili Felidae lainnya merupakan hospes definitif. Angka kejadian toksoplasmosis di Indonesia ditunjukkan dengan adanya

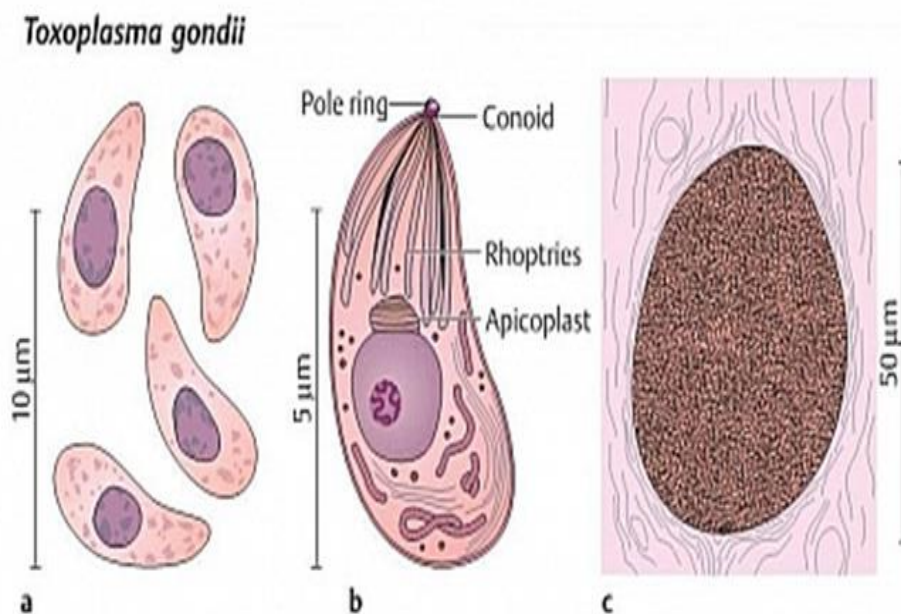
zat anti *T. gondii*, pada manusia adalah 2-63%, pada kucing 35-73%, babi 11-36%, kambing 11-61%, anjing 75% dan pada ternak lain kurang dari 10% (Gandahusada, 2003). angka kejadian infeksi toksoplasmosis di Sumatera Utara mencapai 69,86%. Infeksi penyakit ini mempunyai prevalensi yang cukup tinggi, terutama pada masyarakat yang mempunyai kebiasaan makan daging mentah atau kurang matang. Di Indonesia faktor-faktor tersebut disertai dengan keadaan sanitasi lingkungan dan banyaknya sumber penularan terutama kucing dan famili Felidae (Hendri, 2008).

Berbagai penelitian mengungkapkan bahwa wanita yang dalam usia reproduksinya bila terkena toksoplasmosis dapat menimbulkan aborsi dan gangguan fertilitas. diperkirakan 72.3% dari ibu-ibu hamil terinfeksi toksoplasmosis pada periode organ reproduksi aktivitas tinggi yaitu sekitar umur 20-35 tahun. Namun, akibat yang lebih fatal bila tertular ke janin yang dikandungnya.

2.3.2 Sejarah *Toxoplasma gondii*

pertama kali ditemukan oleh Nicole dan Manceaux tahun 1908 pada limfa dan hati hewan pengerat *Ctenodactylus gundi* di Tunisia Afrika dan pada seekor kelinci di Brazil. Lebih lanjut Mello pada tahun 1908 melaporkan protozoa yang sama pada anjing di Italia, sedangkan Janku pada tahun 1923 menemukan protozoa tersebut pada penderita korioretinitis dan oleh Wolf pada tahun 1937 telah di isolasinya dari neonatus dengan ensefalitis dan dinyatakan sebagai penyebab infeksi kongenital pada anak. Walaupun perpindahan intra-uterin secara transplasental sudah diketahui, tetapi baru pada tahun 1970 daur hidup parasit ini menjadi jelas ketika ditemukan daur seksualnya pada kucing (Hutchison, 1970).

Menurut Brotowidjyo (1987), pada tahun 1969 posisi *T. gondii* dalam klasifikasi masih belum pasti, namun pada tahun 1970 dapat ditetapkan bahwa *T.gondii* termasuk kelas Sporozoa yang mirip dengan Isospora. Pada tahun 1970, ditemukan secara serentak di beberapa negara bahwa *T. gondii* ternyata memproduksi ookista di dalam tubuh kucing yang tidak dapat dibedakan dengan suatu ookista yang kemudian disebut Isospora bigemina. Dengan kata lain, ookista ini berisi dua sporokista yang masing-masing berisi empat sporozoit (Levine, 1990). Di Indonesia toksoplasmosis mulai diteliti pakar ilmu kesehatan pada tahun 1972 baik pada manusia ataupun pada hewan (Sasmita, 2006).



Gambar 2.4. *Toxoplasma gondii*; a. Takizoit; b. Ultrastruktur dari Takizoit; c. Sista berisi Bradizoit (Nurchahyo & Priyowidodo, 2019).

2.3.3. Morfologi *Toxoplasma gondii*

merupakan protozoa obligat intraseluler. *Toxoplasma gondii* terdapat dalam tiga bentuk yaitu takizoit (bentuk periferatif), kista (berisi bradizoit) dan ookista (berisi sporozoit).

a. Bentuk Takizoit (Bentuk Poriferatif) Takizoit memiliki ciri-ciri:

- 1) menyerupai bulan sabit dengan ujung yang runcing dan ujung lain agak membulat.
- 2) Ukuran panjang 4 - 8 mikron, lebar 2 - 4 mikron dan mempunyai selaput sel, satu inti yang terletak di tengah bulan sabit dan beberapa organel lain seperti mitokondria dan badan golgi.
- 3) Tidak mempunyai kinetoplas dan sentrosom serta tidak berpigmen. Bentuk ini terdapat di dalam tubuh hospes perantara seperti burung dan mamalia termasuk manusia dan kucing sebagai hospes definitif.
- 4) Takizoit ditemukan pada infeksi akut dalam berbagai jaringan tubuh.
- 5) Takizoit dapat memasuki tiap sel yang berinti.

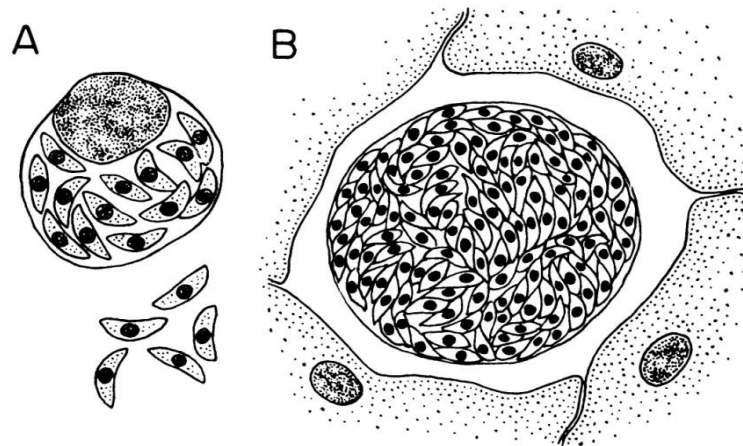


Gambar 2.5 Bentuk Takizoit dari *Toxoplasma gondii* (Nurchahyo & Priowidodo, 2019).

b. Bentuk Kista (Berisi Bradizoid) Memiliki ciri-ciri :

- 1) Kista dibentuk di dalam sel hospes bila takizoit yang membelah telah membentuk dinding.
- 2) Ukuran kista berbeda-beda, ada yang berukuran kecil hanya berisi beberapa bradizoit dan ada yang berukuran 200 mikron berisi kira-kira 3000 bradizoit.

- 3) Kista dalam tubuh hospes dapat ditemukan seumur hidup terutama di otak, otot jantung, dan otot bergaris.
- 4) Di otak bentuk kista lonjong atau bulat, tetapi di dalam otot bentuk kista mengikuti bentuk sel otot.



Gambar 2.6 (A) Takizoit yang terlihat di Dalam Sel; (B) Kista yang Berisi Bradizoit (Garcia dan Bruckner, 1996)

c. Bentuk Ookista (Berisi Sporozoid) Memiliki ciri-ciri :

- 1) Ookista berbentuk lonjong, berukuran 12,5 mikron.
- 2) Ookista mempunyai dinding, berisi satu sporoblas yang membelah menjadi dua sporoblas.
- 3) Pada perkembangan selanjutnya ke dua sporoblas membentuk dinding dan menjadi sporokista.
- 4) Masing-masing sporokista tersebut berisi 4 sporozoit yang berukuran 8 x 2 mikron dan sebuah benda residu (Sari dan Gugun, 2014).



Gambar 2.7 Bentuk Oosista *Toxoplasma gondii* pada Feses Kucing (Nurchahyo & Priyowidodo, 2019)

2.3.4 Klasifikasi Toxoplasma

Tabel 2.2 Klasifikasi Toxoplasma gondii

Kingdom	Animalia
Sub Kingdom	Protozoa
Filum	Apicomplexa
Kelas	Conoidasida
Sub Kelas	Coccidiasina
Ordo	Eucoccidiorida
Sub Ordo	Eimerioorina
Famili	Sarcocystidae
Genus	Toxoplasma
Spesies	Toxoplasma gondii

Sumber, Seran *et al*, 2016

Toxoplasma gondii merupakan spesies parasit protozoa dalam genus *Toxoplasma*. Toxoplasmosis, *gondii* adalah kucing, tetapi parasit dapat dilakukan oleh hewan berdarah panas banyak (burung atau mamalia, termasuk manusia). Toxoplasmosis *gondii* adalah agen penyebab, biasanya kecil dan membatasi diri tetapi dapat memiliki atau bahkan fatal efek serius pada janin yang ibunya kontrak pertama penyakit selama kehamilan atau pada kekebalan manusia atau kucing. Siklus

hidup *Toxoplasma gondii* memiliki dua fase. Yaitu seksual bagian dari siklus kehidupan (coccidian) seperti berlangsung hanya dalam kucing , baik domestik maupun liar (keluarga Felidae). Tahap kedua, aseksual bagian dari siklus kehidupan, dapat terjadi pada hewan berdarah panas lain, termasuk kucing, tikus, manusia, dan burung. Dimana reproduksi aseksual terjadi disebut hospes perantara. Tikus adalah hospes perantara khas (Sari dan Gugun, 2014).

Dalam kedua jenis semesta alam, parasit *Toxoplasma* menyerang sel dan bentuk ruang yang disebut vakuola. Di dalam vakuola ini khusus, yang disebut vakuola parasitophorous, bentuk-bentuk parasit bradyzoites, yang merupakan versi mereplikasi perlahan-lahan dari parasit. Vakuola yang berisi bradyzoites reproduksi bentuk kista terutama di jaringan otot dan otak. Karena parasit berada di dalam sel, mereka aman dari host sistem kekebalan tubuh, yang tidak menanggapi kista. *Toxoplasmosis* resistensi terhadap antibiotik bervariasi, tetapi kista sangat sulit untuk memberantas sepenuhnya (Sari dan Gugun, 2014).

Toxoplasma gondii ulangan itu sendiri (dengan endodyogeny) sampai mengisi sel yang terinfeksi dengan parasit dan meledak, melepaskan takizoit bentuk reproduksi aseksual parasit. Berbeda dengan bradyzoites, para takizoit bebas biasanya efisien dibersihkan oleh sistem kekebalan tubuh inang, meskipun beberapa dari mereka berhasil 10 menginfeksi sel-sel dan bradyzoites bentuk, dengan demikian mempertahankan infeksi. Jaringan kista adalah dicerna oleh kucing (misalnya, dengan memberi makan pada tikus yang terinfeksi). Kista bertahan melintasi perut kucing dan parasit menginfeksi sel epitel dari usus kecil dimana mereka mengalami reproduksi seksual dan ookista formasi. Ookista adalah gudang dengan kotoran. Hewan dan manusia yang menelan ookista

(misalnya, dengan makan sayuran dicuci) atau jaringan kista dalam sistem daging dimasak menjadi terinfeksi. Parasit masuk makrofag dalam lapisan usus dan didistribusikan melalui aliran darah ke seluruh tubuh (Seran et al, 2016).

Tahap infeksi akut *Toxoplasma* bisa tanpa gejala, tetapi sering memberikan gejala flu pada tahap akut awal, dan flu seperti bisa menjadi, dalam kasus yang sangat langka, fatal. Akut memudar dalam beberapa hari ke bulan, yang mengarah ke tahap laten. Infeksi laten biasanya asimtomatik, namun, dalam kasus pasien immunocompromised (seperti mereka yang terinfeksi dengan HIV atau penerima transplantasi pada terapi immunosupresif), toksoplasmosis dapat berkembang. Yang paling penting manifestasi toxoplasmosis pada pasien immunocompromised adalah toksoplasma ensefalitis, yang dapat mematikan. Jika infeksi dengan *Toxoplasma gondii* terjadi untuk pertama kalinya selama kehamilan, parasit dapat melewati plasenta, mungkin menyebabkan hydrocephalus atau microcephaly, kalsifikasi intrakranial, dan chorioretinitis, dengan kemungkinan aborsi spontan (keguguran) atau kematian intrauterin.

2.3.4 Siklus Hidup

Daur hidup *Toxoplasma gondii* :

- a. Daur hidup *Toxoplasma gondii* pada manusia

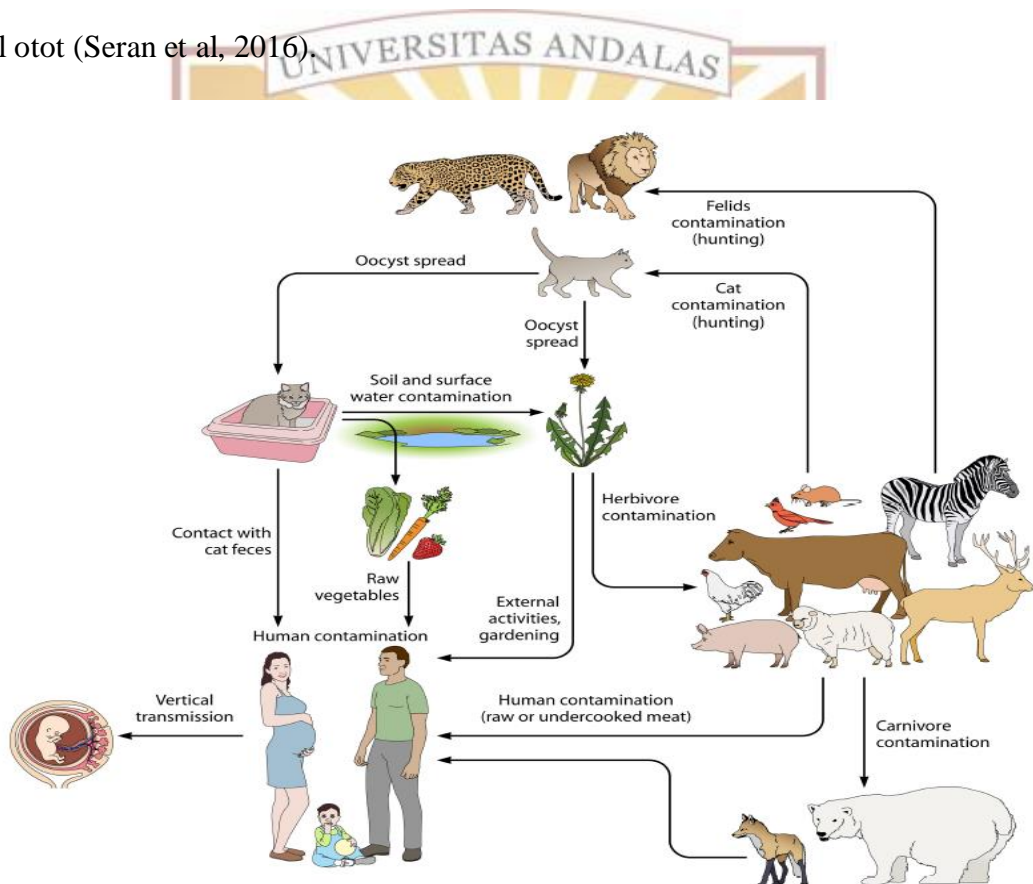
Dalam sel epitel usus kucing berlangsung daur seksual (skizogoni) dan daur seksual (gametogoni sporogoni) — kista (dalam tinja kucing)

— Trofozoit — (apabila tertelan manusia) Takizoit — kista (berisi bradizoit).

- 1) Pada hospes perantara tidak dibentuk stadium seksual tetapi dibentuk pada stadium istirahat yaitu kista jaringan.

- 2) Bila kucing sebagai hospes definitive makan hospes perantara yang terinfeksi, maka terbentuk lagi berbagai stadium seksual didalam sel epitel usus kecilnya

Jaringan tubuh kucing trofozoit takizoit (berkembang secara endodiogenis) sel pecah membentuk dinding (kista jaringan). - Kista jaringan ini dapat ditemukan didalam hospes seumur hidup terutama di otak, otot jantung dan otot bergaris. Di otak kista berbentuk lonjong atau bulat, sedangkan di otot kista mengikuti bentuk sel otot (Seran et al, 2016).



Gambar 2.8 Ilustrasi Sumber Infeksi *T. gondii* dari Lingkungan Maupun Hewan yang Menyebabkan Zoonosis pada Manusia (Robert-Gangneux dan Dardé, 2012).

2.3.5 Cara infeksi *Toxoplasma gondii*

- a. Pada Toksoplasmosis congenial transmisi Toxoplasma kepada janin terjadi in utero melalui plasenta, bila ibunya mendapat infeksi primer waktu hamil
- b. Pada Toksoplasmosis akuisita infeksi dapat terjadi bila memakan daging mentah atau kurang matang (misalnya sate), kalau daging tersebut mengandung kista jaringan atau takizoit Toxoplasma. Pada orang yang tidak makan daging dapat terinfeksi bila ookista yang dikeluarkan dengan tinja kucing tertelan (Seran *et al*, 2016).
- c. Terinfeksi melalui transplantasi organ tubuh dari donor penderita toksoplasmosis laten kepada resipien yang belum pernah terinfeksi Toxoplasma gondii.
- d. Kecelakaan laboratorium dapat terjadi melalui jarum suntik dan alat laboratoriuern lain yang terkontaminasi oleh Toxoplasma gondii.
- e. Transfusi darah lengkap dapat menyebabkan infeksi.

2.3.6 Diagnosa

Diagnosis toksoplasmosis dapat dilakukan dengan beberapa cara, yaitu :

- a. Pemeriksaan sediaan mikroskopis, untuk menemukan ookista yang di dalam tinja kucing , atau takizoit didalam eksudat peritoneal atau biakan jaringan, Toxoplasma dapat ditemukan didalam usapan dari irisan jaringan atau eksudat yang diwarnai . Uji warna masih paling memuaskan sampai saat ini.
- b. Pemeriksaan darah atau jaringan tubuh penderita(histopatologi) Diagnosis dapat ditegakkan jika ditemukan parasit di dalam jaringan atau cairan tubuh penderita. Hal ini dilakukan dengan cara menemukan secara langsung parasit yang diambil dari cairan serebrospinal, atau hasil biopsi jaringan tubuh yang

lainya. Namun diagnosis berdasarkan penemuan parasit secara langsung jarang dilakukan karena kesulitan dalam hal pengambilan spesimen yang akan diteliti.

- c. Pemeriksaan serologis Pemeriksaan serologis dilakukan dengan dasar bahwa antigen toksoplasma akan membentuk antibodi yang spesifik pada serum darah penderita. Beberapa pemeriksaan serologi yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis toksoplasmosis antara lain: - Complement Fixation Test - Dye Test Sabin Fieldman - Immunofluorescence Assay (IFA) - Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)
- d. PCR (Polymerase Chain Reaction) Metode lain yang relatif singkat dengan sensitivitas yang tinggi adalah metode PCR. Teknik PCR ini dapat mendeteksi toksoplasma yang berasal dari darah, cairan serebrospinal, dan cairan amnion. H. Epidemiologi Kucing sering dianggap menjadi penyebab keguguran pada wanita hamil, karena ibu / calon ibu secara tidak sadar terinfeksi toxoplasmosis.

Namun kucing bukan satu-satunya sumber penularan toxoplasmosis pada manusia, disamping itu penularannya bukanlah melalui sentuhan atau berdekatan dengan hewan penderita. Dari hasil survey di berbagai negara di dunia yang didasarkan atas pemeriksaan serologi positif sangat bervariasi. Demikian juga di berbagai daerah di Indonesia. Sekitar 27% kucing liar dan 15% kucing ras di Surabaya teruji positif toxoplasmosis (Sari dan Gugun, 2014).

2.3.8 Epidemiologi Toxoplasma gondii

Hasil survey di beberapa tempat di pulau Jawa menunjukkan tingkat kejadian penyakit ini pada babi berkisar antara 7 - 56%, sedangkan pada kambing dapat

mencapai 80%. Kejadian pada sapi relatif lebih rendah, karena kejadiannya tidak banyak dilaporkan. Kejadian seropositif di Indonesia pada orang sehat bervariasi antara 5 - 51%, dari RSUD Dr. Sutomo Surabaya dilaporkan mencapai 26.6%. Di negara 14 yang warganya mempunyai kebiasaan mengkonsumsi daging setengah matang, kejadiannya relatif sangat tinggi, antara lain ; Prancis : anak-anak 33% , orang dewasa 87% ; El Salvador : anak-anak 40%, orang dewasa 93%. Yang paling rentan terhadap infeksi toxoplasmosis adalah : - Bayi yang dikandung oleh ibu yang tertular untuk pertama kalinya oleh infeksi toxoplasma beberapa bulan sebelum kehamilan atau selama kehamilan. - Seseorang yang mengalami penurunan system kekebalan yang hebat, misalnya penderita HIV / AIDS ; sedang menjalani kemoterapi terhadap tumor ; atau baru saja mendapat transplantasi organ. Secara singkat dapat kita simpulkan :

a. Di Indonesia, prevalensi zat anti T. gondii pada hewan adalah sebagai berikut: kucing 35-73 %, babi 11-36 %, kambing 11-61 %, anjing 75 % dan pada ternak lain kurang dari 10%.

b. Infeksi terjadi apabila memakan daging mentah atau kurang matang

Apabila orang yang tidak makan daging dapat tertular melalui ookista pada tinja kucing.

c. Pencegahan dapat terjadi dengan menghindari makan daging kurang matang yang mungkin mengandung kista jaringan dan menelan ookista matang yang terdapat dalam tinja kucing (pada wanita sedang hamil), mencuci tangan dengan sabun setelah memegang daging mentah, menutup rapat makanan agar tidak dijamah oleh lalat atau lipas, mencuci bersih sayur-mayur lalapan

dan memberikan makanan yang matang kepada kucing sebagai hewan peliharaan (Sari dan Gugun, 2014).

2.3.9 Gejala Klinis

- a. Infeksi *Toxoplasma gondii* ditandai dengan gejala seperti demam, malaise, nyeri sendi, pembengkakan kelenjar getah bening (*toxoplasmosis limfonodosa acuta*). Gejala mirip dengan mononukleosis infeksiosa.
- b. Hidrosefalus, yaitu: kondisi abnormal dimana cairan serebrospinal terkumpul di ventrikel otak, pada janin dapat menyebabkan cepatnya pertumbuhan kepala dan menonjolan fontanela (sehingga kepala tampak membesar karena berisi cairan) dan wajah yang kecil.
- c. Korioretinitis, yaitu: radang/inflamasi lapisan koroid di belakang retina mata.
- d. Pengapuran (*calcification*) otak dan intraseluler.
- e. Kondisi ini paling berat saat infeksi maternal (yang berasal dari ibu) terjadi sejak dini saat masa kehamilan.
- f. Sekitar 15-55% anak yang menderita infeksi bawaan atau sejak lahir (*congenitally infected children*) tidak memiliki antibodi IgM spesifik *T.gondii* yang dapat dideteksi saat lahir atau masa tumbuh-kembang awal (*early infancy*).
- g. Sekitar 67% penderita tidak disertai tanda atau gejala infeksi. Juga dilaporkan: radang mata (*chorioretinitis*) terjadi pada sekitar 15% penderita, penulangan intrakranial (10%), kepala kecil (*microcephaly*).
- h. Disertai ketidaknormalan jumlah sel darah putih (leukosit) di cairan otak dan sumsum tulang (*cerebrospinal fluid*), yang dalam istilah medis disebut

dengan pleocytosis. Sedangkan nilai protein meningkat pada 20% penderita.

- i. Janin baru lahir yang terinfeksi *T.gondii* dapat mengalami anemia, penurunan trombosit, dan penyakit kuning (jaundice) saat lahir.
- j. Janin yang terinfeksi dapat tanpa gejala sama sekali, atau hanya didapatkan pertumbuhan janin terhambat, atau gambaran hyperechoic bowel.
- k. Bayi yang bertahan hidup (affected survivors) dapat menderita retardasi mental, kejang (seizures), kerusakan penglihatan (visual defects), spasticity, atau gejala sisa neurologis (berhubungan dengan saraf) yang berat lainnya (Seran *et al*, 2016).

2.4 Polymerase Chain Reaction (PCR)

Polymerase chain reaction (PCR) atau reaksi berantai polimerase yang pertama kali dikembangkan oleh Kary Mulis pada tahun 1985, merupakan suatu metoda enzimatik untuk memperbanyak suatu sekuen nukleotida tertentu secara eksponensial pada kondisi *in vitro* (Yuwono, 2005). Proses amplifikasi DNA dengan metode ini dapat menghasilkan jutaan sekuen DNA dalam waktu beberapa jam (Handoyo & Rudiretna, 2001). Setiap urutan basa nukleotida yang diamplifikasi akan menjadi dua kali lipat jumlahnya. Proses PCR (*Polymerase chain reaction*) ini melibatkan serangkaian siklus temperatur yang berulang dengan enzim DNA *Polymerase* (Yusuf, 2010). Pada setiap n siklus PCR akan diperoleh 2^n kali banyaknya DNA target. Proses ini mirip dengan proses replikasi DNA dalam sel (Sudjadi, 2008).

Sebagai metode yang sensitif, spesifik dan cepat PCR (*Polymerase chain reaction*) telah diterapkan untuk mendeteksi DNA beberapa mikroorganisme dan virus dalam berbagai spesimen, termasuk sputum, serum, cairan serebrospinal, urin, feses, dan berbagai jaringan tubuh. Prinsip kerja dari PCR (*Polymerase chain reaction*) untuk mendeteksi DNA (*Deoxyribonucleic acid*) yaitu isolasi DNA sampel dari bahan klinis atau dari sampel yang disimpan dalam parafin, kemudian dilanjutkan dengan proses amplifikasi. Proses amplifikasi terdiri dari tiga tahapan yaitu denaturasi, *annealing* dan elongasi (Novel *et al*, 2011).

2.4.1 Komponen- komponen PCR

Komponen- komponen yang digunakan dalam proses PCR menurut Handoyo & Rudiretna (2001) adalah *DNA template* , *primer*, dNTPs (*deoxynucleotide triphosphate*), *buffer* PCR, MgCl₂ dan enzim DNA *polymerase*.

a. DNA template

DNA template dapat berupa DNA kromosom, DNA plasmid ataupun fragmen DNA apapun asal di dalam *DNA template* tersebut mengandung DNA target yang dituju. *DNA template* di dalam proses PCR berfungsi sebagai cetakan untuk pembentuk DNA baru yang sama. Penyiapan *DNA template* dapat menggunakan metode lisis atau dengan cara isolasi DNA menurut metode standar yang bergantung pada jenis sampel asal DNA (Handoyo & Rudiretna, 2001). Ukuran DNA bukan merupakan faktor utama keberhasilan PCR, namun konsentrasi DNA berpengaruh terhadap produk PCR. Jika konsentrasinya terlalu rendah maka primer mungkin tidak akan menemukan target, sebaliknya jika terlalu tinggi akan meningkatkan *misspriming*.

b. Primer

Primer yaitu suatu sekuen oligonukleotida pendek (18-28 nukleotida) yang digunakan untuk mengawali proses sintesis rantai DNA (Yusuf, 2010). Primer berfungsi sebagai pembatas fragmen DNA target yang akan diamplifikasi sekaligus menyediakan gugus hidroksi (-OH) pada ujung 3' yang diperlukan untuk proses ekstensi DNA (Handoyo & Rudiretna, 2001). Ada sepasang primer yang digunakan dalam PCR yaitu *reverse dan foward*. Primer yang baik mempunyai susunan GC 40-60 %, ujung 3' antara kedua primer tidak komplemen, dan ujung 3' nya mengandung GC yang rendah (Sudjadi, 2008).

c. dNTPs (*deoxynucleotide triphosphate*)

dNTPs merupakan suatu campuran yang terdiri atas dATP (deoksiadenosin trifosfat), dTTP (deoksitimidi trifosfat), dCTP (deoksisisitidin trifosfat), dan dGTP (deoksiguanin trifosfat). Dalam proses PCR dNTPs bertindak sebagai building block DNA yang diperlukan dalam proses ekstensi DNA. dNTPs akan menempel pada gugus -OH pada ujung 3' dari primer membentuk untai baru yang komplemen dengan untai *DNA template* (Handoyo & Rudiretna, 2001). dNTPs juga mengikat ion Mg^{2+} sehingga dapat mengubah konsentrasi efektif ion. Hal ini diperlukan untuk reaksi polimerisasi (Yusuf, 2010).

d. Buffer PCR dan MgCl₂

Reaksi PCR hanya akan berlangsung pada kondisi pH tertentu. Oleh karena itu untuk melakukan proses PCR diperlukan *buffer* PCR. Buffer berfungsi untuk menjamin pH medium. Selain *buffer* PCR diperlukan juga adanya ion Mg^{2+} , ion tersebut berasal dari $MgCl_2$. $MgCl_2$ bertindak sebagai kofaktor yang berfungsi menstimulasi aktivitas DNA polimerase (Handoyo & Rudiretna, 2001). Larutan *buffer* PCR umumnya mengandung 10–50mM Tris-HCl pH 8,3-8,8 (suhu 20°C);

50 mM KCl; 0,1% gelatin atau BSA (Bovine Serum Albumin); Tween 20 sebanyak 0,01% atau dapat diganti dengan Triton X- 100 sebanyak 0,1%; disamping itu perlu ditambahkan 1,5 mM MgCl₂ (Yusuf, 2010).

e. Enzim DNA *polymerase*

Enzim DNA *polymerase* berfungsi sebagai katalis untuk reaksi polimerisasi DNA. Pada proses PCR enzim ini diperlukan untuk tahap ekstensi DNA (Handoyo & Rudiretna, 2001). Protokol pertama PCR menggunakan Klenow polimerase I yang diisolasi dari *E.coli*. Enzim ini rusak pada suhu DNA terdenaturasi, sehingga pada setiap kali sintesis diperlukan penambahan enzim. Masalah ini kemudian diatasi dengan menggantikannya dengan enzim yang tahan panas. Salah satu contohnya yaitu enzim Taq polimerase yang diisolasi dari bakteri termofilik *Thermus aquaticus* (Sudjadi, 2008).

2.4.2 Tahapan Proses PCR

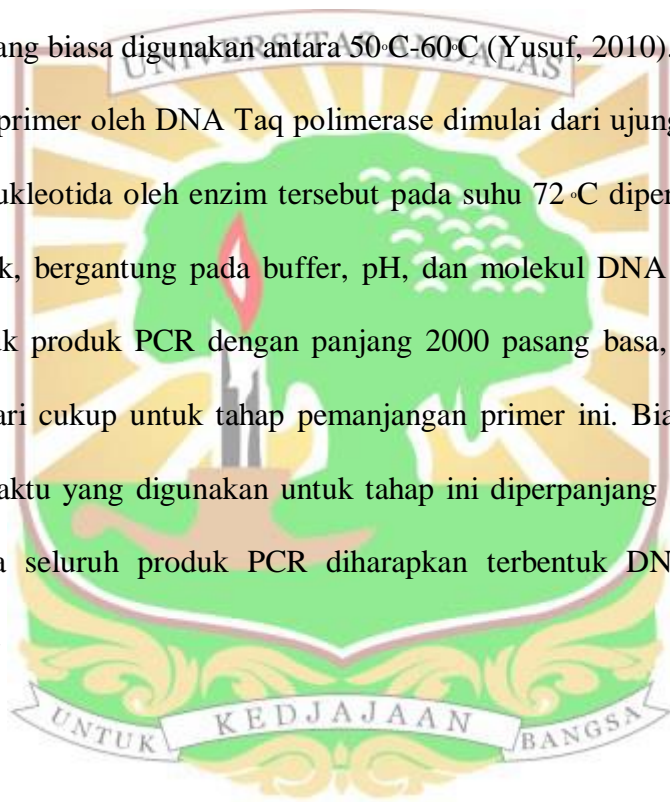
Proses yang terjadi dalam mesin PCR meliputi tiga tahap *thermal* yaitu denaturasi (pemisahan untai ganda dalam mesin PCR) yang terjadi pada suhu 92-96°C, *annealing* (penempelan primer) pada suhu 45-72°C dan ekstensi (pemanjangan primer) mulai dari 3'OH. Proses denaturasi, *annealing* dan ekstensi yang ditentukan waktunya disebut sebagai satu siklus. Pengulangan siklus berulang kali menghasilkan DNA dengan jumlah yang berlipat ganda. (Yusuf, 2010).

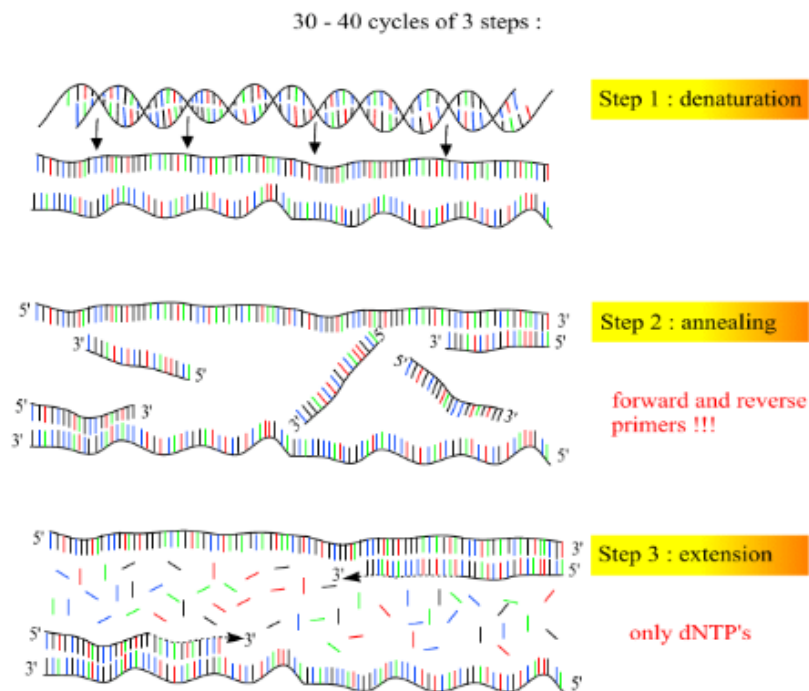
Denaturasi DNA merupakan proses pembukaan DNA untai ganda menjadi DNA untai tunggal. Denaturasi yang tidak sempurna mengakibatkan DNA mengalami renaturasi (membentuk DNA untai ganda kembali) secara cepat, ini mengakibatkan gagalnya proses PCR. Waktu denaturasi yang terlalu lama dapat mengurangi aktifitas enzim *Taq polimerase*. Aktivitas enzim ini memiliki waktu

paruh lebih dari 2 jam, 40 menit, 5 menit, masing-masing pada suhu 92,5°C, 95°C, dan 97,5°C (Yusuf, 2010).

Pada tahap annealing terjadi penempelan primer dimana dua primer yang berbeda masing-masing akan mengikat untai DNA komplementer. Waktu annealing yang biasa digunakan dalam PCR adalah 30-45 detik. Sementara untuk suhu annealing tergantung pada panjang primer, semakin panjang ukuran primer semakin tinggi suhu annealingnya. Kisaran suhu annealing adalah antara 36 °C sampai 72 °C, namun suhu yang biasa digunakan antara 50°C-60°C (Yusuf, 2010).

Pemanjangan primer oleh DNA Taq polimerase dimulai dari ujung 3'. Kecepatan penyusunan nukleotida oleh enzim tersebut pada suhu 72 °C diperkirakan 35-100 nukleotida/detik, bergantung pada buffer, pH, dan molekul DNA target. Dengan demikian untuk produk PCR dengan panjang 2000 pasang basa, waktu 1 menit sudah lebih dari cukup untuk tahap pemanjangan primer ini. Biasanya di akhir siklus PCR waktu yang digunakan untuk tahap ini diperpanjang sampai 5 menit sehingga pada seluruh produk PCR diharapkan terbentuk DNA untai ganda (Yusuf, 2010).





Gambar 2.9 Tahapan Proses PCR (Andy Vierstraete, 1999)

2.4.3 Elektroforesis

Teknik elektroforesis merupakan salah satu teknik pemisahan molekul dengan menggunakan arus listrik yang memanfaatkan prinsip berat atau besar molekul. Teknik ini dapat diterapkan untuk molekul-molekul seperti protein, asam nukleat dan partikel-partikel virus (Jamsari, 2007). Disamping berdasarkan berat atau besar molekul, elektroforesis memanfaatkan muatan listrik yang ada pada makromolekul, misalnya DNA yang bermuatan negatif. Jika molekul bermuatan negatif dilewatkan melalui suatu medium, misalnya gel agarosa, kemudian dialiri arus listrik dari satu kutub ke kutub yang berlawanan muatannya, maka molekul tersebut akan bergerak dari kutub negatif ke kutub positif (Yuwono, 2005).

Elektroforesis dapat dilakukan menggunakan dua jenis gel yaitu gel agarosa dan gel poliakrililamid. Perbedaan masing-masing gel dapat dilihat pada

Tabel 2.3 Perbedaan Elektroforesis Gel Agarosa dan Gel Poliakrilamid

Elektroforesis Gel Agarosa	Elektroforesis Gel Poliakrilamid
Dapat memisahkan fragmen DNA antara 100 bp – 50 kb	Lebih efektif untuk pemisahan DNA antara 5bp – 500 bp
Power yang digunakan lebih rendah	Power yang digunakan lebih tinggi
Medan gerak biasanya horizontal	Meddan gerak secara vertikal
Pembuatannya mudah	Pembuatannya lebih sulit dari pada gel agarosa
Deteksi menggunakan ethidium bromide	Deteksi menggunakan silver staining

Sumber, Windiastika, 2012

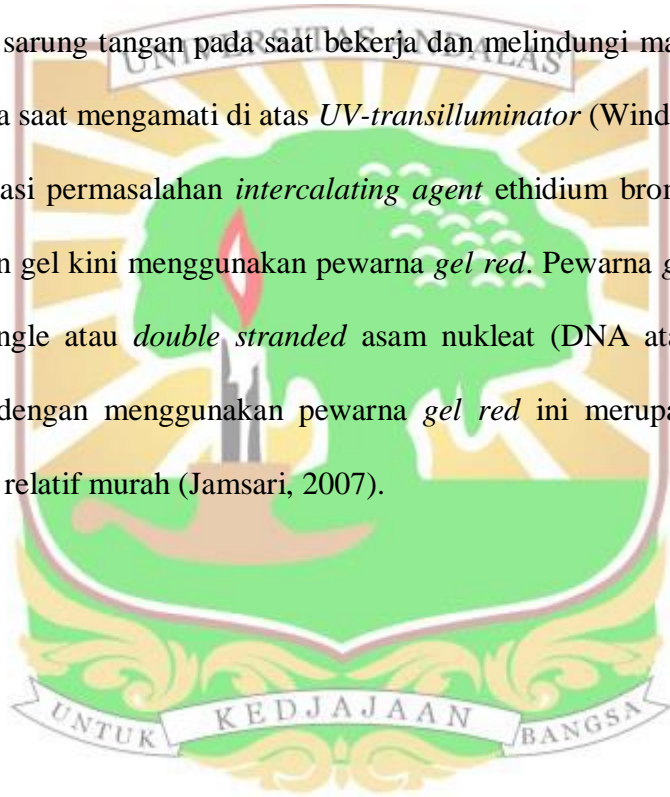
Sebelum dilakukan elektroforesis, pada sampel perlu ditambahkan larutan *buffer* yang terdiri dari polietilenglikol atau gliserin, bromfenol biru, dan aquades. Penambahan gliserin akan menaikkan densitas sampel sehingga akan masuk kedalam sumuran gel agarosa dengan baik. Sedangkan bromfenol biru merupakan pewarna yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi jalannya sampel pada gel *agarosa* (Windiastika, 2012). Komponen elektroforesis yang sangat penting untuk mengamati berat molekul adalah *marker* (penanda DNA). *Marker* merupakan serangkaian fragmen DNA standar yang digunakan untuk memperkirakan berat molekkul pada sampel yang dielektroforesis (Fatchiyah, 2006).

Kecepatan migrasi DNA bergerak menembus gel agarosa dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu ukuran molekul DNA, konsentrasi gel *agarosa*, *voltage* yang digunakan, Komposisi basa DNA, komposisi *buffer* elektroforesis dan pewarna yang digunakan. Molekul DNA yang berukuran kecil akan bermigrasi lebih cepat dibanding dengan molekul besar, sehingga elektroforesis mampu memisahkan fragmen DNA berdasarakan panjangnya. Pada proses elektroforesis juga perlu diperhatikan komposisi buffer yang digunakan. *Buffer* elektroforesis

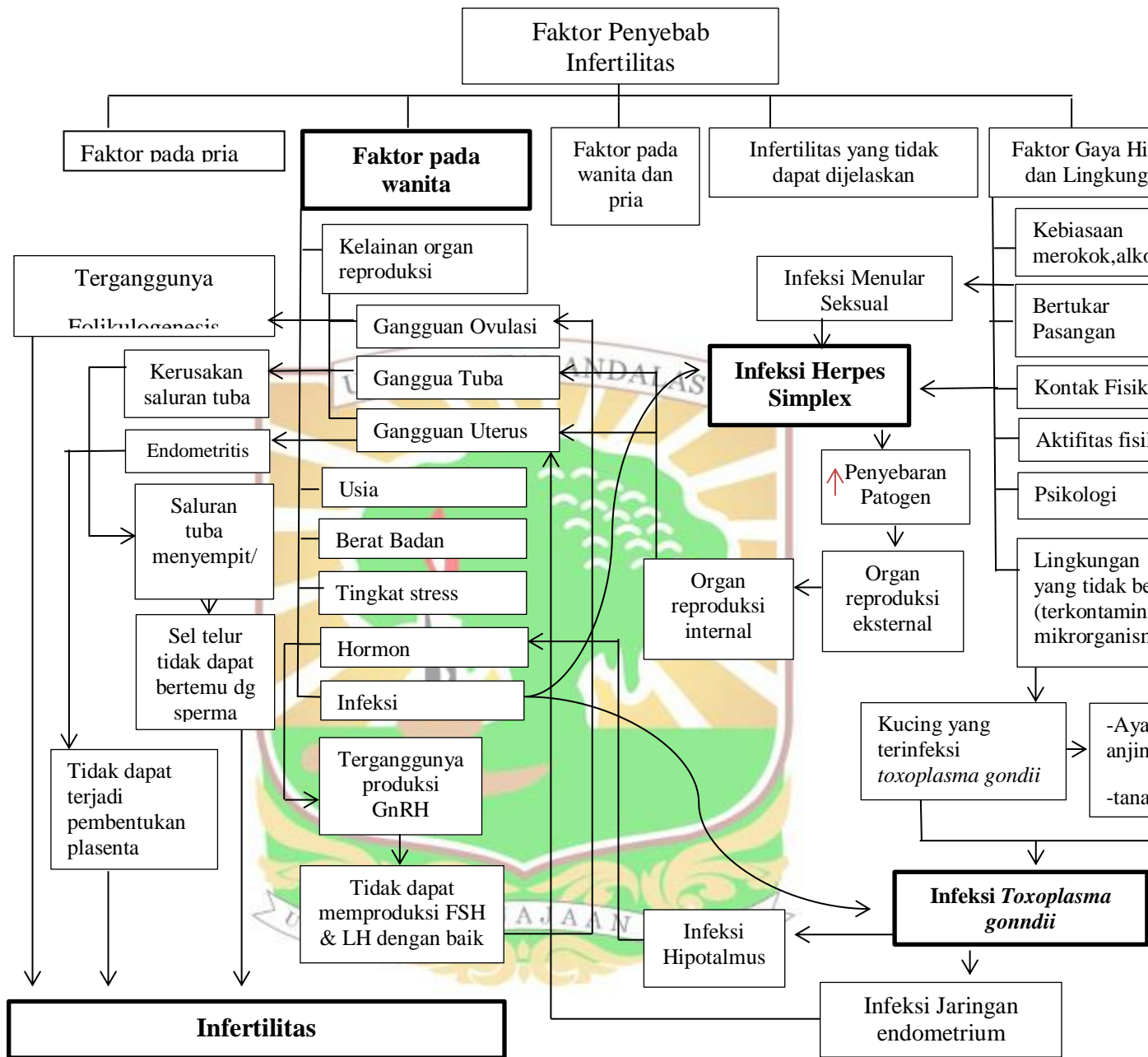
harus sama dengan buffer yang digunakan untuk melarutkan agarosa (Windiastika, 2012).

Pewarnaan gel elektroforesis berguna untuk visualisasi hasil elektroforesis. Pewarna DNA yang umum digunakan adalah *intercalating agent* ethidium bromide (EtBr). Pewarna ini merupakan pewarna *fluorescence* untuk deteksi asam nukleat, EtBr akan terikat pada sela-sela pasangan basa DNA. Kekurangan dari EtBr adalah sifatnya yang karsinogenik, sehingga pengguna harus selalu menggunakan sarung tangan pada saat bekerja dan melindungi mata dengan kaca pelindung pada saat mengamati di atas *UV-transilluminator* (Windiastika,2012).

Untuk mengatasi permasalahan *intercalating agent* ethidium bromide (EtBr) ini, kini pewarnaan gel kini menggunakan pewarna *gel red*. Pewarna *gel red* ini dapat mendeteksi single atau *double stranded* asam nukleat (DNA atau RNA). Cara pendeteksian dengan menggunakan pewarna *gel red* ini merupakan cara yang sederhana dan relatif murah (Jamsari, 2007).



2.5 Kerangka Teori



Ket :

█ : Faktor Yang diteliti

□ : Faktor Yang Tidak diteliti

Gambar 2.10 : Kerangka teori Hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* terhadap kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS).

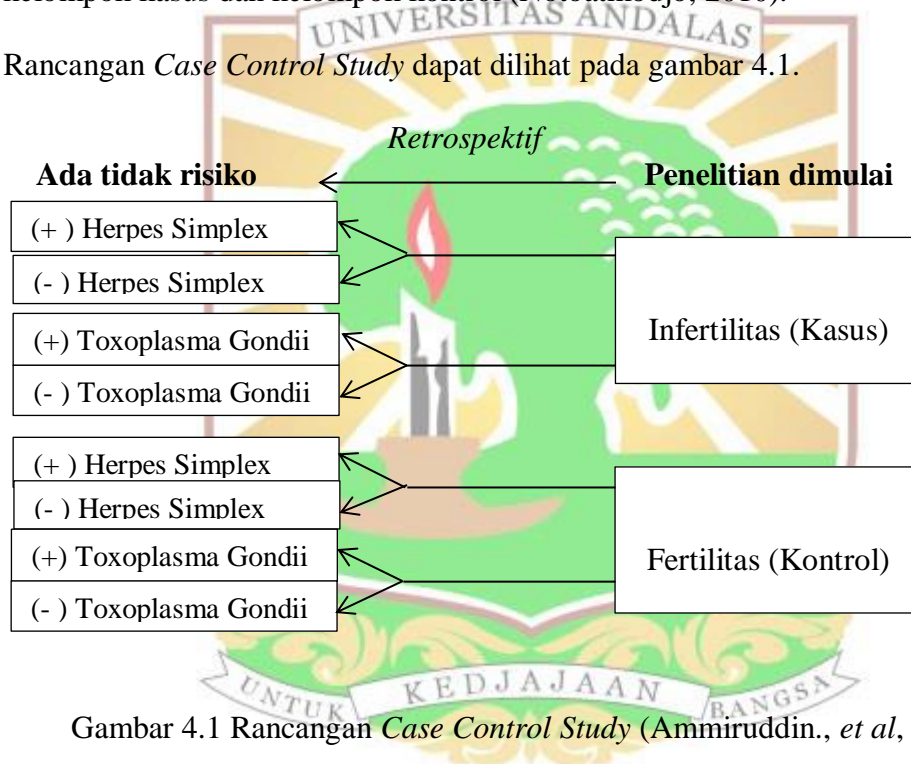


BAB IV METODE PENELITIAN

4.13 Desain Penelitian

Jenis Penelitian ini merupakan penelitian studi analitik dengan desain penelitian yang digunakan adalah *Case Control*. *Case Control* merupakan penelitian yang dilakukan dengan cara membandingkan dua kelompok yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol (Notoatmodjo, 2010).

Rancangan *Case Control Study* dapat dilihat pada gambar 4.1.



Gambar 4.1 Rancangan *Case Control Study* (Ammiruddin., et al, 2011).

4.14 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di labor mikrobiologi Fakultas kedokteran Universitas Andalas, penelitian ini dilakukan pada bulan Juni – November 2019.

4.15 Polpulasi dan Sampel Penelitian

4.15.1 Populasi

a. Populasi Kasus

Populasi kelompok kasus yaitu semua wanita pasangan usia subur infertilitas yang berkunjung ke labor mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan laboratorium klinik Pramita Kota Padang tahun 2019.

b. Populasi Kontrol

Populasi kelompok kontrol yaitu semua wanita pasangan usia subur fertilitas yang berkunjung ke labor mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan laboratorium Klinik Pramita Kota Padang tahun 2019.

4.15.2 Sampel

a. Sampel kasus

Sampel pada kelompok kasus adalah wanita pasangan usia subur infertilitas yang berkunjung ke labor mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan laboratorium Klinik Pramita Kota Padang tahun 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi.

b. Sampel kontrol

Sampel pada kelompok kontrol adalah wanita pasangan usia subur fertilitas yang berkunjung ke labor mikrobiologi fakultas kedokteran Universitas andalas dan laboratorium klinik Pramita Kota Padang tahun 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi.

4.15.3 Kriteria Kasus dan kontrol

a. Kriteria Kasus

1. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien yang bersedia menjadi sampel dan menandatangani *Informed consent*
- 2) Wanita usia subur yang sudah menikah minimal 12 bulan, belum pernah hamil atau memiliki keturunan (kasus)
- 3) Wanita usia subur yang Melakukan hubungan suami istri minimal 2 kali seminggu
- 4) Wanita usia reproduktif usia 20- 40 tahun

2. Kriteria Eksklusi

- 1) Ibu yang mengundurkan diri saat menjadi responden penelitian.

b. Kriteria Kontrol

1. Kriteria Inklusi

- 1) Pasien yang bersedia menjadi sampel dan menandatangani *Informed consent*
- 2) Wanita usia subur yang sudah menikah dan sudah pernah hamil dan memiliki keturunan (kontrol)
- 3) Wanita usia subur yang Melakukan hubungan suami istri minimal 2 kali seminggu
- 4) Wanita usia reproduktif usia 20- 40 tahun

2. Kriteria Eksklusi

- 1) Ibu yang mengundurkan diri saat menjadi responden penelitian.

Besar sampel :

Rumus yang digunakan untuk perhitungan sampel (Lemshow, 2012)

$$n_1=n_2=\frac{(Z_{\alpha}\sqrt{2PQ}+Z_{\beta}\sqrt{P_1Q_1+P_2Q_2})^2}{(P_1-P_2)^2}$$

Keterangan :

n = besar sampel yang diambil

Z_{α} = Kesalahan tipe I ditetapkan sebagai 5% maka $Z_{\alpha} = 1,96$

Z_{β} = Kesalahan tipe II di tetapkan sebesar 10% maka $Z_{\beta} = 1,28$

P_1 = Proporsi pada kelompok kasus (terinfeksi *Toxoplasma gondii*) = 0,27

P_2 = Proporsi pada kelompok kontrol (tidak terinfeksi *Toxoplasma gondii*)=0,67

$$P = (P_1+P_2)/2$$

$$(0,27+0,67)/2 = 0,47$$

$$Q = 1 - P = 0,53$$

$$Q_1 = 1-P_1 = 0,73$$

$$Q_2 = 1-P_2 = 0,33$$

$$n_1=n_2=\frac{(1,96\sqrt{0,499}+1,28\sqrt{0,198+0,2211})^2}{0,16}$$

$$n_1=n_2= 30$$

maka dengan rumus tersebut diperlukan jumlah sampel minimal 30 untuk masing masing kelompok. Studi ini dipersiapkan cadangan sampel 10% (3 sampel) sehingga total sampel pada masing masing kelompok menjadi 33 sampel.

4.16 Teknik pengambilan sampel

Sampel yang digunakan adalah apusan serviks wanita PUS (Pasangan Usia Subur) Infertilitas dan fertilitas di Kota Padang yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam subjek penelitian, Pengambilan sampel dilakukan oleh tenaga laboratorium mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan labor

klirik Pramita Padang. Pengambilan sampel apusan serviks dilakukan dengan metode pap smear, sampel diambil secara *Consecutive Sampling*. Langkah – langkah dalam pengambilan sampel yaitu :

- a. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi
- b. Pengisian informed consent
- c. Pengambilan spesimen apusan endoservik dengan *swab* steril dimasukkan dalam *sentrifuse tube* yang telah berisi *phosphate buffered saline* (BPS) sebanyak 2ml.
- d. Semua apusan endoservik segera disimpan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas pada suhu 2-8° C.

4.5 Definisi Operasional Variabel Penelitian

4.5.1 Variabel Dependen

1. Infertilitas wanita

- a. Defenisi : Wanita yang belum pernah hamil atau memiliki keturunan, tanpa Menggunakan alat kontrasepsi minimal 1 tahun dan melakukan hubungan seksual secara teratur.
- b. Alat Ukur : Kuisisioner
- c. Cara Ukur : Wawancara
- d. Hasil Ukur : 1) Ya, Wanita PUS dengan infertilitas (kasus)
2) Tidak, wanita PUS yang telah memiliki keturunan
(Kontrol)

- e. Skala Ukur : Nominal

4.5.2 Variabel Independen

1. Infeksi Herpes Simplex Virus

- a. Defenisi : Herpes simpleks adalah penyakit yang di akibatkan oleh virus yang menyerang bagian kulit kelamin.
- b. Alat ukur : PCR
- c. Cara ukur : Visual
- d. Hasil ukur : 1) Positif, jika ditemui rantai DNA virus Herpes Simplex
2) Negatif, jika tidak ditemui rantai DNA virus Herpes simplex

d. Skala Ukur : Ordinal

2. Infeksi *Toxoplasma gondii*

- a. Defenisi : *Toxoplasma gondii*, merupakan golongan Protozoa yang bersifat parasit obligat intraseluler.
- b. Alat ukur : PCR
- c. Cara Ukur : Visual
- d. Hasil ukur : 1) Positif jika ditemui rantai DNA *Toxoplasma gondii*
2) Negatif jika tidak ditemui rantai DNA *Toxoplasma gondii*
- e. Skala Ukur : Ordinal

4.6 Jenis Data

Adapun jenis data pada penelitian kali ini merupakan data primer. Dimana peneliti menggunakan kuisisioner dan secara langsung mengumpulkan sampel pemeriksaan berupa apusan endoservik yang langsung di lakukan uji laboratorium untuk mengetahui profil dan karakteristik variabel yang akan di teliti.

4.6 Alat dan bahan penelitian

4.6.1 Alat

Handschoen steril, Kapas, Spekulum vagina, *Cotton swab steril*, *Centrifuge tube 15 ml*, *Mikropipet (10 μ L, 100 μ L, 1000 μ L)*, *Microtube 1,5 ml*, *PCR tube 0,2 ml*, *Mesin TE (Peltier) cooling*, *PCR termocycler® EG 3200*, *Mesin Heat block*, *Mesin sentrifuse Corning®* untuk 1,5 ml, *Mesin spin down corning®*, *Mesin elektroforesis corning®*, Timbangan analitik.

4.6.2 Bahan

Saflon, Klorin, Apusan endoservik, Phosphate buffered saline (PBS), PCR super mix invitrogen, Top Vision™ LE GQ Agrose, TBE elektroforesis buffer, pureLink® Genomic DNA kits Invitrogen, Gen ruler 100 base pair.

4.7 Cara kerja penelitian

4.7.1 Tahapan persiapan subjek penelitian

Subjek diberikan penjelasan mengenai tindakan yang akan dilakukan, tujuan, manfaat dan kemungkinan timbulnya keadaan yang tidak menyenangkan dari tindakan tersebut. Subjek selanjutnya mengisi persetujuan izin secara tertulis *informed consent* dan diserahkan kembali kepada peneliti.

4.7.2 Cara pengambilan spesimen endoservik dengan spekulum

- a. pasien diminta untuk membuka pakaian dalam dan berbaring pada kursi yang telah disiapkan khusus untuk pengambilan sampel swab vagina dengan menekuk lutut hingga dekat paha (Obstetric LOP Committee, 2011).

- b. Bersihkan vagina dengan kapas yang telah dibasahi saflon
- c. Jari tangan kiri membuka introitus vagina dan tangan kanan memegang spekulum
- d. Kemudian masukkan spekulum steril dalam keadaan tertutup dengan posisi tegak/ vertikal ke lubang vagina, dan setelah seluruhnya masuk kemudian putar pelan-pelan sampai spekulum dalam posisi datar/ horizontal lalu buka spekulum hingga terlihat cervix.
- e. lalu lakukan pengambilan spesimen dengan menggunakan *cotton swab* steril dari endoservik, kemudian keluarkan kapas lidi apusan vagina tadi, masukan dalam sentrifuse cube yang berisi larutan PBS steril sebanyak 3 ml.
- f. buka kunci spekulum sehingga spekulum dalam posisi tertutup, putar spekulum 90° sehingga spekulum dalam posisi tegak, keluarkan spekulum perlahan – lahan
- g. swab apusan endoservik yang terdapat dalam sentrifuse tube dikirim ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk disimpan pada suhu 2-8°C!

4.7.3 Isolasi DNA dari spesimen

Sampel spesimen dilakukan isolasi DNA di laboratorium, sampel diisolasi dengan menggunakan *Pure Link™ Genomic DNA Mini Kit* (Invitrogen™). Isolasi DNA dilakukan sesuai dengan protokol dari kit yang digunakan, tahapannya sebagai berikut :

a. Isolasi apusan servik dengan kit Invitrogen™

Larutan sampel apusan serviks sebanyak 200 μL , 20 μL Proteinase K dan 200 μL Binding Buffer dimasukkan ke dalam tabung mikrosentrifus kemudian divorteks selam 10 detik dan diinkubasi pada suhu 55°C selama 10 menit. Lalu tabung mikrosentrifus *dispindown* untuk menghilangkan cairan yang menempel di dinding tabung. Kemudian dilanjutkan dengan tahap *Binding*. *Lysate* hasil dari tahap sebelumnya ditambahkan 200 μL etanol absolut divorteks selama 10 detik. Kemudian cairan dipindahkan ke *spin* kolom dan disentrifus dengan kecepatan 1000 Rpm selama satu menit. Kemudian dilanjutkan tahap *washing*.

Collection tube dibuang dan *spin* kolom dipindahkan ke *collection tube* yang baru. Kemudian ditambahkan 500 μL *wash buffer* I dan disentrifus dengan kecepatan 1000 Rpm selama satu menit. cairan pada *collection tube* dibuang dan *spin* kolom diletakkan kembali ke *collection tube*. . Kemudian ditambahkan 500 μL *wash buffer* II dan disentrifus dengan kecepatan 14.000 Rpm selama tiga menit. *collection tube* dibuang dan *spin* kolom dipindahkan ke tabung mikrosentrifus dan dilanjutkan ke tahap *elution*. 100 μL *elution buffer* dimasukkan ke dalam *spin* kolom, diinkubasi pada suhu ruang selama satu menit kemudian disentrifus dengan kecepatan 10.000 G selama satu menit. Sehingga didapatkan DNA hasil isolasi yang harus disimpan pada suhu -20°C.

b. Pemeriksaan Konsentrasi dan Kemurnian DNA Hasil Isolasi

Hasil isolasi DNA selanjutnya dilakukan kuantifikasi untuk melihat konsentrasi dan kemurniannya menggunakan spektrofotometer *Nanodrop* pada panjang gelombang 260 dan 280 nm. Kemurnian DNA ditetapkan berdasarkan

nilai perbandingan A260/280 dengan satuan ng/ μ L. Batas kemurnian yang dipakai dalam analisis molekuler pada rasio A260/280 adalah 1.8-2.0 (Sambrook & Russel, 1989; Rizkiany, 2013).

Lubang optik dibersihkan terlebih dahulu dengan tisu. Blanko yang digunakan adalah *nuclease free water*. Selanjutnya sebanyak 1 μ L *nuclease free water* dimasukkan ke dalam lubang optik. Setelah itu lubang optik dibersihkan kembali sebelum sampel dimasukkan. Sebanyak 2 μ L sampel DNA dimasukkan ke dalam lubang optik. Dilakukan pengukuran nilai absorban dan konsentrasi DNA sampel.

4.7.4 Deteksi DNA Herpes simplex virus

a. Persiapan Primer

deteksi *Herpes simplex* menggunakan primer umum HSV- 1/2 F sebagai forward dan reverse gen, gen yang berfungsi sebagai forward primer HSV-1/2 F (5¹-GCC AGC ACA TCC GCG TCT T -3¹ dan reverse primer HSV-1/2 R (5¹-GAG GAC AAA GTC CTG GAT GT-3¹) dengan ukuran 1253 bp.

b. Mix PCR

Pada penelitian ini menggunakan PCR Konvensional dengan alat TE (Peltier) cooling PCR Thermocycler EG 3200. Didalam ruang khusus PCR, Disiapkan PCR *mix* dengan komposisi go tag green mix 6,25 μ L, Primer forward 0,25 μ L, Primer reverse 0,25 μ L, Nuclease free water 5 μ L , DNA template 0,75 μ L kemudian *dispindown* dan dimasukkan dalam mesin PCR. Selanjutnya dilakukan proses amplifikasi DNA dengan pengaturan program mesin PCR

c. Seting Program mesin PCR (35 siklus)

Denaturasi awal	94°C	selama	4 menit	
Step 1 Denaturasi	94°C	selama	45 detik	} 35X
Step 2 Anneling	58°C	selama	45 detik	
Step 3 Extensi	72°C	selama	45 detik	
Extensi akhir	72°C	selama	10 menit	

4.7.5 Deteksi DNA *Toxoplasma Gondii*

a. Persiapan Primer

Deteksi *Toxoplasma Gondii* menggunakan primer umum B1 gen F sebagai forward dan reverse gen, gen yang berfungsi sebagai forward primer B1 gen F (5¹-GGA ACT GCA TCC GTT CAT GAG-3¹) dan reverse primer B1 gen R (5¹-TCT TTA AAG CGT TCG TGG TC-3¹) dengan ukuran 193 bp.

b. Mix PCR

Pada penelitian ini menggunakan PCR Konvensional dengan alat TE (Peltier) cooling PCR Thermocycler EG 3200. Didalam ruang khusus PCR, Disiapkan PCR *mix* dengan komposisi go tag green mix 6,25 µL, Primer forward 0,25 µL, Primer reverse 0,25 µL, Nuclease free water 5 µL , DNA template 0,75 µL kemudian *dispindown* dan dimasukkan dalam mesin PCR. Selanjutnya dilakukan proses amplifikasi DNA dengan pengaturan program mesin PCR.

d. Seting Program mesin PCR (35 siklus)

Denaturasi awal	94°C	selama	4 menit	
Step 1 Denaturasi	94°C	selama	45 detik]-----[-----]-----[
Step 2 Anneling	55°C	selama	45 detik	
Step 3 Extensi	72°C	selama	10 detik	
Extensi akhir	72°C	selama	5 menit	35X

4.7.6 Pemeriksaan Hasil Amplifikasi DNA Menggunakan Metode Elektroforesis

a. Pembuatan Gel Agarosa 0,8 % (Herpes Simplex)

Ditimbang 0,4 gram agarosa lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass* dan larutkan dengan menambahkan 50 mL buffer TBE 1X. *Beaker glass* ditutup dan dipanaskan dengan *microwave* selama empat menit sehingga agarosa terlarut. Tutup *beaker glass* dibuka dan didinginkan. Ditambahkan pewarna gel (gel red) sebanyak 0,5 µL, diaduk hingga rata. Lalu larutan agarosa dituang kedalam alat pencetak yang telah dipasang sisir/ comb. Larutan *agarosa* didiamkan hingga mengeras, lalu sisir dibuka sehingga terbentuk sumur pada gel *agarosa*.

b. Pembuatan Gel Agarosa 1,5% (Toxoplasma Gondii)

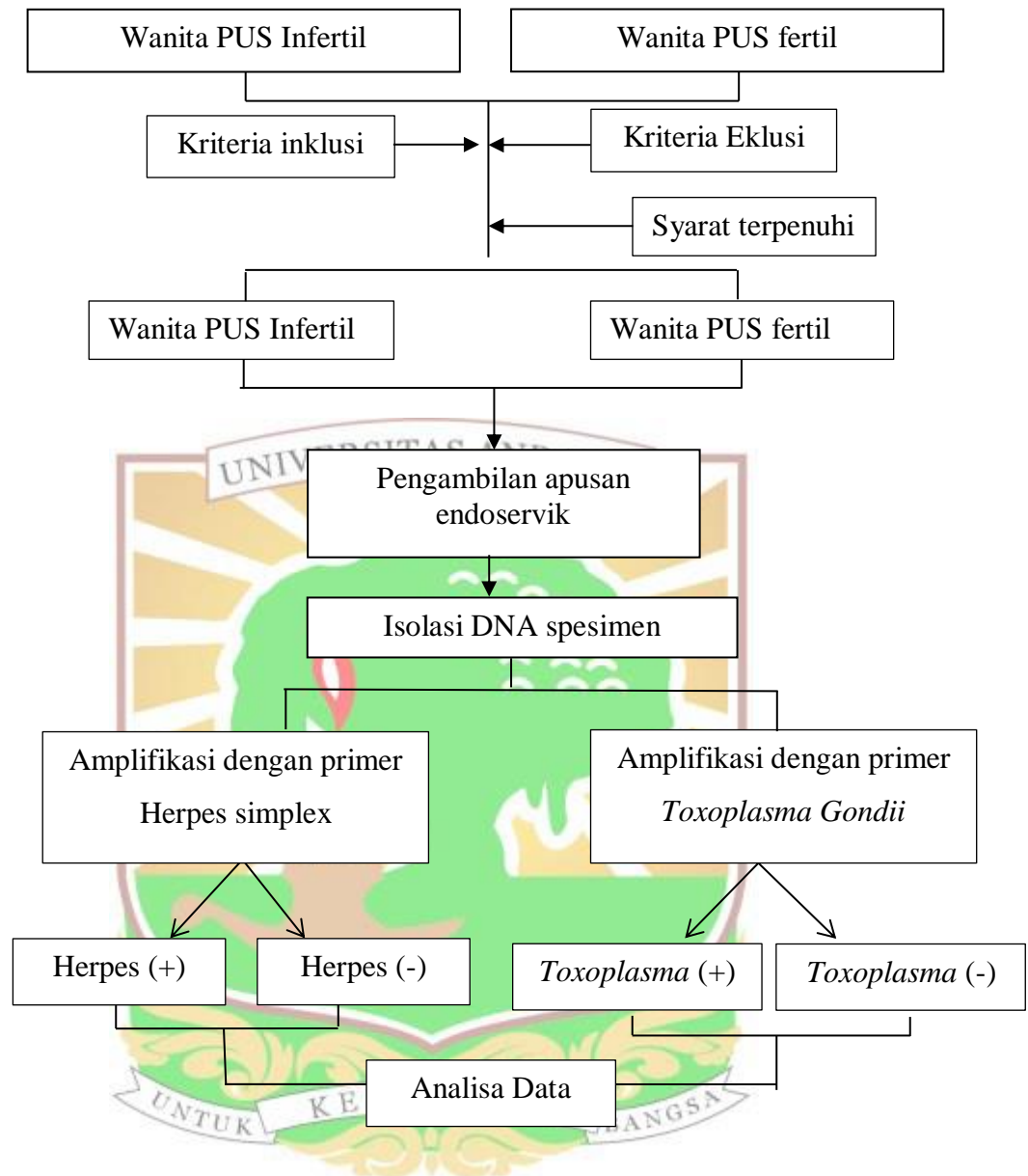
Ditimbang 0,75 gram agarosa lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass* dan larutkan dengan menambahkan 50 mL buffer TBE 1X. *Beaker glass* ditutup dan dipanaskan dengan *microwave* selama empat menit sehingga agarosa terlarut. Tutup *beaker glass* dibuka dan didinginkan. Ditambahkan pewarna gel (gel red) sebanyak 0,5 µL, diaduk hingga rata. Lalu larutan agarosa dituang kedalam alat pencetak yang telah

dipasang sisir/ comb. Larutan *agarosa* didiamkan hingga mengeras, lalu sisir dibuka sehingga terbentuk sumur pada gel *agarosa*.

c. Proses Elektroforesis dan Visualisasi Hasil Elektroforesis

Gel *agarosa* diletakkan di dalam loyang elektroforesis lalu ditambahkan larutan TBE 1X hingga seluruh bagian gel terendam. Untuk Herpes simplex Disiapkan 2 μ L *loading dye* pada lembaran parafilm. Ditambahkan 4 μ L nucleus water dan dihomogenkan. Sesudah homogen (ditandai dengan perubahan warna campuran menjadi biru tua), campuran larutan dimasukkan ke dalam sumur gel *agarosa*. Dimasukkan 6 μ L DNA *Ladder* 100 bp kedalam sumur gel *agarosa* yang terletak pada posisi paling kanan. Sedangkan untuk *Toxoplasma gondii* langsung memasukkan 6 μ L *loading dye* warna biru muda tanpa campuran, larutan dimasukkan ke dalam sumur gel *agarosa*. Setelah itu tutup elektroforesis dan dilakukan proses elektroforesis selama 30 menit dengan tegangan 100 Volt. Setelah proses selesai, alat elektroforesis dimatikan. Dengan hati-hati gel dikeluarkan dan diletakkan diatas *Gel Documentation*. *Gel Documentation* dinyalakan dan pita DNA akan berpendar saat dikenai sinar UV. Hasil Penyinaran didokumentasikan dan dapat diamati pada layar komputer.

4.9 Alur Penelitian



Gambar 4.2

Alur Penelitian

4.10 Keterangan Alur Penelitian

Wanita pasangan usia subur fertilitas dan infertilitas yang bersedia menjadi sampel penelitian, setelah diberikan penjelasan tentang tujuan penelitian, menyatakan setuju untuk ikut serta dalam penelitian diminta untuk mengisi informed consent. Lalu sampel dibawa ke laboratorium Mikrobiologi Falkutas

Kedokteran Universitas Andalas, Setelah itu responden diambil swab vaginanya dibagian dinding vagina lalu dimasukan dalam sentrifuse tube yang berisi cairan PBS. Sampel akan disimpan di laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Setelah itu dilakukan isolasi DNA, amplifikasi DNA dengan pemeriksaan PCR konvensional dengan alat TE (Peltier) *cooling* PCR Thermocycler EG 3200 lalu dilakukan elektroforesis.

4.11 Analisa Data

4.11.1 Analisa Univariat

Analisa univariat digunakan untuk melihat proporsi pada variabel independen dan variabel dependen kategorik (Infeksi virus Herpes simplex dan infeksi *Toxoplasma gondii*, Analisis ini dilakukan dengan melihat frekuensi kejadian dalam bentuk proporsi dengan tabel.

4.11.2 Analisa Bivariat

Analisa bivariat dilakukan untuk menguji hubungan antara variabel dependen dan variabel independen. Analisa dilakukan dengan menggunakan uji *Chi-Square* dan pada analisa data akan dihitung nilai Odds Ratio (OR) dengan tingkat kepercayaan 95%. Nilai p alpha yang digunakan dalam penelitian ini adalah 0.05 dengan demikian bila hasil menunjukkan p value \leq alpha maka di katakan bahwa kedua variabel tersebut berhubungan. Hasil analisa dinyatakan bermakna apabila nilai p value = 0,05 dengan kriteria H_a diterima jika p value \leq 0,05 berarti ada hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. H_a ditolak jika p value $>$ 0,05 berarti tidak ada hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Penelitian ini tentang hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS) tahun 2019. Penelitian ini telah dilaksanakan di laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas sejak bulan Agustus hingga september 2019. dengan jumlah responden dalam penelitian ini sebanyak 66 responden yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 33 responden kelompok kasus (infertilitas) dan 33 responden kelompok kontrol (fertilitas) yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi serta tidak ada yang drop out dan sampel di ambil secara *Consecutive Sampling*.

5.1 Karakteristik subjek penelitian

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan diperoleh karakteristik responden berdasarkan frekuensi usia, pendidikan, pekerjaan dan lama menikah pada karakteristik usia menunjukkan hasil bahwa wanita PUS yang berusia 31-40 tahun lebih banyak pada kelompok infertilitas yaitu (57,6%) dibandingkan pada wanita PUS fertilitas hanya sebanyak (39,4%), pada karakteristik pendidikan menunjukkan hasil bahwa wanita PUS yang berpendidikan tinggi pada kelompok infertilitas hanya sebanyak (39,4%) sedangkan wanita PUS fertilitas berpendidikan tinggi sebanyak (51,5%). dan wanita PUS infertilitas bekerja lebih banyak yaitu sebanyak (57,6%) dibandingkan wanita PUS fertilitas hanya sebanyak (48,5%), wanita PUS infertil baru menikah selama ≤ 5 tahun lebih banyak yaitu (54,5%) sedangkan wanita PUS fertil yang menikah selama ≤ 5 tahun hanya sebanyak (30,3%) (Tabel 5.1)

Tabel 5.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik Responden		Infertilitas		Fertilitas	
		f	%	f	%
Umur	20-30	14	42,4	20	60,6
	31-40	19	57,6	13	39,4
	Jumlah	33	100	33	100
Pendidikan	Rendah	7	21,2	5	15,2
	Sedang	13	39,4	11	33,3
	Tinggi	13	39,4	17	51,5
	Jumlah	33	100	33	100
Pekerjaan	Tidak Bekerja	14	42,4	17	51,5
	Bekerja	19	57,6	16	48,5
	Jumlah	33	100	33	100
Lama menikah	≤ 5 Tahun	18	54,5	10	30,3
	6-10 Tahun	11	33,3	14	42,4
	≥ 11 Tahun	4	12,1	9	27,3
	Jumlah	33	100	33	100

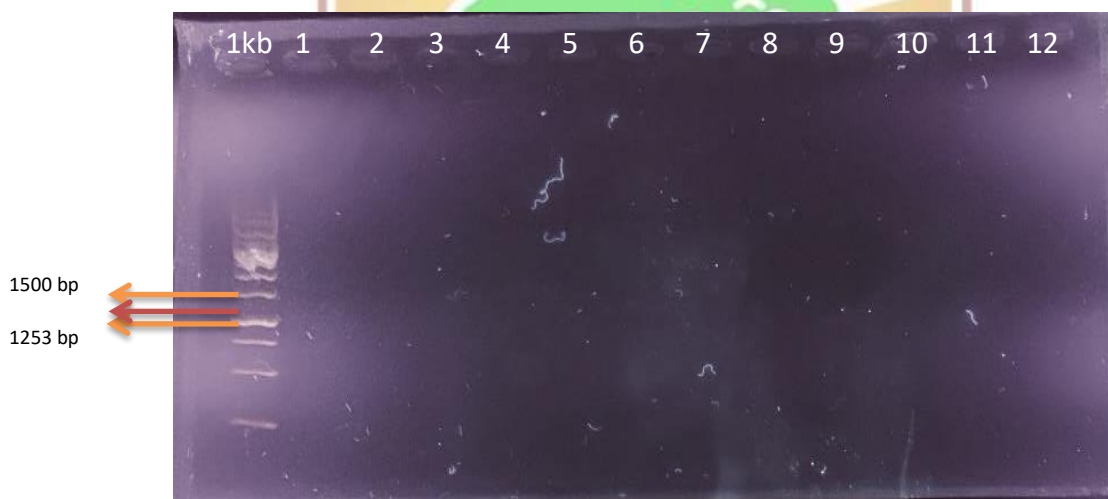
5.2 Herpes simplex

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pada responden dengan infertilitas tidak ditemukannya infeksi virus herpes simplex begitu juga pada responden fertilitas, tidak dapat disimpulkan karena tidak bisa dilakukan uji-*chisquare* (Tabel 5.2).

Tabel 5.2 Distribusi Frekuensi Infeksi Virus Herpes Simplex

Infeksi Virus Herpes Simplex	Kejadian Infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS)			
	Infertilitas		Fertilitas	
	f	%	f	%
Positif	0	0	0	0
Negatif	33	100	33	100
Jumlah	33	100	33	100

Berdasarkan hasil identifikasi virus Herpes simplex dengan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan ukuran produk 1253 bp menggunakan primer spesifik tidak muncul pita DNA pada gelombang elektroforesis seperti terlihat pada gambar 5.1 menunjukkan semua sampel negatif terinfeksi virus Herpes simplex.



Gambar 5.1 Hasil PCR Herpes simplex

(DNA Ladder 1 kb, 1-12 kode sampel, ukuran produk 1253 bp)

5.3 *Toxoplasma gondii*

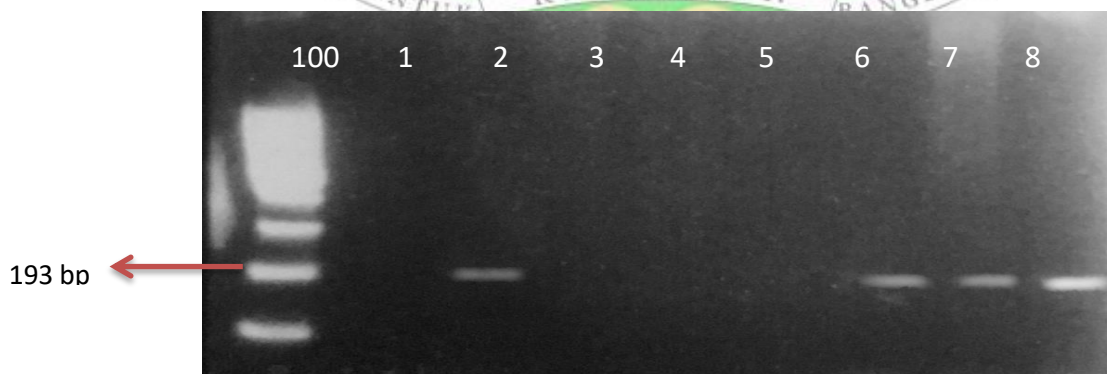
Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa wanita pasangan usia subur dengan Infertilitas lebih banyak mengalami infeksi *Toxoplasma Gondii* 17 (51,5%) dibandingkan dengan wanita pasangan usia subur fertilitas 5 (15,2%). Hasil uji statistik diperoleh nilai $P < 0,05$ maka dapat disimpulkan terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada

wanita pasangan usia subur di Kota Padang. Dengan nilai (OR= 5,950; CI 95%= 1,845 hingga 19,193) artinya wanita dengan infeksi *Toxoplasma gondii* memiliki kemungkinan 5,950 lebih beresiko untuk mengalami infertilitas (Tabel 5.3).

Tabel 5.3 Hubungan Infeksi *Toxoplasma Gondii* Dengan Kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur

Infeksi	Kejadian Infertilitas pada wanita pasangan					
	usia subur (PUS)				OR	P
	Infertilitas		Fertilitas			
	f	%	f	%		
<i>Toxoplasma gondii</i>						
Positif	17	51,5	5	15,2	5,950	0,004
Negatif	16	48,5	28	84,8	(1,845-	
Jumlah	33	100	33	100	19,193)	

Berdasarkan hasil identifikasi *Toxoplasma Gondii* dengan PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dengan ukuran produk 193 bp menggunakan primer spesifik terlihat muncul pita DNA pada gelombang elektroforesis seperti terlihat pada gambar 5.2 menunjukkan semua sampel negatif terinfeksi virus Herpes simplex.



Gambar.5.2 Hasil PCR *Toxoplasma gondii*

(DNA Ladder 100, 1-8 kode sampel, ukuran produk 193 bp)

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Subjek Penelitian

6.1.1 Usia

Berdasarkan hasil penelitian pada kelompok usia wanita pasangan usia subur menunjukkan hasil bahwa wanita pasangan usia subur yang berusia 31-40 tahun lebih banyak pada kelompok infertilitas yaitu (57,6%) dibandingkan pada wanita pasangan usia subur fertilitas hanya sebanyak (39,4%). usia ini masih termasuk dalam rentang usia subur yaitu 15 sampai 49 tahun namun puncak kesuburan berada pada usia 20-30 tahun, di usia puncak kesuburan ini skala terjadinya kehamilan lebih tinggi. Ketika seorang wanita memasuki usia lebih dari 30> tahun maka kemungkinan munculnya kehamilan juga akan menurun.

Terdapat hubungan usia dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur disebabkan oleh menurunnya tingkat kesuburan seseorang dengan bertambahnya usia, Puncak kesuburan berada pada usia 20-30 tahun, dipuncak usia kesuburan ini, skala terjadinya kehamilan terbilang sangat tinggi yakni hingga 95%. Dan menurun 5% menjadi 90% ketika seorang wanita memasuki usia 30> tahun, dan terus menurun ketika wanita memasuki usia 40> tahun, kemungkinan hamil turun menjadi 40%. (Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2015).

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Muslimin Yusriani *et al* (2016) tentang faktor yang berhubungan dengan kejadian infertilitas pada wanita usia subur di RSUD Sawerigading Palopo pada wanita usia subur, dimana ditemukan dari 70 responden terdapat 34 responden (48,6%) yang

memiliki usia tidak beresiko (<35 tahun) dimana 22 responden (31,4%) yang tidak mengalami infertilitas dan 12 responden (17,1%) mengalami infertilitas. Sedangkan dari 36 responden (51,4%) yang memiliki usia beresiko hanya 11 responden (15,7%) yang tidak mengalami infertilitas dan 25 responden (35,7%) mengalami infertilitas.

6.1.2 Pendidikan

Berdasarkan hasil penelitian pada tingkat pendidikan wanita pasangan usia subur menunjukkan hasil bahwa wanita pasangan usia subur yang berpendidikan tinggi pada kelompok infertilitas hanya sebanyak (39,4%) sedangkan wanita pasangan usia subur fertilitas berpendidikan tinggi sebanyak (51,5%)..

Terdapat hubungan tingkat pendidikan dengan kejadian infertilitas disebabkan oleh cara berpikir seseorang yang sempit, hal ini ditunjukkan oleh berbagai kegiatan yang dilakukan sehari-hari seperti menjaga pola makan dan kesehatan reproduksinya. Seseorang dengan pendidikan rendah tidak dapat meningkatkan kematangan intelektual sehingga tidak dapat memberikan keputusan yang tepat dalam bertindak dan memilih pelayanan kesehatan reproduksi yang tepat untuk dirinya (Bulahari, *et all*, 2015). sehingga semakin rendah tingkat pendidikan wanita pasangan usia subur, maka akan semakin rendah tingkat pengetahuan ibu tentang kesehatan reproduksi, kesehatan reproduksi ibu yang tidak sehat akan berdampak terhadap kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur.

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Nana (2010) hasil penelitian menunjukkan bahwa Pengaruh Pendidikan Terhadap Pengetahuan Responden Tentang Infertilitas menunjukkan bahwa dari 7 responden yang berpendidikan

tinggi dijumpai berpengetahuan tinggi sebanyak 85,7%, dari 18 responden yang berpendidikan menengah dijumpai berpengetahuan tinggi sebanyak 61,1% dan dari 7 responden yang berpendidikan dasar dijumpai berpengetahuan tinggi sebanyak 14,3%.

6.1.3 Pekerjaan

Berdasarkan hasil penelitian lebih dari separoh wanita pasangan usia subur infertilitas bekerja yaitu sebanyak 19 (57,6%) sedangkan wanita pasangan usia subur fertilitas yang bekerja hanya sebanyak 16 (48,5%).

Terdapat hubungan Pekerjaan dengan kejadian infertilitas, disebabkan oleh kelelahan dan stress yang di akibatkan oleh dampak dari pekerjaan, pekerjaan dapat mengakibatkan kelelahan pada wanita sehingga wanita bekerja lebih memilih istirahat dan tidur seusai bekerja dibandingkan melakukan hubungan suami istri. Stress yang di akibatkan oleh ibu bekerja dapat mengakibatkan sel sel telur gagal berovulasi, bagi sebagian wanita, stress kronis dapat mempengaruhi ovulasi dengan mengubah sinyal pada hipotalamus, sehingga dapat terhambatnya produksi hormon gonadotropin (GnRH), yaitu hormon yang berfungsi untuk memberi tahu kelenjer pituitary untuk menghasilkan hormon *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) yang mana hormone LH berfungsi untuk pembentukan sel telur (Indrawati, 2017).

Menurut Olloto et al (2012) menyebutkan bahwa infertilitas lebih banyak ditemukan pada wanita karir atau wanita yang bekerja. Dalam penelitian yang dilakukan, didapatkan bahwa 72% wanita infertil merupakan wanita karir dan sisanya wanita tidak bekerja atau yang kita kenal dengan istilah ibu rumah tangga. Wanita bekerja memiliki tingkat kelelahan dan stress yang lebih tinggi

dibandingkan wanita yang tidak bekerja, tingkat stress adalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi infertilitas.

Hal ini sejalan dengan hasil Penelitian Oktarina *et al* (2014) tentang Faktor-faktor yang Memengaruhi Infertilitas pada Wanita di Klinik Fertilitas Endokrinologi Reproduksi. menemukan bahwa Sebagian besar wanita infertil merupakan wanita yang bekerja. Dari 62 sampel yang diteliti 41 orang diantaranya yakni sebesar 66.1% merupakan wanita karir dan sisanya 21 orang (33.9%) merupakan ibu rumah tangga.

6.1.4 Lama Menikah

Berdasarkan hasil penelitian lebih dari separoh wanita pasangan usia subur infertilitas baru menikah selama ≤ 5 tahun yaitu sebanyak (54,5%) sedangkan wanita PUS fertil yang menikah selama ≤ 5 tahun hanya sebanyak (30,3%).

Pasangan usia subur yang menikah dalam kurun waktu satu tahun pertama pernikahan 84% perempuan akan mengalami kehamilan bila mereka melakukan hubungan suami istri secara teratur tanpa menggunakan alat kontrasepsi. Angka kehamilan kumulatif akan meningkat menjadi 92% ketika lama usia pernikahan dua tahun, maka semakin lama menikah kemungkinan hamil pada wanita pasangan usia subur juga akan semakin meningkat. (Prawirohardjo, 2011).

Hasil penelitian ini didukung dengan penelitian Shetty *et al* (2013) menunjukkan bahwa 64% wanita mengalami infertilitas selama 1-5 tahun, 32% selama 6-10 tahun dan 4% mengalami infertilitas selama 11-15 tahun. Semakin lama durasi infertil yang dialami seorang wanita maka kesempatan untuk memperoleh kehamilan akan semakin menurun. Pasangan yang kurang dari tiga

tahun mengalami infertilitas memiliki kesempatan yang lebih besar untuk memperoleh kehamilan.

6.2 Virus Herpes Simplex

Berdasarkan hasil penelitian hubungan infeksi virus Herpes simplex dengan kejadian infertilitas menunjukkan bahwa pada responden dengan infertilitas tidak ditemukannya infeksi virus Herpes simplex begitu juga pada responden fertilitas, tidak dapat disimpulkan karena tidak bisa dilakukan uji-*chisquare*.

Tidak ditemukannya infeksi virus Herpes simplex pada wanita usia subur infertilitas atau fertilitas pada penelitian ini kemungkinan dapat dikarenakan wanita usia subur memiliki strategi pertahanan tubuh pertama yang kuat, yaitu pada kulit dan mukosa. Karena virus Herpes simplex merupakan virus yang menetap hidup di saraf tepi kulit, pada fase primer virus Herpes simplex akan menempatkan diri dan mengadakan reproduksi didalam kulit dan selaput lendir (Patel, 2017). Kulit utuh merupakan proteksi utama yang penting dan berperan sebagai barier fisik untuk menghentikan invasi mikroorganisme dan substansi lain. Secret kulit seperti asam keringat dan asam lemak dari kelenjer lemak, berperan dalam menghancurkan dan mengurangi pertumbuhan bakteri dan virus pada permukaan kulit. Membran mukosa, seperti mukosa reproduksi, berfungsi untuk melindungi tubuh dari invasi mikroorganisme asing, sekret mukosa akan mendorong dan mengeluarkan mikroorganisme ke arah luar tubuh (Sudiono,2014).

Infeksi virus Herpes simplex adalah kondisi yang cukup umum terjadi tetapi sering tanpa gejala yang timbul sehingga infeksi virus Herpes simplex

sering tidak terdiagnosis, sulit terdiagnosisnya virus Herpes simplex juga dapat disebabkan pada saat pemeriksaan virus Herpes simplex, virus berada pada fase laten, selama masa ini virus masuk kedalam sel sel sensorik, mensarafi daerah yang terinfeksi dan akan bermigrasi sepanjang akson untuk bersembunyi didalam ganglion radiks dorsalis (tempat virus berdiam tanpa menimbulkan sitotoksitas pada manusia) pada fase ini keberadaannya sulit di deteksi sampai virus kembali ke periode reaktivitas (Hettmann, 2008). Kembalinya virus ke periode reaktivitas dapat dipengaruhi oleh menurunnya pertahanan tubuh atau imun pada wanita pasangan usia subur.

Hasil penelitian diatas tidak sejalan dengan hasil penelitian Dhont N, *et al* (2010) yang menemukan bahwa terdapat hubungan infeksi Virus Herpes simplex dengan kejadian infertilitas $p < 0,05$, Pada hasil penelitian infeksi virus Herpes simplex berkaitan dengan infertilitas tuba (HSV; OR 1,67; 95% CI 1,03-2,71), Perbedaan hasil pada penelitian ini dapat terjadi karena perbedaan jumlah sampel, serta pada penelitian dilakukan pemeriksaan serologi pada infeksi Virus Herpes simplex Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh peneliti yang hanya menggunakan pemeriksaan PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Pada penelitian ini disarankan untuk mempromosikan seks yang lebih aman, melakukan pemberian pengobatan terhadap penderita IMS (infeksi menular seksual) untuk mencegah terjadinya infertilitas serta terapi anti virus jangka panjang dari Herpes simplex sehingga dapat berkontribusi terhadap pencegahan infertilitas.

Hasil Penelitian ini juga tidak sejalan dengan hasil penelitian Hettman, *et al* (2008) mengungkapkan bahwa infeksi virus Herpes simplex berperan penting dalam kejadian infertilitas, tetapi dalam penelitian ini faktor penyebab terjadinya

infertilitas belum dapat diungkap secara jelas. Dalam penelitian ini membuktikan Hubungan antara kehadiran Herpes simplex dan infertilitas $p < 0,05$ dan dapat diperkuat ketika setelah pengobatan antivirus wanita PUS yang sebelumnya terpapar dengan virus Herpes simplex dapat hamil. Pada penelitian ini menemukan bahwa seroprevalensi di antara wanita infertil secara signifikan lebih tinggi. Sayangnya pada penelitian ini tidak ada lagi data yang tersedia pada pasangan infertil, misalnya tentang masalah yang awalnya dimiliki pasangan tersebut ketika menghadiri klinik, apakah para wanita tersebut memiliki penyakit menular seksual (PMS) dan lainnya. Pada penelitian ini menyarankan untuk mengidentifikasi masalah tersebut pada penelitian selanjutnya.

Virus Herpes simplex dapat menyebabkan infeksi pada saluran reproduksi, infeksi saluran reproduksi yang disebabkan oleh Virus Herpes simplex dapat meningkatkan penyebaran patogen dari organ reproduksi eksternal ke organ reproduksi internal sehingga infeksi Herpes simplex dapat meningkatkan inflamasi inang pada organ reproduksi internal, yang dapat menyebabkan kerusakan tuba, Mayoritas infeksi Herpes simplex pada wanita tidak menunjukkan gejala, Prevalensi infeksi Herpes simplex adalah (11,5 %), dan ditemukan hubungan antara infertilitas primer dan infeksi Herpes simplex. (Adamson *et al.*, 2011).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Roupa *et al* (2009), ditemukan bahwa 27.4% masalah infertilitas berkaitan dengan terjadinya kerusakan tuba, 24.5% tidak diketahui penyebab terjadinya infertilitas, 20% terkait dengan gangguan siklus menstruasi, 9.1% permasalahan uterus dan hanya 2.7% terkait dengan kelainan seksual, selebihnya sebagian kecil terkait dengan

faktor usia dan permasalahan pada ovarium. Hasil yang sama juga ditemukan pada penelitian lainya dimana kelainan yang diduga menjadi penyebab infertilitas paling banyak kaitannya dengan permasalahan tuba sebesar 20%.

Oleh karena itu dapat disimpulkan tidak terdapat infeksi virus Herpes simplex pada wanita pasangan usia subur infertilitas dan fertilitas dapat disebabkan karena sulit nya mendiagnosa virus Herpes simplex serta kuatnya pertahanan tubuh pada wanita pasangan usia subur dan didukung oleh factor adat yang melarang melakukan hubungan seks bebas sehingga penularan virus dapat ditekan. tidak terdapat hubungan antara infeksi virus Herpes simplex dengan kejadian infertilitas juga dapat dikarenakan banyak faktor lain yang mempengaruhi kejadian infertilitas selain infeksi virus Herpes simplex, seperti faktor faktor kelainan anatomi, hormonal, usia, body mass index, stres, lingkungan, pola hidup, seperti pada hasil penelitian yang dilakukan oleh Muslimin Yusriani *et al* (2016) Tidak hanya itu beberapa penelitian lain juga menyatakan terdapat hubungan antara infeksi virus HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), *Chlamydia Trachomatis* dengan kejadian infertilitas. *American Society for Reproductive Medicine* (2016) mengemukakan bahwa 25% dari pasangan infertil memiliki lebih dari satu faktor yang dapat mempengaruhi kejadian infertilitasnya.

6.3 *Toxoplasma Gondii*

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa wanita pasangan usia subur dengan Infertilitas lebih banyak mengalami infeksi *Toxoplasma Gondii* 17 (51,5%) dibandingkan dengan wanita pasangan usia subur fertilitas 5 (15,2%). Hasil uji statistik diperoleh nilai $P < 0,05$ maka dapat disimpulkan terdapat

hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur di Kota Padang. Dengan nilai (OR= 5,950; CI 95%= 1,845 hingga 19,193) artinya wanita dengan infeksi *Toxoplasma gondii* memiliki kemungkinan 5,950 lebih beresiko untuk mengalami infertilitas.

Terdapat hubungan yang bermakna antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas disebabkan karena Oosyct *Toxoplasma gondii* yang masuk kedalam tubuh manusia berada pada stadium takizoit secara terus menerus yang disebabkan oleh menurunnya imunitas tubuh pada wanita pasangan usia subur, takizoit yang aktif dapat masuk kedalam jaringan endometrium, dimana takizoit akan memperbanyak diri pada jaringan endometrium, perbanyakannya dari takizoit akan dapat menimbulkan luka pada jaringan endometrium sehingga terjadi endometritis, terjadinya endometritis pada uterus dapat menghalangi terbentuknya plasenta sehingga tidak dapat terjadinya kehamilan (Akarsu, *et al*, 2011). Menurut Sule (2008) faktor tersering penyebab infertilitas yaitu terjadinya kerusakan pada uterus, tuba dan ovarium. Beberapa responden yang positif infeksi *Toxoplasma gondii* tapi berada pada kelompok fertilitas kemungkinan disebabkan wanita usia subur memiliki daya imunitas tubuh yang baik, sehingga infeksi *Toxoplasma gondii* pada wanita pasangan usia subur berada pada stadium bradizoit, tetapi jika tidak tertangani dengan baik akan beresiko menimbulkan infertilitas sekunder pada wanita pasangan usia subur.

Penyebaran takizoit pada otak dan syaraf pusat juga dapat mengakibatkan infertilitas dikarenakan pada otak terdapat hipotalamus dan kelenjer pituitary, dimana hipotalamus merupakan penghubung endokrin dan sistem saraf, hipotalamus merangsang endokrin untuk memproduksi hormon lewat sinyal

syaraf, salah satunya adalah hormon Gonadotropin (GnRH) yaitu hormon yang berfungsi untuk memberi tahu kelenjer pituitary untuk memproduksi hormon yang menjaga fungsi organ reproduksi yaitu hormon *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), hormon FSH berfungsi untuk memastikan siklus menstruasi berjalan lancar, sedangkan LH berfungsi untuk pembentukan sel telur, disaat proses menstruasi hormon estrogen akan mengirim sinyal ke kelenjer pituitary untuk berhenti memproduksi LH dan lebih banyak memproduksi FSH, sedangkan pada masa subur hormon estrogen akan mengirim sinyal ke kelenjer pituitary untuk berhenti memproduksi FSH dan lebih banyak memproduksi LH, yang mana hormon LH dapat memicu terjadinya Ovulasi atau pelepasan sel telur dari ovarium, folikel sel telur yang sudah dilepaskan akan berubah menjadi korpus luteum, korpus luteum akan melepaskan hormon progesterone untuk menebalkan jaringan dinding rahim dalam proses persiapan kehamilan (Akarsu, *et al*, 2011). Terjadi infeksi pada otak khususnya hipotalamus yang disebut hipotalamik dimana hipotalamus terganggu dan tidak dapat berfungsi dengan baik yang disebabkan dari infeksi *Toxoplasma gondii*. Hipotalamus tidak dapat merangsang endokrin untuk memproduksi hormon lewat sinyal saraf, pembentukan hormon GnRH juga akan terhambat sehingga tidak bisa memberi pesan kepada kelenjer pituitary untuk memproduksi Hormon LH dan FSH, jika hormon LH tidak dapat di produksi akan terjadi gangguan pada ovulasi yang mana terjadi gangguan pada folikulogenesis yaitu proses pematangan folikel pada korteks ovarium, sehingga folikel tidak bisa di lepaskan dan tidak terbentuk korpus luteum yang akan melepaskan hormon progesterone untuk menebalkan dinding rahim sehingga terjadi infertilitas (Akarsu, *et al*, 2011).

Stadium takizoit hanya berlansung sekitar 2 minggu, setelah 2 minggu takizoit (infeksi akut) perlahan akan berubah menjadi bradizoit (infeksi kronis), perubahan takizoit ke bradizoit dimulai karena adanya pembentukan kekebalan protektif, takizoit membelah secara cepat sedangkan bradizoit membelah perlahan, bradizoit dapat menetap seumur hidup pada hospes, bradizoit menghindari diri dari pengobatan, bentuk dari sista jaringan akan lebih mudah terbentuk dalam sistim syaraf pusat, otak, otot dan organ dalam. Bradizoit dapat berubah menjadi takizoit jika terjadi penurunan daya imun tubuh pada wanita usia subur seperti Imunosupres (Akarsu, *et al*, 2011).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Tantawy *et all* (2013) tentang “Hubungan Toxoplasmosis dan Infertilitas Wanita” penelitian ini menemukan bahwa terdapat hubungan antara infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas $p < 0,05$. Hasil penelitiannya membuktikan bahwa infeksi *Toxoplasma gondii* banyak terdapat pada wanita usia subur infertilitas dibandingkan wanita usia subur dengan fertilitas. Namun pada penelitian ini menggunakan pemeriksaan antibodi IgG dan IgM terhadap *Toxoplasma gondii* dengan menggunakan uji immunosorbent terkait enzim. Dan pada penelitian ini disarankan penyelidikan lebih lanjut untuk menjelaskan hubungan kausatif antara infeksi *Toxoplasma gondii* dan infertilitas wanita.

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian Malik *et al* (2014). Hasil penelitian menunjukkan bahwa infeksi *Toxoplasma gondii* adalah penyebab terjadinya infertilitas. penelitian ini menunjukkan keterkaitan infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas $p < 0,05$. Pada penelitian infeksi *Toxoplasma gondii* lebih cenderung terjadi pada kelompok perempuan dengan usia

muda. Cenderung terjadi pada kelompok usia yang lebih muda disebabkan karena perempuan pada kelompok usia yang lebih muda banyak terlibat aktif dalam kegiatan di luar ruangan yang dapat beresiko lebih besar tertular infeksi *Toxoplasma gondii*. Pada penelitian Malik infertilitas yang disebabkan oleh *Toxoplasma gondii* lebih banyak terjadi pada wanita PUS dengan infertilitas sekunder yaitu (66,7%) dibandingkan dengan infertilitas primer (33,3%). Pada penelitian Malik 77,8% sampel yang terpapar berasal dari daerah perdesaan yang sering terpapar dengan hewan yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya infertilitas seperti kucing, anjing, kambing dan lain-lain.

Toksoplasmosis merupakan suatu penyakit infeksi parasit yang dapat dijumpai hampir di seluruh dunia karena berbagai faktor seperti usia, kebiasaan, gizi, kontak dengan kucing dan konsumsi daging kurang matang. Wanita pranikah memiliki risiko terinfeksi Toksoplasma yang berdampak pada kesuburan dan kehamilan setelah menikah (Sari dan Gugun, 2014). Salah satu alasan penting untuk menghentikan penyebaran *Toxoplasma gondii* ialah siklus hidupnya yang kompleks, yang terdiri dari fase seksual dan fase aseksual. Reproduksi seksual terjadi pada inang definitif yaitu felid. Setelah infeksi mereka menumpahkan ookista dalam tinja untuk mencemari air dan lingkungan dan menularkan infeksi tersebut ke inang lain jika ookista tertelan. Pada inang perantara, parasit merambat secara aseksual dan mereka dapat ditransmisikan antara inang perantara melalui predasi. Sebagian besar kasus toksoplasmosis manusia diperkirakan berasal dari konsumsi daging kurang matang yang terinfeksi (Montoya dan Liesenfeld., 2004).

Terdapat infeksi *Toxoplasma gondii* pada wanita usia subur infertilitas dikarenakan banyak wanita pasangan usia subur yang tidak mengetahui penyebab

terjadinya infeksi *Toxoplasma gondii* seperti pola hidup yang tidak bersih, selaras dengan hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Siddiqui *et al* (2014) menyatakan bahwa Faktor-faktor risiko yang ditemukan berhubungan secara signifikan dengan seropositifitas IgM adalah makan sayuran mentah atau tidak dicuci (0,03), makan produk daging yang dimasak dengan tidak tepat atau daging cincang (0,01), tempat tinggal pedesaan (0,01), dan kebersihan tangan yang buruk (0,01). Hubungan seropositif IgM dengan faktor-faktor risiko berikut tidak ditemukan signifikan secara statistik; kontak dengan kucing (0,13), kebiasaan makanan non-vegetarian (0,05), dan status sosial ekonomi rendah (0,49) nilai p ($<0,05$). Wanita pasangan usia subur yang telah terinfeksi *toxoplasma gondii*, sering tidak menyadari karena infeksi ini tidak menimbulkan gejala apapun, sehingga infeksi terjadi terus menerus dalam kurun waktu yang lama.

Oleh karena itu dapat disimpulkan terdapat hubungan infeksi *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur dapat disebabkan karena lemahnya system kekebalan tubuh pada wanita pasangan usia subur. Sehingga protozoa *Toxoplasma gondii* yang berada di dalam tubuh berada pada stadium takizoit secara terus menerus yang dapat menginfeksi jaringan endometrium yang mengakibatkan terjadinya endometritis. Terjadinya endometritis dapat mengakibatkan sulitnya pembentukan plasenta yang akan berdampak pada infertilitas. Wanita pasangan usia subur yang terpapar oleh *toxoplasma gondii* disebabkan karena lingkungan yang tidak bersih sehingga terpapar oleh oosyst *Toxoplasma gondii*.

6.4 Keterbatasan Penelitian

1. Keterbatasan pada penelitian ini adalah tidak dilakukan pemeriksaan lainnya yang menyangkut faktor penyebab infertilitas, seperti pemeriksaan endometrium, pemeriksaan kualitas sperma pria dan pemeriksaan hormon, penyakit ginekologi atau kelainan pada alat reproduksi.
2. Tidak dilakukan pemeriksaan serologi penelitian menggunakan pemeriksaan PCR
3. Tidak melakukan anamnesis riwayat infeksi yang terjadi pada ibu sebelumnya secara lengkap.



BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Tidak ditemukan infeksi virus Herpes simplex positif pada responden infertilitas dan fertilitas .
2. Terdapat lebih dari separuh responden dengan infertilitas yang positif terinfeksi *Toxoplasma Gondii*.
3. Tidak dapat disimpulkan hubungan infeksi virus herpes simplex dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur
4. Terdapat hubungan yang bermakna antara infeksi *Toxoplasma Gondii* dengan kejadian infertilitas (OR= 5,950; CI 95%= 1,845 hingga 19,193).

7.2 Saran

4. Diharapkan penelitian selanjutnya untuk melakukan pemeriksaan lainnya yang menyangkut faktor penyebab infertilitas, seperti pemeriksaan endometrium, pemeriksaan kualitas sperma pria dan pemeriksaan hormon, penyakit ginekologi atau kelainan pada alat reproduksi.
5. Diharapkan penelitian selanjutnya untuk melakukan anamnesis riwayat infeksi yang terjadi pada ibu secara lengkap.
6. Diharapkan penelitian selanjutnya untuk melakukan pemeriksaan serologi pada pemeriksaan Infeksi virus Herpes Simplex dan *Toxoplasma gondii*.

DAFTAR PUSTAKA

- Alhassan, A. Ziblim, AR. Muntaka, S. (2014). *A survey on depression among infertile women in ghana*. Biomed central. Vol 14, no 42
- Abdoli, A. Dalimi, A. (2014). *Are There any Relationships between Latent Toxoplasma gondii Infection, Testosterone Elevation, and Risk of Autism Spectrum Disorder*. *Behav Neurosci Depan* . Vol. 4, no 8
- Adamson, P. Krup, K. Freman, A. *et al.* (2011). *Prevalence & correlates of primary infertility among young women in Mysore, India*. Jurnal J Med Res. vol. 134, no. 4
- Aizid, R. (2010). *Mengatasi infertilitas kemandulan sejak dini*. Yogyakarta : EGC
- Anzivino., Fioriti., Mischitelli., *et all.* (2009). *Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention*. *Virology Journal*. Vol 6. no 6
- Akarsu, GA. [Elhan, HA.](#) [Akarsu C.](#) (2011). *Evaluasi retrospektif seropositifitas Toxoplasma gondii pada wanita subur dan infertil*. Mikrobiyul Bull. Vol. 46, no 1
- Badan Pusat Statistik (2012). *Sensus Penduduk Indonesia 2012*. www.bps.go.id. Diakses tanggal 13 April 2019.
- BKKBN. (2018). *Laporan tahunan KB Pasca Persalinan Provinsi Sumatera Barat tahun 2017*. Padang: BKKBN Sumatera Barat.
- Bulahari, NS. Karah, BH. *et al.* (2015). *Faktor-faktor yang mempengaruhi pengetahuan remaja tentang kesehatan reproduksi*. *ejurnal.poltekkesmanado.ac.id*. Vol.2, no 2.
- Chandra, A. [Copen, CE.](#) [Stephen, EH](#) . (2013). *Infertility And Impaired Fecundity In The United States 1982-2010. Data From The National Survey Of Family Growth*. *National Health Statistic Reports*. Vol. 9, no. 67
- Cunningham.(2013) *Herpes simplex virus type 2 antibody in patients attending antenatal or STD clinics*. *Medical Journal of Australia*; 186: 525-528.
- Chabane, R. Jaquet, P. Dupuis, C. *et al.* (2019). *Correction to : Functional outcomes in adult patients with Herpes simplex encephalitis admitted to the ICU: a multicenter cohort study*. *Intensive care med*. Vol 45, no. 2
- Deyhoul, N. Mohamaddoos, T. Hosseini, M. (2017). *Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review*. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. vol. 5, no. 1

- Dhont, N. de Wijgert, J.V. Luchters, S. Muvunyi, C. Vyankandondera, J. Temmerman. (2010). *Sexual violence, HSV-2 and HIV are important predictors for infertility in Rwanda. Human Reproduction*, Vol.25, No.10
- Djuanda, Adhi. (2006). Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin. Cet. 2, ed. 3. Jakarta : FKUI
- Djuwantono, T. Mulyanusa, A. Ritonga. (2011). Pemeriksaan dasar infertilitas wanita. Sub bagian Fertilitas endokrinologi bagian obstetri dan genekologi FK UI.
- Erna dan eddy. (2016). Peran GnRH agonis. *Jurnal Biomedik (JBM)*. Vol 8, No 1
- Farhadi , A. Haniloo, A. Fazaeli, A. Moradian, S. (2017). *PCR-Based Diagnosis Of Toxoplasma Parasite In Ocular Infections Having Clinical Indications Of Toxoplasmosis. Iran J Parasitol: Vol. 12, No. 1*
- Gershon A. (1998). Rubella (*German Measles*). In : *Fauci AS, Martin JB,eds. Harrison Principles of Internal Medicine. New York : Mc Graw-Hill. Vol 3, no.4*
- Gandahusada, S. Iahude, HH. Pribadi, W. (2003). Parasitologi Kedokteran edisi ke-3. Jakarta : FKUI
- Habif T. (2004). *Warts, Herpes Simplex, and Other Viral Infections. Clinical Dermatology, 4th Edition. Ed. Thomas Habif. New York, Mosby. Vol 6, no 2*
- Handoko. (2010). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin : Herpes Simpleks. Jakarta: Balai Pustaka FKUI*
- Hekler. (2001). *Esensial Obstetri dan Ginekologi. Jakarta: EGC*
- Hettmann, A. Gerle, B. Barcsay, E. Csiszár, S. Takács, M. (2008). Seroprevalence Of Hsv-2 In Hungary And Comparison Of The Hsv-2 Prevalence Of Pregnant And Infertile Women. *Acta Microbiologica Et Immunologica Hungarica, Vol. 4, no 55*
- Hayderi, LE. Caucanas, M. Nikkels. (2012). *Herpes Simplex Virus Infections of the Nipple. The Open Dermatology Journal. Vol. 6, no. 3*
- Handoyo, D. & Rudiretna, A., 2001. Prinsip umum dan pelaksanaan Polymerase Chain Reaction (PCR). *Unitas. Vol. 1, no. 9*
- Harlina., Marlina., Athifa. (2014). Penangan Herpes Simplex labialis rekuren. Formerly jurnal dentofasial. Vol 13, No 3

- ICBS. (2000). *Stress and infertility. Hospitalremedias*
- Indonesian – Genital Herpes. (2013). *Herpes Kemaluan. Communicable Disease Control Directorate Department of Health, Western Australia*
- Indarwati, I. Hastuti, UR, Dewi, YL. (2017). *Analysis of Factors Influencing Female Infertility. Journal of Maternal and Child Health. Vol. 2, no.2*
- Jamsari. (2007). *Bioteknologi Pemula (Prinsip Dasar dan Aplikasi Analisis Molekuler). Pekanbaru: UNRI Press.*
- Kubo, H. (2008). *Epidemiology of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss in Society with Fewer Children. Journal of the Japan Medical Association. vol.13, No.1*
- Konsesnsus Penanganan Infertilitas. (2013). *Persentase penyebab infertilitas pada perempuan. Labcito.co.id. diakses pada tanggal 25 Juni 2019*
- Llewellyn, D. Jonas. (2002). *Dasar Dasar Obsetetri & Ginekologi Edisi 6. Jakarta. Hipokrates*
- Marci, R. Gentili, V. Bortolotti, D. *et al.* (2016). *Presence of HHV-6A in Endometrial Epithelial Cells from Women with Primary Unexplained Infertility. PLoS ONE. Vol. 11, no. 7*
- Masoumi, SZ. Poorolajal, J. Keramat, A. *et al.* (2013). *Prevalence of Depression among Infertile couples in iran : A meta analysis study. Iranian J Publ health. Vol. 42, No 5*
- Manuaba. (2012). *Ilmu Kebidanan, Penyakit kandungan dan KB.Penerbit buku kedokteran.EGC.Jakarta*
- Magbri, A. *et al.*(2018). *Herpes Simplex Encephalitis: The High Cost of Collateral Damage. Journal Neurosci Neurosurg. Vol 1. no.3*
- Malik, A. Rizvi, M. Fatima, K. Nazia, K. Tamkin, R. Haris, MK. (2014). *Toxoplasma gondii in women with bad obstetric history and infertility : a five-year study. Asian Pacific Journal of Tropical Disease. Vol. 14, no.1*
- Mielcarskaa, B. M., Nowickaa, M. B., Tokaa F. N. (2018). *Functional failure of TLR3 and its signaling components contribute to herpes simplex encephalitis. Journal of Neuroimmunology. Vol 3. no 3*
- Mustafa, M. Illzam, EM. Muniandy, RK. *et al.* (2016). *Herpes simplex virus infections, Pathophysiology and Management. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. vol. 15, no.7*

- Montoya, JG. Liesenfeld, O .(2004). Toksoplasmosis. Elsevier Ltd. Vol. 363, no.10
- Nieuwenhuis S. Odukogbe AT. Theobald S. *et al.* (2009). *The Impact of Infertility on Infertile Men and Women in Ibadan, Oyo State, Nigeria: A Qualitative Study. African Journal of Reproductive Health.* Vol. 13, no. 3
- Nurchahyo dan Priyowidodo. (2019). Toksoplasmosis pada hewan. Yogyakarta : Samudera Biru
- Notoatmodjo, S. (2010). Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta : Rineka Cipta
- Oktarina, A. Abadi, A. Bachsin, R .(2014). Faktor-Faktor Yang Memengaruhi Infertilitas Pada Wanita Di Klinik Fertilitas Endokrinologi Reproduksi. MKS. Vol 46, no 4
- Olmedo, SB. Chillik, C. Kopelman, S. (2002). Review Definition and causes of infertility. RBM Online – vol. 2, no. 1
- Permadi. (2008). Mengatasi Infertilitas. Bandung. PT Grafindo
- Puja, B. Deepak, B. Sheeba, A. (2013). *Herpes –Zoster: an update. International Journal of Medical Research dan Health Sciences.* Vol. 2, no. 4
- Patel, R. Oliver, J. Emily, C. Anna, G. Arvid, N. Stephan, L .*et al.* (2017). *European guidelines for the management of genital herpes. International Journal of STD & AIDS.* Vol 1, no 14
- Prawirohardjo, S. (2011). Infertilitas. Dalam : Mohammad, A. Baziad, A. Prabowo, P (editor). Ilmu kandungan. Jakarta : PT bina Pustaka. Hal 424-434
- Roupa, Z. Polikandrioti, M. Sotiropoulou, P. *et al.* (2009). *causes of infertility in women at reproductive age. hsj – health science journal.*vol. 3, no. 2
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). (2013). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2013. <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/hasil/riskesdas2013.pdf>. Diakses pada tanggal 13 April 2019.
- Renny, B. & Gugun, AS. (2014).Prevalensi Seropositif IgM/IgG Toksoplasma pada Wanita Pranikah dan Tinjauan Faktor Risiko Kepemilikan Kucing. Mutiara Medika vol. 14 no.1
- Robert, G., Darde, L.M. (2012). Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. American Society for Microbiology. p. 264-296
- Sasmita. R, (2006). Toksoplasmosis : Penyebab Keguguran dan Kelainan Bayi. Edisi Pertama. Surabaya : Airlangga University Press

- Sari, B. R. Gugun, AM. (2014). *The Prevalence of IgM/IgG Toxoplasma Seropositive on Premarital Women and Contact with Cat Risk Factor*. *Mutiara Medika*. vol. 14 no. 1
- Seran, VJ. Kepel, B. Fatimawali (2016). Seroepidemiologi toksoplasmosis pada masyarakat di Desa Kumu Kabupaten Minahasa. *Jurnal e-Biomedik*. vol 4, no.1
- Shahnaz dan Ayesha. (2016). *Infertility: A Review on Causes, Treatment and Management*. Vol. 7, no. 3
- Siregar, EB dan Khardinata EH. (2005). Rekayasa Genetika Tanaman Cabai (*Capsicum annum L.*) Tahan Virus Mosaik Ketimun (CMV). *Jurnal Komunikasi penelitian*. Vol 2, no 17
- Syamsiah. (2010). *Kesehatan Reproduksi*. Yogyakarta : Fitramaya
- Straface, G. Selmin, A. Zanardo. *et al.* (2012). *Herpes simplex virus infection in pregnancy. Infection diseases in obstetrics and gynecology*. Vol.1, no 12
- Sudjadi. 2008. *Bioteknologi Kesehatan*. Penerbit Kanisius. Yogyakarta
- Siddiqui, N. Shujatullah, F.Khan, HM. Rabbani, T. Khan, PA. (2014). *IgG avidity antibodies against Toxoplasma gondii in high risk females of reproductive age group in India*. *Korean J Parasitol*. Vol. 5, no. 52
- Sule, JO. Erigbali, P. Eruom, L. (2008). *Prevalence of Infertility in Women in a Southwestern Nigerian Community*. *African Journal of Biomedical Research*, vol. 11, no. 2
- Sudiono, J. (2014). *Sistim Kekebalan Tubuh*. Jakarta : EGC.
- Sterry, W. Paus, R. Burgdorf, W. (2006). *Viral disease in : thieme clinical campinions dermatology*. New York
- Stoopler, E.T. *et al.* (2013). *Topical and systemic therapies for oral and perioral Herpes simplex virus infection*. Vol. 42, no. 7
- Triwani. (2013). *Faktor Genetik Sebagai Salah Satu Penyebab Infertilitas Pria*. Palembang : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
- Tantawy, NE. Amira, T. Shalaby, H. (2014). *Toxoplasmosis and Female Infertility: Is there a CoRelation*. *American Journal of Epidemiology and Infectious Disease*. Vol. 2, No. 1

World Health Organization. (2017). *WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple*. Cambridge: Cambridge University Press.

Wiknjosastro, H. (2008). Ilmu Kandungan edisi 3. Jakarta : PT.Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo

Windiastika. G.(2012). Metode Uji Kualitatif DNA dengan Elektroforesis Gelombang Agarose. <http://ditjebundeptan.go.id>. Di akses pada tanggal 13 April 2019

Yuwono, T. 2005. Biologi Molekular. Penerbit Erlangga. Jakarta

Yusuf, ZK. (2010). Polymerase chain reaction (PCR). Saintek. Vol 6, no. 5

Yusriani, M. Arif, W. Ryadinency, R. (2016). Faktor yang berhubungan dengan kejadian infertilitas pada wanita usia subur di RSU Sawerigading Palopo tahun 2016.

[Zhou, YH.](#) [Lu, YJ.](#) [Wang, RB.](#) [Song, LM.](#) [Shi, F.](#) [Gao, QF.](#) et al. (2002). *Survey of infection of Toxoplasma gondii in infertile couples in Suzhou countryside.* *Zhonghua Nan Ke Xue.* Vol. 5, no 8



Lampiran 1

PERMOHONAN KEPADA RESPONDEN

Kepada YTH :

Ibu/saudari

Di

Tempat

Dengan Hormat,

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Silvia Yolanda, STr.Keb

NIM : 1720332014

Status : Mahasiswi Pascasarjana Kebidanan, Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang

Akan mengadakan penelitian dengan judul “Hubungan infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dengan kejadian infertilitas pada wanita pasangan usia subur (PUS)” Untuk itu saya meminta kesediaan ibu untuk menjadi responden dalam penelitian ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya infeksi virus Herpes simplex dan *Toxoplasma gondii* dan penelitian ini semata-mata bertujuan untuk pengembangan ilmu pengetahuan, tidak akan menimbulkan kerugian bagi responden, dan pada penelitian ini identitas ibu akan dirahasiakan, semua informasi yang diberikan akan dijaga dan hanya digunakan untuk kepentingan penelitian.

Apabila ibu menyetujui, maka dengan ini saya mohon kesediaan untuk menandatangani lembaran persetujuan dan menjawab pertanyaan pertanyaan yang saya ajukan.

Atas perhatian ibu sebagai responden, saya ucapkan terimakasih.

Padang, Agustus 2019

Peneliti

(Silvia Yolanda, STr.Keb)

Lampiran 2

LEMBARAN PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (INFORMED CONSENT)

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama :

Umur :

Pekerjaan :

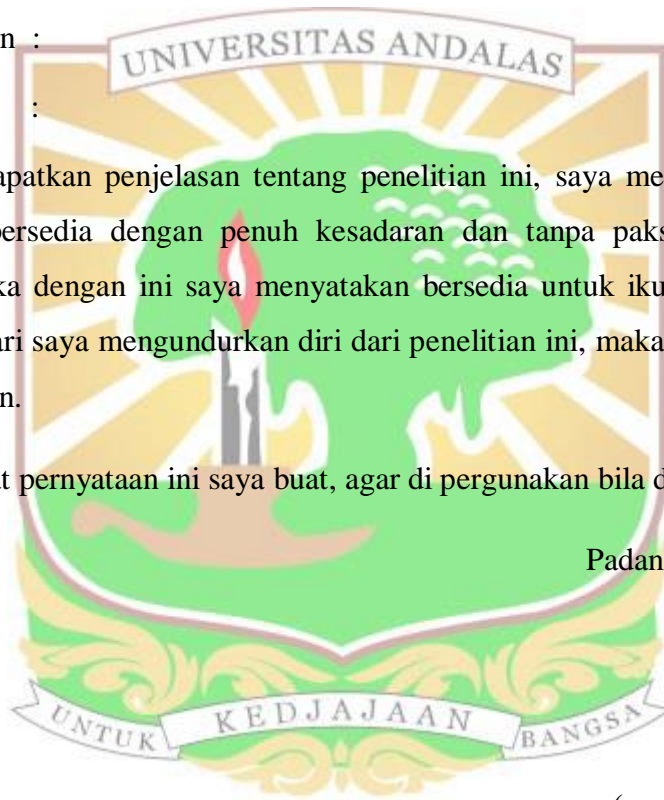
Alamat :

Setelah mendapatkan penjelasan tentang penelitian ini, saya memahaminya dan menyatakan bersedia dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan dari pihak manapun, maka dengan ini saya menyatakan bersedia untuk ikut serta. Apabila dikemudian hari saya mengundurkan diri dari penelitian ini, maka saya tidak akan dituntut apapun.

Demikian surat pernyataan ini saya buat, agar di pergunakan bila diperlukan.

Padang, Agustus 2019

Responden



(.....)

Lampiran 3

KUISIONER PENELITIAN

Tanggal Penelitian : Sampel No :.....

Nama Responden :

Alamat Responden :

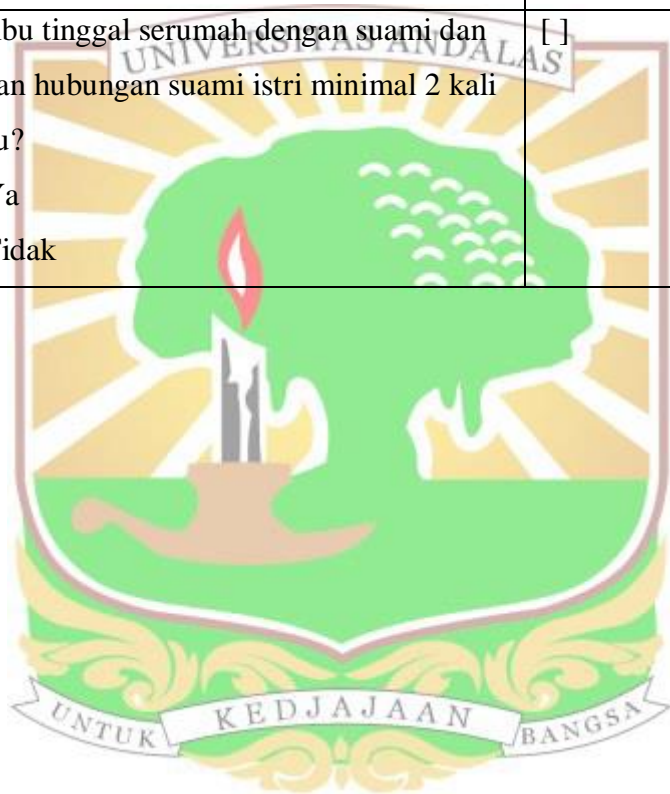
Ras :

A. Karakteristik Responden

No	Pertanyaan	Jawaban
1.	Tanggal Lahir (Hari/Bulan/Tahun)	[] [] [] [] [] [] []
2.	Usia (dilegkapi dengan tahun)	[] [] tahun
3.	Riwayat Pendidikan Terakhir ≤ SD = 1 SMP = 2 SMA = 3 Diploma/ Sarjana = 4 Pascasarjana = 5	[]
4.	Pekerjaan 1. IRT 2. Pedagang 3. PNS 4. Swasta 5. DLL.....	[]
5.	Agama 1. Islam 2. Kristen 3. Khatolik 4. Budha 5. Hindu 6. DLL.....	[]

B. Wawancara

No	Pertanyaan	Jawaban
1.	Sudah berapa Lamakah anda menikah	<input type="text"/> <input type="text"/> Bulan <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tahun
2.	Selama menikah apakah anda sudah pernah hamil atau memiliki keturunan 1. Pernah 2. Tidak Pernah	<input type="checkbox"/>
3.	HPHT (Hari Pertama Haid Terakhir)	<input type="text"/> <input type="text"/> Hari <input type="text"/> <input type="text"/> Bulan <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Tahun
4.	Apakah ibu tinggal serumah dengan suami dan melakukan hubungan suami istri minimal 2 kali seminggu? 1. Ya 2. Tidak	<input type="checkbox"/>



Lampiran 4

MASTER TABEL

Kelompok Kasus (Infertilitas)

No	Nama	Sampel	Usia	Pendidikan	Kategori	Pekerjaan	kategori	Lama menikah (Tahun)	Infeksi Toxoplasma Gondii	Infeksi Virus Herpes Simplex
1	Ny.DE	i1	34	S2	Tinggi	Swasta	Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
2	Ny.YA	i2	31	S2	Tinggi	PNS	Bekerja	6	Positif (+)	Negatif (-)
3	Ny.N	i3	30	DIII	Tinggi	Swasta	Bekerja	3	Negatif (-)	Negatif (-)
4	Ny.PE	i4	32	S1	Tinggi	Swasta	Bekerja	7	Negatif (-)	Negatif (-)
5	Ny.HL	i5	39	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	12	Negatif (-)	Negatif (-)
6	Ny.YA	i6	30	S2	Tinggi	Swasta	Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
7	Ny.B	i7	29	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	5	Positif (+)	Negatif (-)
8	Ny.PM	i8	31	S1	Tinggi	Swasta	Bekerja	5	Positif (+)	Negatif (-)
9	Ny.M	i9	38	S2	Tinggi	PNS	Bekerja	10	Negatif (-)	Negatif (-)
10	Ny.E	i10	29	SMA	Sedang	Pedagang	Bekerja	8	Negatif (-)	Negatif (-)
11	Ny.D	i11	37	S1	Tinggi	IRT	Tidak Bekerja	10	Negatif (-)	Negatif (-)
12	Ny.Y	i12	24	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	1	Negatif (-)	Negatif (-)
13	Ny.SR	i13	31	SMP	Rendah	Swasta	Bekerja	8	Positif (+)	Negatif (-)
14	Ny.NTS	i14	23	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	1	Negatif (-)	Negatif (-)
15	Ny.R	i15	29	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	7	Negatif (-)	Negatif (-)
16	Ny.SD	i16	38	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	14	Negatif (-)	Negatif (-)
17	Ny.AW	i17	40	SD	Rendah	IRT	Tidak Bekerja	16	Negatif (-)	Negatif (-)
18	Ny.R	i18	32	S1	Tinggi	PNS	Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
19	Ny.D	i19	37	SMP	Rendah	Pedagang	Bekerja	5	Negatif (-)	Negatif (-)
20	Ny.RM	i20	30	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	5	Negatif (-)	Negatif (-)
21	Ny.A	i21	33	DIII	Tinggi	Swasta	Bekerja	3	Negatif (-)	Negatif (-)
22	Ny.R	i22	27	SMP	Rendah	IRT	Tidak Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
23	Ny.E	i23	32	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	6	Positif (+)	Negatif (-)
24	Ny.DS	i24	39	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	10	Positif (+)	Negatif (-)
25	Ny.M	i25	25	SMP	Rendah	IRT	Tidak Bekerja	2	Positif (+)	Negatif (-)
26	Ny.AW	i26	32	DIV	Tinggi	Swasta	Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
27	Ny.NA	i27	25	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	2	Positif (+)	Negatif (-)
28	Ny.ER	i28	40	S1	Tinggi	IRT	Tidak Bekerja	14	Positif (+)	Negatif (-)
29	Ny.NR	i29	22	SMP	Rendah	Swasta	Bekerja	1	Negatif (-)	Negatif (-)
30	Ny.D	i30	26	SD	Rendah	IRT	Tidak Bekerja	4	Positif (+)	Negatif (-)
31	Ny.V	i31	32	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	7	Positif (+)	Negatif (-)
32	Ny.Y	i32	35	S1	Tinggi	PNS	Bekerja	5	Negatif (-)	Negatif (-)
33	Ny.S	i33	28	SMA	Sedang	IRT	Tidak Bekerja	6	Positif (+)	Negatif (-)

Kelompok Kontrol (Fertilitas)

No	Nama	Sampel	Usia	Pendidikan	Kategori	Pekerjaan	kategori	Lama menikah (Tahun)	Infeksi Toxoplasma Gondii	Infeksi Virus Herpes Simplex
1	Ny.G	f1	30	S1	Tinggi	Pedagang	Bekerja	6	Positif (+)	Negatif (-)
2	Ny.D	f2	37	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	13	Positif (+)	Negatif (-)
3	Ny.F	f3	28	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	7	Positif (+)	Negatif (-)
4	Ny.M	f4	24	SMP	Rendah	IRT	Tidak bekerja	3	Positif (+)	Negatif (-)
5	Ny.HA	f5	26	DIII	Tinggi	PNS	Bekerja	2	Negatif (-)	Negatif (-)
6	Ny.SC	f6	39	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	17	Negatif (-)	Negatif (-)
7	Ny.MY	f7	31	SMP	Rendah	Swasta	Bekerja	8	Negatif (-)	Negatif (-)
8	Ny.M	f8	29	DIII	Tinggi	Pedagang	Bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
9	Ny.RS	f9	32	S1	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
10	Ny.S	f10	27	S1	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	2	Negatif (-)	Negatif (-)
11	Ny.RAL	f11	36	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	11	Positif (+)	Negatif (-)
12	Ny.DF	f12	29	DIII	Tinggi	PNS	Bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
13	Ny.RF	f13	27	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	3	Negatif (-)	Negatif (-)
14	Ny.R	f14	35	S1	Tinggi	Swasta	Bekerja	11	Negatif (-)	Negatif (-)
15	Ny.S	f15	40	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	14	Negatif (-)	Negatif (-)
16	Ny.Y	f16	25	SMP	Rendah	Pedagang	Bekerja	3	Negatif (-)	Negatif (-)
17	Ny.MS	f17	28	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
18	Ny.DR	f18	35	DIII	Tinggi	Swasta	Bekerja	11	Negatif (-)	Negatif (-)
19	Ny.A	f19	24	DIII	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	1	Negatif (-)	Negatif (-)
20	Ny.M	f20	29	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
21	Ny.SM	f21	30	S1	Tinggi	PNS	Bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
22	Ny.L	f22	34	DIII	Tinggi	Swasta	Bekerja	11	Negatif (-)	Negatif (-)
23	Ny.V	f23	26	SMP	Rendah	IRT	Tidak bekerja	2	Negatif (-)	Negatif (-)
24	Ny.H	f24	38	DIV	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	13	Negatif (-)	Negatif (-)
25	Ny.YW	f25	25	SMA	Sedang	Pedagang	Bekerja	2	Negatif (-)	Negatif (-)
26	Ny.M	f26	30	S1	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
27	Ny.RW	f27	35	S1	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	11	Negatif (-)	Negatif (-)
28	Ny.D	f28	21	SMA	Sedang	Swasta	Bekerja	1	Negatif (-)	Negatif (-)
29	Ny.R	f29	33	S1	Tinggi	IRT	Tidak bekerja	7	Negatif (-)	Negatif (-)
30	Ny.D	f30	29	DIII	Tinggi	PNS	Bekerja	6	Negatif (-)	Negatif (-)
31	Ny.S	f31	34	SMA	Sedang	IRT	Tidak bekerja	10	Negatif (-)	Negatif (-)
32	Ny.R	f32	30	SMP	Rendah	Swasta	Bekerja	7	Negatif (-)	Negatif (-)
33	Ny.SA	f33	26	S1	Tinggi	Swasta	Bekerja	2	Negatif (-)	Negatif (-)

Lampiran 5

HASIL ANALISIS SPSS

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Usia * WANITA_PUS	66	100,0%	0	,0%	66	100,0%
Pendidikan * WANITA_PUS	66	100,0%	0	,0%	66	100,0%
Pekerjaan * WANITA_PUS	66	100,0%	0	,0%	66	100,0%
TOXOPLASMA_GONDII * WANITA_PUS	66	100,0%	0	,0%	66	100,0%
HERPES_SIMPLEX * WANITA_PUS	66	100,0%	0	,0%	66	100,0%

1. Karakteristik Subjek Penelitian

a. Usia

Crosstab

			WANITA_PUS		Total
			Infertilitas	Fertilitas	
Usia	20-30	Count	14	20	34
		% within WANITA_PUS	42,4%	60,6%	51,5%
31-40	Count	19	13	32	
	% within WANITA_PUS	57,6%	39,4%	48,5%	
Total	Count	33	33	66	
	% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%	

Statistics

		Infertilitas	Fertilitas
N	Valid	33	33
	Missing	0	0
Mean		31,52	30,36
Std. Deviation		5,051	4,769
Minimum		22	21
Maximum		40	40

b. Pendidikan

Crosstab

			WANITA_PUS		Total
			Infertilitas	Fertilitas	
Pendidikan	Rendah	Count	7	5	12
		% within WANITA_PUS	21,2%	15,2%	18,2%
	Sedang	Count	13	11	24
		% within WANITA_PUS	39,4%	33,3%	36,4%
	Tinggi	Count	13	17	30
		% within WANITA_PUS	39,4%	51,5%	45,5%
Total		Count	33	33	66
		% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%



c. Pekerjaan

Crosstab

			WANITA_PUS		Total
			Infertilitas	Fertilitas	
Pekerjaan	Tidak Bekerja	Count	14	17	31
		% within WANITA_PUS	42,4%	51,5%	47,0%
	Bekerja	Count	19	16	35
		% within WANITA_PUS	57,6%	48,5%	53,0%
Total		Count	33	33	66
		% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%

d. Lama Menikah

Lama_Menikah * WANITA_PUS Crosstabulation

			WANITA_PUS		Total
			Infertilitas	Fertilitas	
Lama_Menikah	<_5 tahun	Count	18	10	28
		% within WANITA_PUS	54,5%	30,3%	42,4%
	6-10	Count	11	14	25
		% within WANITA_PUS	33,3%	42,4%	37,9%
	> 11	Count	4	9	13
		% within WANITA_PUS	12,1%	27,3%	19,7%
Total		Count	33	33	66
		% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%

2. Hubungan Infeksi *Toxoplasma Gondii* dengan kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur

Crosstab

			WANITA_PUS		Total
			Infertilitas	Fertilitas	
TOXOPLASMA_GONDII	Positif	Count	17	5	22
		% within WANITA_PUS	51,5%	15,2%	33,3%
	Negatif	Count	16	28	44
		% within WANITA_PUS	48,5%	84,8%	66,7%
Total	Count	33	33	66	
	% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,818 ^b	1	,002		
Continuity Correction ^a	8,250	1	,004		
Likelihood Ratio	10,231	1	,001		
Fisher's Exact Test				,004	,002
Linear-by-Linear Association	9,669	1	,002		
N of Valid Cases	66				

a. Computed only for a 2x2 table

b. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,00.

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for TOXOPLASMA_GONDII (Positif / Negatif)	5,950	1,845	19,193
For cohort WANITA_PUS = Infertilitas	2,125	1,352	3,339
For cohort WANITA_PUS = Fertilitas	,357	,160	,797
N of Valid Cases	66		

3. Hubungan Infeksi Virus Herpes Simplex dengan kejadian Infertilitas Pada Wanita Pasangan Usia Subur

Crosstab

		WANITA_PUS		Total
		Infertilitas	Fertilitas	
HERPES_SIMPLEX Positif	Count	33	33	66
	% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%
Total	Count	33	33	66
	% within WANITA_PUS	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

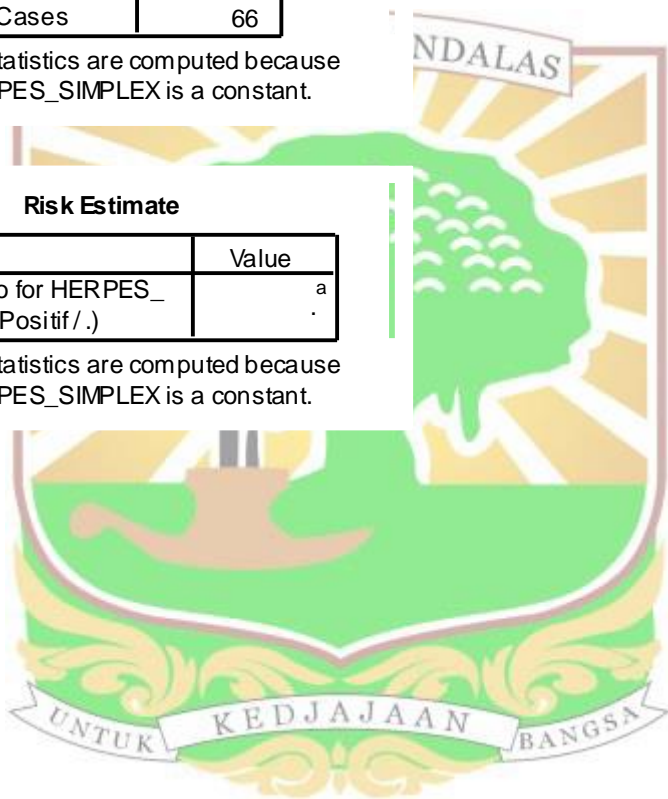
	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	66

a. No statistics are computed because HERPES_SIMPLEX is a constant.

Risk Estimate




	Value
Odds Ratio for HERPES_SIMPLEX(Positif/.)	. ^a




a. No statistics are computed because HERPES_SIMPLEX is a constant.





Lampiran 12

DOKUMENTASI PROSES ISOLASI DNA


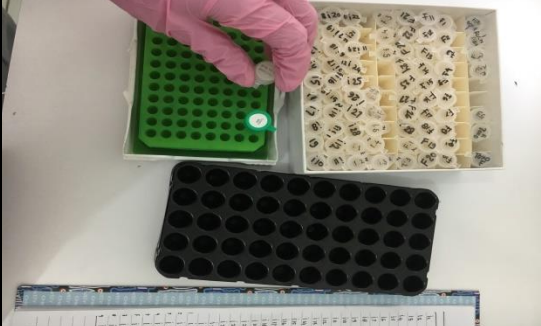


1.		Pemisahan caton swab dari tabung sampel
2.		Proses sentrifuse 15 menit
3.		Pengurangan cairan PBS dalam botol sampel

4.		Proses Vorteks
5.		Proses inkubasi
6.		Proses penambahan Etanol

7.		Proses Sentrifuse
8.		Proses penambahan AW1
9.		Proses penggantian collection tube

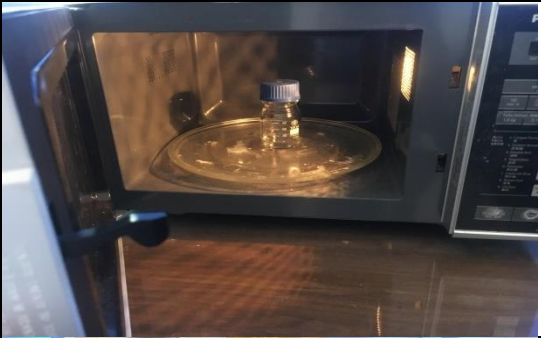




Lampiran 13

DOKUMENTASI PROSES AMPLIFIKASI

PCR (Polimerase Chain Reaction)	
	Pengambilan Sampel Dari Lemari Pendingin
	Pengambilan go tag green, nucleus free water
	Pengambilan go tag green, nucleus free water dan sampel DNA
	Proses MIX PCR

		<p>Proses Spindown</p>
		<p>Proses Spindown</p>
		<p>Proses Spindown</p>
		<p>Proses PCR</p>

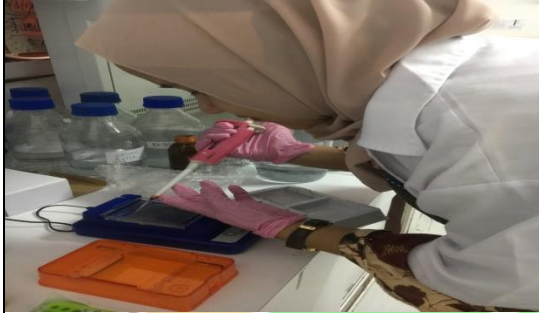
	<p>Proses PCR</p>
	<p>Proses PCR</p>
<p>PEMBUATAN AGAR</p>	
	<p>Penimbangan Agarose</p>
	<p>Penimbangan Agarose</p>

	<p>Proses pemanasan</p>
	<p>Proses pemanasan</p>
	<p>Proses Pendinginan</p>
	<p>Proses penambahan gel red</p>
	<p>Proses cetak agar</p>

PROSES ELEKTROFORESIS



Proses memasukkan sampel ke sumur

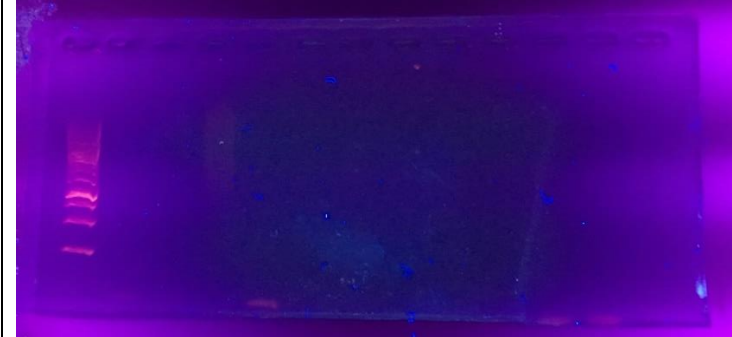


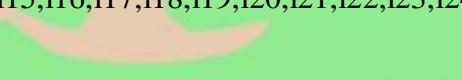
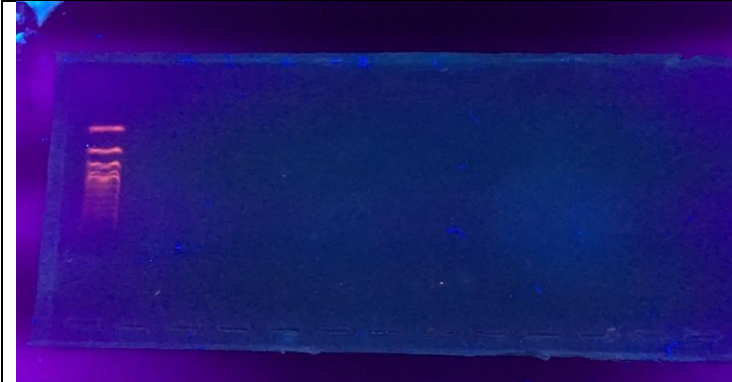
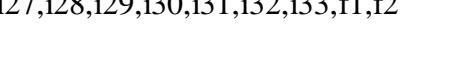




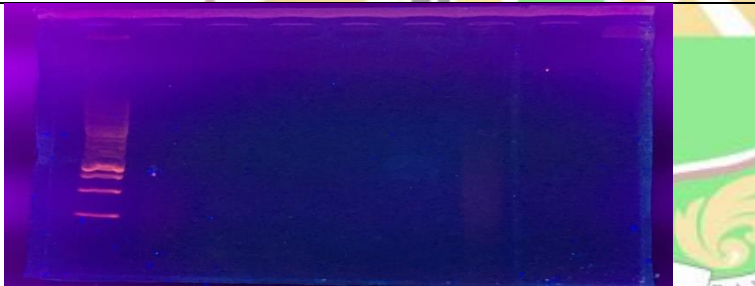
Proses memasukkan DNA leader ke sumur



Lampiran 14

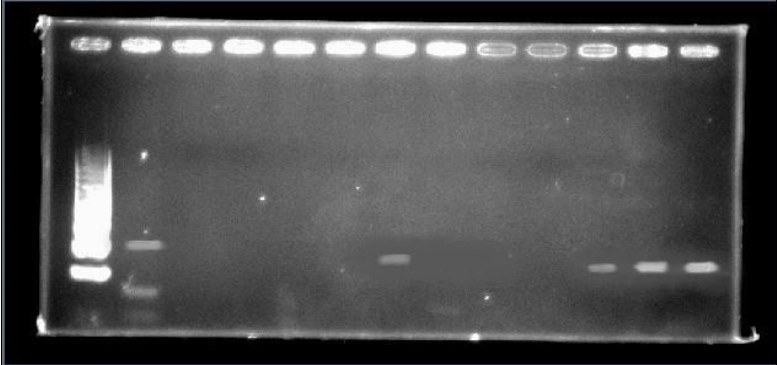
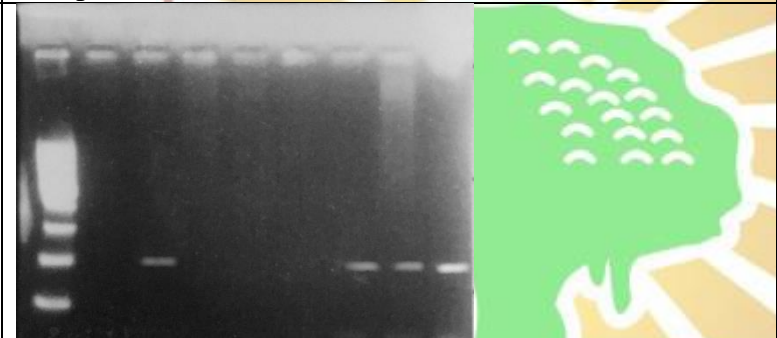
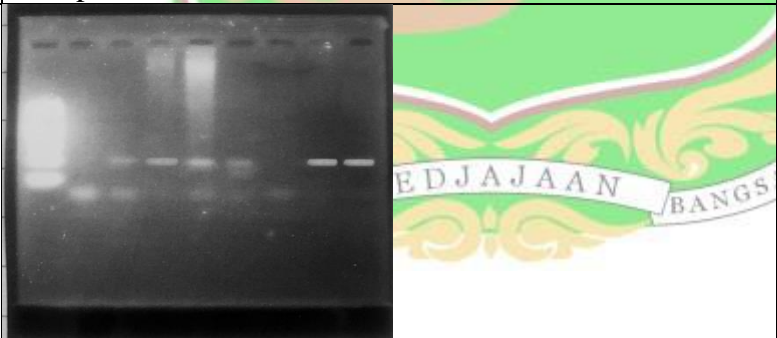

DOKUMENTASI HASIL AMPLIFIKASI HERPES SIMPLEX

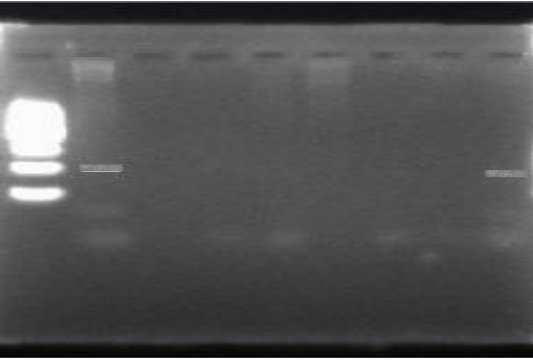

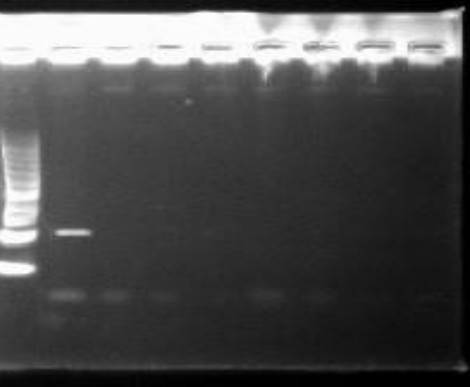

	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										
<p>Kode sampel : i1,i2,i3,i4,i5,i6,i7,i8,i9,i10,i11,i12 Semua sampel negatif</p>											
	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										
<p>Kode Sampel: i13,i14,i15,i16,i17,i18,i19,i20,i21,i22,i23,i24 Semua sampel negatif</p>											
	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										
<p>Kode Sampel: i25,i26,i27,i28,i29,i30,i31,i32,i33,f1,f2 Semua sampel negatif</p>											

 <p>Kode Sampel: f3,f4,f5,f6,f7,f8,f9,f10,f11,f12,f13,f14 Semua sampel negatif</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </tbody> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										
 <p>Kode Sampel: f15,f16,f17,f18,f19,f20,f21,f22,f23,f24,f25,f26 Semua sampel negatif</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </tbody> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										
 <p>Kode Sampel: f27,f28,f29,f30,f31,f32,f33 Semua sampel negatif</p>	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>DA : 94°C</td> <td>4 menit</td> </tr> <tr> <td>D : 94°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 58°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°C</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°C</td> <td>10 menit</td> </tr> </tbody> </table> <p>Suhu melting 54,2°C-61,1°C</p>	DA : 94°C	4 menit	D : 94°C	45 detik	A : 58°C	45 detik	E : 72°C	45 detik	EA : 72°C	10 menit
DA : 94°C	4 menit										
D : 94°C	45 detik										
A : 58°C	45 detik										
E : 72°C	45 detik										
EA : 72°C	10 menit										

Lampiran 15

DOKUMENTASI HASIL AMPLIFIKASI TOXOPLASMA GONDII

<p>1.</p>  <p>Kode sampel : i13,i14,i15,i16,i17,i18,i19,i20,i21,i22,i23,i24 Sampel i13,i23,i24 (Skuensing) 5 sampel Positif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0°c-56,1°c</p>	DA : 94°c	4 menit	} 35 S	D : 94°c	45 detik	A : 55°c	45 detik	E : 72°c	10 detik	EA : 72°c	5 menit
DA : 94°c	4 menit	} 35 S										
D : 94°c	45 detik											
A : 55°c	45 detik											
E : 72°c	10 detik											
EA : 72°c	5 menit											
<p>2.</p>  <p>Kode sampel : f33,i2,i3,i4,i5,i6,i7,i8 4 sampel Positif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0°c-56,1°c</p>	DA : 94°c	4 menit	} 35 S	D : 94°c	45 detik	A : 55°c	45 detik	E : 72°c	10 detik	EA : 72°c	5 menit
DA : 94°c	4 menit	} 35 S										
D : 94°c	45 detik											
A : 55°c	45 detik											
E : 72°c	10 detik											
EA : 72°c	5 menit											
<p>3.</p>  <p>Kode sampel : i12,i25,i26,i27,i28,i29,i30,i31 6 sampel Positif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0°c-56,1°c</p>	DA : 94°c	4 menit	} 35 S	D : 94°c	45 detik	A : 55°c	45 detik	E : 72°c	10 detik	EA : 72°c	5 menit
DA : 94°c	4 menit	} 35 S										
D : 94°c	45 detik											
A : 55°c	45 detik											
E : 72°c	10 detik											
EA : 72°c	5 menit											
<p>4.</p>  <p>Kode sampel : i32,i33,f1,f2,f3,f4 5 sampel Positif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94°c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55°c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72°c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72°c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0°c-56,1°c</p>	DA : 94°c	4 menit	} 35 S	D : 94°c	45 detik	A : 55°c	45 detik	E : 72°c	10 detik	EA : 72°c	5 menit
DA : 94°c	4 menit	} 35 S										
D : 94°c	45 detik											
A : 55°c	45 detik											
E : 72°c	10 detik											
EA : 72°c	5 menit											

	 <p>Kode sampel : i1,f5,f6,f7,f8,f9,f10,f11 2 sampel Positif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94'c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72'c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72'c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0'c-56,1'c</p>	DA : 94'c	4 menit	} 35 S	D : 94'c	45 detik	A : 55'c	45 detik	E : 72'c	10 detik	EA : 72'c	5 menit
DA : 94'c	4 menit	} 35 S											
D : 94'c	45 detik												
A : 55'c	45 detik												
E : 72'c	10 detik												
EA : 72'c	5 menit												
5.	 <p>Kode sampel : f12,f13,f14,f15,f16,f17,f18,f19 Semua sampel negatif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94'c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72'c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72'c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0'c-56,1'c</p>	DA : 94'c	4 menit	} 35 S	D : 94'c	45 detik	A : 55'c	45 detik	E : 72'c	10 detik	EA : 72'c	5 menit
DA : 94'c	4 menit	} 35 S											
D : 94'c	45 detik												
A : 55'c	45 detik												
E : 72'c	10 detik												
EA : 72'c	5 menit												
6.	 <p>Kode sampel : i23 (kontrol) ,f20,f21,f22,f23,f24,f25,f26 Semua sampel negatif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94'c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72'c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72'c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0'c-56,1'c</p>	DA : 94'c	4 menit	} 35 S	D : 94'c	45 detik	A : 55'c	45 detik	E : 72'c	10 detik	EA : 72'c	5 menit
DA : 94'c	4 menit	} 35 S											
D : 94'c	45 detik												
A : 55'c	45 detik												
E : 72'c	10 detik												
EA : 72'c	5 menit												
7.	 <p>Kode sampel : f27,f28,f29,f30,f31,f32,f33,i10,i11 Semua sampel negatif</p>	<table border="0"> <tr> <td>DA : 94'c</td> <td>4 menit</td> <td rowspan="5">} 35 S</td> </tr> <tr> <td>D : 94'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>A : 55'c</td> <td>45 detik</td> </tr> <tr> <td>E : 72'c</td> <td>10 detik</td> </tr> <tr> <td>EA : 72'c</td> <td>5 menit</td> </tr> </table> <p>Suhu melting 53,0'c-56,1'c</p>	DA : 94'c	4 menit	} 35 S	D : 94'c	45 detik	A : 55'c	45 detik	E : 72'c	10 detik	EA : 72'c	5 menit
DA : 94'c	4 menit	} 35 S											
D : 94'c	45 detik												
A : 55'c	45 detik												
E : 72'c	10 detik												
EA : 72'c	5 menit												