

## METODE KONTRASEPSI PRIA

F. Y. Widodo

Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya

Abstrak:

Metode kontrasepsi yang dipakai oleh para pria selama ini adalah kondom, sanggama terputus dan vasektomi. Cara-cara itu tidak disukai karena ketidaknyamanan dan adanya keterbatasan irreversibilitas. Dengan demikian, dibutuhkan pilihan kontrasepsi yang lebih menarik, aman, efektif dan reversibel. Ada dua area utama dalam riset kontrasepsi pria, kontrasepsi hormonal dimana hormon sintetik dipakai untuk sementara menghentikan perkembangan sperma sehat; dan metode non-hormonal, dimana teknik lain digunakan untuk menghentikan sperma sehat untuk memasuki vagina. Walaupun demikian, hal ini harus dicapai tanpa memicu efek samping, seperti misalnya hilangnya gairah dan kemampuan seksual.

Kata Kunci: kontrasepsi hormonal, kontrasepsi non-hormonal, sperma.

## CONTRACEPTION METHOD FOR MAN

F. Y. Widodo

Lecturer Faculty of Medicine, University of Wijaya Kusuma Surabaya

Abstract:

Methods of contraception for use by men include condoms, withdrawal and vasectomy is not preferred because of discomfort and limited irreversible. Development of a safe, effective, reversible and affordable contraceptive method for men would meet a critical need. There are two main areas of research into male contraception, hormonal contraception where synthetic hormones are used to temporarily stop the development of healthy sperm, and non-hormonal methods, where other techniques are used to stop healthy sperm from entering a woman's vagina. However, this needs to be achieved without triggers side effects, such as a loss of libido and sexual performance.

Keywords: hormonal contraceptives, non-hormonal contraception, sperm.

## PENDAHULUAN

Tujuan penggunaan kontrasepsi adalah untuk menghambat atau menunda kehamilan karena berbagai alasan, antara lain adalah perencanaan kehamilan, pembatasan jumlah anak, menghindari risiko medis dari kehamilan (misalnya adanya penyakit jantung, diabetes melitus, tuberkulosis), serta sebagai program pemerintah untuk mengendalikan jumlah populasi (1).

Sejak kontrasepsi itu pertama kali ada hingga masa sekarang ini, terutama yang berperan untuk menggunakan kontrasepsi hanyalah kaum wanita saja. Beberapa metode keluarga berencana untuk pria seperti kondom, vasektomi, *coitus interruptus*, konsepnya telah ada sejak beberapa ratus tahun yang lalu, namun hal tersebut sangat sulit dilaksanakan dan sama sekali tidak efektif dan tidak efisien (2)

Data yang disampaikan oleh Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN) pada bulan Maret 2011, menyatakan bahwa Peserta KB Baru secara nasional pada bulan Maret 2011 sebanyak 739.500 peserta, dan apabila dilihat partisipasi pria sebagai peserta KB adalah : 47.824 peserta Kondom (6,47%), dan 2.508 adalah peserta Vasektomi (Modus Operasi Pria) (0,34%) Sedangkan partisipasi kaum wanita adalah: 48.891 peserta IUD (6,61%), 9.634 peserta Modus Operasi Wanita (MOW) (1,30%), 50.781 peserta Implant (6,87%), 373.154 peserta Suntikan (50,46%), dan 206.708 peserta Pil (27,94%). Dari data ini dapat dilihat, bahwa peran pria untuk berpartisipasi dalam Keluarga Berencana sangat rendah sekali, total hanya 6,81% dari keseluruhan peserta KB (3).

Di Jawa Timur, peran serta pria untuk ikut KB tidak jauh berbeda dengan angka

nasional. Peserta pemakai kondom adalah sebesar 4.04%, dan peserta MOP sebesar 0.40%. Total hanya 4.44%. Sedangkan peserta metode KB untuk wanita: Pil 23.53%, Suntikan 60.13%. IUD 5.84%, MOW 1.73 %, dan Implant 4.32% (3)

Di Amerika Serikat, data yang ada menunjukkan bahwa kaum pria lebih memiliki antusias untuk berperan serta dalam keluarga berencana, dimana peserta yang menggunakan kondom sebesar 13% dan lebih dari 15 % memilih melakukan MOP. Untuk peserta KB dikalangan kaum wanita, masih tetap mendominasi, dimana peserta MOW mencapai 20%, IUD 6%, Suntikan 13 % dan yang memakai Pil 30% ( 1, 4).

Dari data yang ada dapat disimpulkan, bahwa peserta KB pria tidak suka memakai kondom karena adanya "perasaan kurang nyaman". Kondom kebanyakan hanya dipakai untuk menghindari penularan Penyakit Menular Seksual. Sedangkan MOP (vasektomi) adalah suatu cara KB yang termasuk "kontrasepsi mantap", dimana ada keterbatasan untuk menghasilkan keturunan kembali (ireversibel), sehingga juga tidak disukai (5, 6).

Oleh sebab itu, untuk meningkatkan peran serta kaum pria dalam keluarga berencana, perlu dikembangkan suatu cara kontrasepsi yang efektif, tidak berbahaya untuk kesehatan, reversibel, dan nyaman untuk digunakan (2).

Salah satu cara yang ditawarkan adalah penggunaan kontrasepsi hormonal, dimana pemakaiannya mudah, dan lebih bisa diterima oleh kaum pria (6, 7). Mekanisme kerja dari kontrasepsi hormonal ini ialah dengan cara menghalangi efek dari hormon testosteron sedemikian rupa, sehingga produksi sel-sel sperma yang sehat dari testis akan terhambat, tanpa menurunkan kadar hormon testosteron tersebut. Penurunan kadar testosteron akan mengakibatkan

efek samping berupa gangguan fungsi seksual dari pemakainya. (8, 9, 10)

Formulasi dari kontrasepsi hormonal, biasanya terdiri dari berbagai jenis testosteron, baik dosis tunggal maupun yang dikombinasikan dengan hormon lain. Dalam uji klinis, telah menunjukkan hasil yang menggembirakan. Namun, efek jangka panjang dari penggunaan hormon reproduksi laki-laki ini untuk kontrasepsi, sampai saat ini masih belum diketahui, dan mungkin butuh waktu puluhan tahun untuk mengetahuinya. Karena itu, banyak peneliti yang memperkenalkan kontrasepsi pria non-hormonal, yang memiliki mekanisme berbeda dengan hormonal, yaitu tanpa mempengaruhi jalur hipotalamus-hipofisis-testis untuk menghambat spermatogenesis atau menghambat motilitas sperma (7, 11)

## SISTEM REPRODUKSI PRIA

Fungsi utama dari sistem reproduksi pria adalah (12, 13, 14):

1. Produksi sperma (spermatogenesis)
2. Produksi hormon-hormon steroid (steroidogenesis), yaitu berupa hormon androgen (testosteron)
3. Transportasi sperma dalam sistem reproduksi wanita

Fungsi dari sistem reproduksi pria adalah menyalurkan sperma ke saluran reproduksi wanita dalam suatu vehikulum cair yang kondusif untuk viabilitas sperma. Cairan pembawa sperma tersebut disebut *semen*, yang diproduksi dan disekresi oleh kelenjar seks tambahan (glandula aksesoria) yang terdiri dari vesikula seminalis, kelenjar prostat dan kelenjar bulbouretralis / kelenjar Cowper (12, 14)

Organ kopulasi pada manusia ialah penis. Kopulasi harus didahului oleh proses ereksi penis, yaitu proses dimana terjadi pengerasan penis sehingga dapat melakukan penetrasi ke dalam vagina.

Ereksi terjadi karena adanya pembesaran jaringan erektil penis akibat vasodilatasi arteriol penis, yang diinduksi saraf parasimpatis serta penekanan vena secara mekanis (14)

Sperma yang dikeluarkan dari penis pada saat ejakulasi mula-mula berasal dari testis, kemudian menuju ke vas deferens, duktus ejakulatorius dan keluar melalui uretra (12, 14)

### **Alur Hipotalamus - Pituitari - Gonad (HPG)**

Alur Hipotalamus-Pituitari-Gonad (HPG) memegang peranan penting dalam proses berikut (13):

1. Pengembangan fenotipe jenis kelamin saat embriogenesis
2. Maturasi seksual saat pubertas
3. Fungsi endokrin pada sintesis testosteron dan sperma

Pada alur reproduksi, terdapat 2 (dua) golongan hormon yang berperan, yaitu hormon peptida dan hormon steroid. Masing-masing golongan tersebut memiliki cara kerja yang berbeda untuk memberikan respon biologi. Yang termasuk hormon peptida adalah Luteinizing Hormone (LH) dan Follicle-Stimulating Hormone (FSH), sedangkan yang termasuk hormon steroid adalah testosteron dan estradiol (13,15).

Reproduksi yang normal, tergantung pada kerjasama dari beberapa hormon, yang regulasinya harus dikendalikan dengan baik. Mekanisme pengendalian yang utama adalah dengan cara pengendalian umpan balik (*feedback control*), dimana sintesis dan aktifitas hormon tersebut dapat dikendalikan oleh hormon itu sendiri, bahkan juga dapat mengendalikan hormon lain (13, 15)

### **Komponen Alur HPG**

#### **A. Hipotalamus**

Sebagai pusat dari alur HPG, hipotalamus menerima masukan rangsang dari pusat-pusat yang ada di otak, yang akan mensekresi hormon yang merangsang atau menghambat pengeluaran hormon-hormon lain. Secara anatomi, hipotalamus terhubung dengan kelenjar pituitari, sehingga secara langsung hormon-hormon dari hipotalamus bisa masuk ke kelenjar pituitari anterior. Hormon yang berperan pada sistem reproduksi adalah *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dan *luteinizing hormone releasing hormone* (LHRH). Fungsi GnRH adalah untuk menstimulasi sekresi hormon LH dan FSH dari kelenjar pituitari anterior (13)

#### **B. Pituitari Anterior**

GnRH merangsang produksi dan pengeluaran hormon FSH dan LH dari kelenjar pituitari anterior. FSH dan LH berperan dalam proses regulasi fungsi dari testis. Kedua hormon tersebut masing-masing mengandung 2 subunit rantai polipeptida, yang disebut subunit alfa dan beta. Subunit alfa untuk semua hormon pituitari anterior adalah identik. Aktifitas biologi maupun imunologi ditentukan oleh subunit beta. Perbedaan pada transduksi sinyal ditentukan oleh kandungan oligosakarida dan residu asam sialat dalam masing-masing hormon. Regulasi sekresi LH dilakukan oleh androgen dan estrogen melalui umpan balik negatif (13, 16).

Didalam testis, LH merangsang steroidogenesis dalam sel Leydig dengan cara menginduksi konversi kolesterol menjadi pregnenolon dan testosteron. FSH terikat pada sel-sel Sertoli dan membran spermatogonial dalam testis dan ini merupakan stimulator utama dari pertumbuhan tubulus seminiferous saat perkembangan. FSH sangat diperlukan pada proses inisiasi spermatogenesis pada saat pubertas. Pada pria dewasa, fungsi FSH yang utama adalah merangsang

spermatogenesis untuk menghasilkan jumlah sel sperma yang normal (13, 16)

Hormon prolaktin juga memiliki efek pada alur HPG, yaitu dapat meningkatkan konsentrasi reseptor LH pada sel-sel Leydig, dan mempertahankan kadar testosteron dalam testis agar selalu normal. Selain itu juga dapat memperkuat efek androgen pada pertumbuhan dan sekresi kelenjar-kelenjar seks aksesori pada pria. Kadar prolaktin yang normal diperlukan untuk mempertahankan tingkat libido. Hiperprolaktinemia dapat menekan gonadotropin dengan mengganggu pengeluaran GnRH (13)

### C. Testis

Kesuburan dan kemampuan seksual seorang pria memerlukan hormon-hormon eksokrin maupun endokrin dari testis. Semuanya berada dalam kontrol alur HPG. Bagian intersisial testis mengandung sel-sel Leydig yang berfungsi pada proses steroidogenesis. Tubulus seminiferous memiliki fungsi eksokrin untuk memproduksi spermatozoa (13, 14)

Testosteron diproduksi sekitar 5 g/hari, sekitar 2% dalam keadaan bebas tidak terikat, sehingga siap untuk menjalankan fungsinya secara biologik. Sisanya terikat dengan albumin atau *sex hormone-binding globulin* (SHBG) dalam sistem peredaran darah (13, 16). Beberapa penyakit dapat meningkatkan kadar SHBG, sehingga kadar testosteron bebas menurun. Selain itu, peningkatan SHBG dapat juga dipicu oleh adanya peningkatan hormon androgen, *growth hormone* dan obesitas. Kadar SHBG dapat menurun akibat peningkatan hormon estrogen dan hormon tiroid. Produksi testosteron dikontrol secara umpan balik negatif pada alur HPG, dan testosteron tersebut dimetabolisir menjadi 2 macam metabolit aktif yaitu:

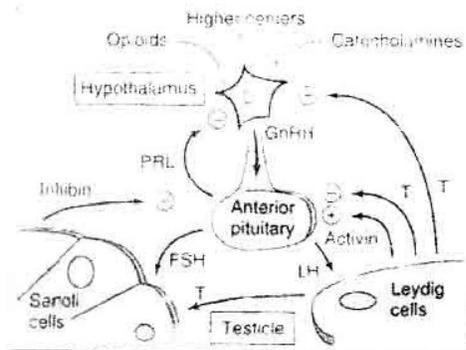
1. Dihidrotestosteron (DHT) akibat katalisis dari 5-alfa-reduktase.

2. Estrogen estradiol, sebagai hasil reaksi dengan aromatase.

DHT merupakan androgen yang jauh lebih kuat daripada testosteron (13, 16)

Fungsi lain dari testis adalah fungsi eksokrin, dimana testis akan menghasilkan produk-produk yang diperlukan pada pertumbuhan sel-sel germinal. Produk tersebut antara lain berupa androgen-binding protein, transferin, laktat, ceruloplasmin, clusterin, aktifator plasminogen, prostaglandin, dan beberapa faktor pertumbuhan. Produk-produk tersebut dihasilkan oleh sel-sel Sertoli yang ada didalam tubulus seminiferus, yang dipicu oleh adanya FSH. Pada masa pubertas, pertumbuhan tubulus seminiferus ini mulai distimulasi, sehingga saat itu baru mulai menghasilkan sperma. Pada saat dewasa, FSH diperlukan pada proses spermatogenesis (13, 17).

Pengeluaran FSH dari kelenjar hipofisa anterior dapat dihambat oleh *inhibin*, yaitu suatu protein yang dihasilkan oleh sel Sertoli. Didalam testis, produksi inhibin dipicu oleh FSH, dan regulasinya secara umpan balik negatif. Sekresi FSH dapat ditingkatkan oleh suatu protein yang disebut *aktivin*, yang juga diproduksi didalam testis. Aktivin memiliki 2 subunit beta yang mirip dengan inhibin (13, 17)



Gambar 1: Alur HPG (diambil dari kepustakaan 12)

## SPERMATOGENESIS

Spermatogenesis (proses pembentukan dan pemasakan spermatozoa) adalah suatu proses yang kompleks dimana stem-sel multipoten yang primitif membelah membentuk sel anak yang akhirnya menjadi spermatozoa. Proses ini terjadi dalam tubulus seminiferus yang ada didalam testis. 90% dari volume testis terdiri dari tubulus seminiferus dan sel germinal pada berbagai tahapan perkembangan (13,15)

Proses pembentukan gamet atau sel kelamin disebut gametogenesis. Ada dua jenis proses pembelahan sel yaitu mitosis dan meiosis. Bila ada sel tubuh kita yang rusak maka akan terjadi proses penggantian dengan sel baru melalui proses pembelahan mitosis, sedangkan sel kelamin atau gamet sebagai agen utama dalam proses reproduksi manusia menggunakan proses pembelahan meiosis. Seperti yang sudah kita ketahui bersama bahwa mitosis menghasilkan sel baru yang jumlah kromosomnya sama persis dengan sel induk yang bersifat diploid (2n) yaitu 23 pasang atau 46 buah kromosom, sedangkan pada meiosis jumlah kromosom pada sel baru hanya bersifat haploid (n) yaitu 23 kromosom (15, 17).

Sel sperma yang bersifat haploid (n) dibentuk di dalam testis melewati sebuah proses kompleks. Pada tubulus seminiferus testis terdapat (13, 15, 17).

1. Sel-sel induk spermatozoa atau spermatogonium,
2. Sel Sertoli yang berfungsi memberi makan spermatozoa,
3. Sel Leydig yang terdapat di antara tubulus seminiferus yang berfungsi menghasilkan testosteron.

Proses pembentukan spermatozoa dipengaruhi oleh kerja beberapa hormon. Kelenjar hipofisis menghasilkan hormon perangsang folikel (Folicle Stimulating Hormone/FSH) dan hormon lutein

(Luteinizing Hormone/LH). LH merangsang sel Leydig untuk menghasilkan hormon testosteron. Pada masa pubertas, androgen/testosteron memacu tumbuhnya sifat kelamin sekunder. FSH merangsang sel Sertoli untuk menghasilkan ABP (*Androgen Binding Protein*) yang akan memacu spermatogonium untuk memulai proses spermatogenesis. Proses pemasakan spermatosit menjadi spermatozoa disebut spermiogenesis. Spermiogenesis terjadi di dalam epididimis dan butuh waktu selama 2 hari (13, 15, 17).

Proses produksi sperma yang matang di dalam tubulus seminiferus melalui langkah-langkah berikut ini (13, 15, 17):

1. Sel kelamin jantan primitif yang belum terspesialisasi dan disebut dengan spermatogonium akan diaktifkan oleh sekresi hormon testosteron.
2. Masing-masing spermatogonium membelah secara mitosis untuk menghasilkan dua sel anak yang masing-masing berisi 46 kromosom lengkap.
3. Dua sel anak yang dihasilkan tersebut masing-masing disebut spermatogonium yang kembali melakukan pembelahan mitosis untuk menghasilkan sel anak, dan satunya lagi disebut spermatosit primer yang berukuran lebih besar dan bergerak ke dalam lumen tubulus seminiferus.
4. Spermatosit primer melakukan meiosis untuk menghasilkan dua spermatosit sekunder yang berukuran lebih kecil dari spermatosit primer. Spermatosit sekunder ini masing-masing memiliki 23 kromosom yang terdiri atas 22 kromosom tubuh dan satu kromosom kelamin (X atau Y).
5. Kedua spermatosit sekunder tersebut melakukan mitosis untuk menghasilkan empat sel lagi yang disebut spermatid yang tetap memiliki 23 kromosom.
6. Spermatid kemudian berubah menjadi spermatozoa matang tanpa mengalami pembelahan dan bersifat haploid (n) 23 kromosom. Proses pematangan spermatid menjadi spermatozoa dapat memakan

waktu beberapa minggu, dan terdiri dari tahap-tahap:

- a. Pembentukan akrosom dari aparatus Golgi
- b. Pembentukan flagelum dari sentriol
- c. Reorganisasi mitokondria dibagian tengah tubuh.
- d. Pemampatan nukleus sebanyak 10%
- e. Eliminasi sisa sitoplasma.

Spermatozoa yang berada didalam testis ini selanjutnya masih harus dimatangkan untuk bisa bergerak membuahi sel telur. Proses pematangan ini berlangsung didalam epididimis. Proses perjalanan didalam epididimis memicu beberapa perubahan, termasuk peningkatan muatan listrik pada jaringan permukaan, perubahan komposisi protein membran, imunoreaktivitas, penambahan fosfolipid dan asam lemak, serta aktifitas adenilat siklase. Perubahan ini meningkatkan integritas struktur membran dan meningkatkan kemampuan fertilisasi. Transit sperma melalui epididimis ini memerlukan waktu selama 10 – 15 hari. Keseluruhan proses spermatogenesis pada manusia ini memerlukan waktu sekitar 50 hari (13, 17, 18)

Regulasi spermatogenesis secara genetik dilaksanakan oleh 266 gen berbeda, yang melakukan ekspresi pada testis pria dewasa. Pada riset yang dilakukan akhir-akhir ini, pada pria dengan tingkat kesuburan normal, terdapat 149 gen yang berfungsi. Gen-gen tersebut berperan pada fungsi-fungsi testis yang normal, antara lain pada perkembangan sel sperma pada tingkat spermatosit, spermatid, motilitas sperma, reparasi dan eliminasi sel cacat, serta fungsi-fungsi lain (15, 19, 20)

Agar dapat berfungsi dengan baik untuk membuahi sel telur, sperma harus memenuhi beberapa kriteria dibawah ini (13):

- a. Volume ejakulat harus mencapai 1.5 – 5.5 ml.

b. Konsentrasi sel sperma (*sperm count*) harus mencapai 200 juta per ml. Abnormalitas:

- 0 Juta/ml disebut Azoospermia
- > 0 - 5 Juta/ml disebut Ekstrimoligozoospermia
- 20 juta disebut oligozoospermia
- 250 Juta/ml disebut Polizoospermia

c. Motilitas lebih dari 50%

d. Morfologi normal lebih dari 30%

e. Tidak boleh ada penggumpalan, darah putih dan peningkatan viskositas.

### KONTRASEPSI HORMONAL

Sama halnya dengan cara KB pada wanita, pemberian hormon seks steroid yang dapat memblokir ovulasi secara umpan balik negatif (*negative feedback*), juga terjadi secara analogi pada pria. Pemberian hormon androgen akan menekan produksi LH oleh pituitari anterior, yang pada akhirnya menekan spermatogenesis. Namun, hal ini akan menimbulkan efek samping berupa penurunan libido dan berpotensi pula untuk menurunkan kemampuan seksual. Prinsip ini pertama kali ditunjukkan pada tahun 1974, dengan menggunakan kombinasi estrogen oral dengan metil testosteron. Selanjutnya, para ahli melakukan beberapa langkah percobaan klinik dengan menggunakan testosteron tunggal, atau dikombinasikan dengan progestin. Langkah ini menunjukkan lebih dari 90% efektif dalam mencegah konsepsi/kehamilan, dan tidak menunjukkan efek samping yang serius (8, 11, 21).

Selama beberapa tahun, para peneliti telah mempelajari efek suntikan testosteron tanpa kombinasi sebagai kontrasepsi pria, dan ternyata dapat menekan produksi sperma sampai tingkat yang sangat rendah. Namun, ternyata terbukti bahwa efek testosteron tanpa kombinasi ini terdapat perbedaan secara etnis. Para pria Asia normal, khususnya Asia Timur, hampir selalu dapat menjadi

oligospermia dan bahkan sampai azospermia ketika diberi testosteron undecanoate sebanyak 500 sampai 1000 mg setiap bulan. Sedangkan hanya 86% dari pria kulit putih (kaukasian) yang dapat mencapai oligospermia atau azospermia dengan pemberian testosteron yang serupa (8, 9, 10)

Cara yang lebih efektif adalah dengan menggabungkan testosteron dengan progestin. Cara ini juga dirasakan lebih aman karena dosis hormon testosteron dapat diturunkan, tetapi khasiatnya tidak berkurang. Suatu suntikan kombinasi testosteron undecanoate dengan norethindrone enanthate yang diberikan pada interval 6-minggu, dapat menyebabkan azospermia pada 90% dari subyek penelitian (9, 10, 21).

Progestin yang dikombinasikan dengan testosteron terdiri dari berbagai jenis, antara lain adalah norethisterone, desogestrel, levonorgestrel, etonogestrel, depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) atau nestorone. Dari beberapa macam progestin tersebut, yang terlihat paling efektif adalah etonogestrel dan levonorgestrel. Efek penurunan LH ternyata lebih banyak dipengaruhi oleh hormon androgen daripada oleh progestin (9, 22, 23).

Selain dikombinasikan dengan progestin, testosteron juga dapat digabung dengan antagonis gonadotropin-releasing hormone (GnRH), yang ternyata juga menunjukkan efektifitas yang tinggi (10).

Untuk pria yang kurang menyukai metode suntikan, saat ini telah dilakukan riset dengan menggunakan testosteron bentuk tempel/transdermal ("koyo") yang dikombinasikan dengan pil estrogen. Pil estrogen yang digunakan adalah desogestrel atau DMPA. Dengan cara ini, keberhasilan untuk menurunkan spermatogenesis pada pria bisa mencapai 80% (24, 25)

Efek samping penggunaan kontrasepsi hormonal pria yang telah diketahui sejauh ini antara lain adalah timbulnya perubahan *mood*, jerawat, depresi, penurunan libido dan disfungsi ereksi. Karena semua studi yang dilakukan selama ini hanya dalam durasi yang relatif singkat, maka tidak mungkin untuk melakukan evaluasi efek samping jangka panjang pada tulang, prostat serta penyakit kardiovaskuler. Beberapa efek samping ini mungkin disebabkan oleh progestin (11, 26).

## KONTRASEPSI NON-HORMONAL

Dengan adanya efek samping kontrasepsi hormonal, serta perlunya dilakukan suatu upaya untuk menyediakan metode KB pria yang aman, efektif, reversibel, murah serta mudah digunakan, saat ini telah banyak dilakukan studi tentang beberapa macam kontrasepsi non-hormonal, yang sebagian besar dapat dikonsumsi per oral. Cara ini diyakini lebih aman, karena obat-obatan ini memiliki potensi untuk menghambat fertilitas pria tanpa melibatkan alur hipotalamus-pituitari-gonad (11)

Beberapa kontrasepsi pria non-hormonal yang telah diteliti oleh para ahli adalah:

### a. Calcium Channel Blockers

Obat yang sebenarnya dipakai sebagai obat hipertensi seperti misalnya nifedipin dan amlodipin, ternyata dapat menyebabkan infertilitas dengan cara meningkatkan metabolisme lipid pada sperma yang berpengaruh pada akrosom dan proses kapasitasi sperma, sehingga tidak bisa membuahi sel telur (27)

### b. Obat Peaghambat Metabolisme

#### Vitamin A

Spermatogenesis bergantung pada metabolit aktif vitamin A, yaitu asam retinoat, yang berfungsi untuk memacu diferensiasi spermatogonium serta menjamin produksi sperma dalam jumlah normal. Bukti baru menjelaskan bagaimana enzim yang mengontrol metabolisme vitamin A dalam testis dapat menjadi target untuk menghasilkan kontrasepsi pria yang efektif, namun, mekanisme rinci tentang bagaimana vitamin A mengatur spermatogenesis normal masih belum diketahui. Percobaan dengan menggunakan tikus, membuktikan bahwa suatu senyawa yang mengganggu jalur metabolisme vitamin A, ternyata dapat membuat tikus jantan menjadi steril tanpa mempengaruhi libido. Setelah senyawa tersebut diambil dari tubuh tikus, produksi sperma kembali berlanjut. Mekanisme kerja dari senyawa tersebut dengan cara menghalangi konversi vitamin A menjadi bentuk aktif asam retinoat yang mengikat reseptor retinoic yang diperlukan untuk memulai produksi sperma (28, 29, 30)

#### c. Adjudin

Adjudin, 1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carbohydrazide ialah suatu analog non-toksik dari lonidamine, yang pada awalnya diteliti sebagai obat anti kanker. Selanjutnya, lonidamine telah terbukti sebagai senyawa anti-spermatogenik yang efektif, dapat menyebabkan infertilitas reversibel pada hewan coba. Mekanisme kerjanya dengan cara mengganggu hubungan / ikatan sel-sel Sertoli dengan sel germinal di testis yang akan membentuk spermatid. Sel germinal akan terlepas dari epitel tubulus seminiferous, dan sel sperma yang belum matang tersebut dilepaskan secara prematur dan tidak pernah menjadi gamet fungsional. Pemulihan setelah penghentian pemberian adjudin ternyata cukup baik, setelah dihentikan 4 minggu, akan terjadi peningkatan spermatogenesis sebanyak 50% (31, 32, 33)

#### d. Gossypol

Gossypol adalah suatu polifenol yang diisolasi dari biji, akar dan batang tumbuhan kapas (*Gossypium sp.*). Substansinya memiliki pigmen kekuningan yang mirip dengan flavonoid yang terdapat pada minyak biji kapas. Pada tumbuhan, gossypol berfungsi sebagai pertahanan alamiah terhadap predator, dengan mempengaruhi infertilitas pada serangga. Pada beberapa hewan, gossypol juga menimbulkan infertilitas, dan pada manusia dapat menyebabkan terhentinya spermatogenesis pada dosis yang relatif rendah. Penelitian yang dilakukan di China, Afrika dan Brazilia, menunjukkan bahwa gossypol dapat ditoleransi dengan baik serta tidak menimbulkan efek samping. Hanya saja, dari 20% pemakainya, ternyata menunjukkan ireversibilitas. Sebaiknya gossypol hanya diberikan pada pria yang menghendaki pemakaian kontrasepsi mantap saja, karena akan terjadi infertilitas permanen setelah pemakaian beberapa tahun (34)

#### e. Obat yang Berefek pada Epididimis

Epididimis merupakan target yang baik untuk studi perkembangan kontrasepsi pria. Hal itu karena proses pematangan sperma terjadi didalam organ ini, dimana terjadi peningkatan motilitas spermatozoa, serta dapat mengenali dan membuahi sebuah sel telur begitu sperma keluar dari saluran epididimis. Berbagai macam cara pendekatan telah dilakukan, yaitu:

- menimbulkan kontraksi pada saluran peritubular epididimis, yang akan mengurangi waktu transit sperma sehingga interaksi dengan sekret-sekret epitel menjadi berkurang sampai tingkat yang tidak optimal.
- memodifikasi sekret-sekret epitel epididimis sehingga faktor-faktor yang berpengaruh pada proses pematangan sperma akan menurun.

- inhibitor-inhibitor yang langsung menghambat motilitas, metabolisme, fungsi membran dan vitalitas sperma. Salah satu contoh obat yang memiliki aktifitas pada epididimis adalah EPPIN (*Epididymal Protease Inhibitor*) yang dapat menimbulkan infertilitas dengan cara menurunkan motilitas dari sperma.

Cara-cara diatas belum sepenuhnya berhasil untuk diterapkan, sehingga perlu studi lebih lanjut (35, 36)

#### f. Tamsulosin dan Silodosin

Tamsulosin dan Silodosin adalah suatu obat penghambat alfa (1A) selektif, yang digunakan untuk mengobati penderita *Benign Prostate Hyperplasia* (BPH). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa tamsulosin dan Silodosin dapat menimbulkan disfungsi ejakulasi yang ditandai dengan penurunan volume ejakulat, baik pada pasien tua maupun yang masih muda. Subtipe Alfa (1A)-adrenoseptor menunjukkan peranan yang dominan untuk memicu kontraksi organ seks asesori yang melaksanakan fungsi ejakulasi, sehingga hambatan pada alfa (1A)-adrenoseptor akan menurunkan motilitas organ-organ ini, yang akibatnya akan menghambat transport sperma (37, 38, 39)

#### g. Gandarusa

Gandarusa (*Justicia gendarussa* Burm. f) merupakan salah satu contoh tanaman yang banyak terdapat di Indonesia dan memiliki efek anti fertilitas. Daun *Justicia gendarussa* Burm. f. Telah digunakan oleh sebagian masyarakat di Irian Jaya sebagai obat kontrasepsi pria. Dari hasil penelitian diketahui bahwa dalam gandarusa terdapat 12 komponen flavonoid dengan berat molekul sama, komponen major flavonoid adalah 6,8-dia-L-arabinopiranosil-4,5,7-trihidroksi flavon atau 6,8-diarabinsilapigenin dengan aktivitas

pengecahan penetrasi spermatozoa *in vitro* dan salah satu komponen minor adalah 6-a-L arab inopiranosil- 4,5,7 - trihidroksi-8 - B - Dsilopiranosilflavon atau 6-arabinosil-8 silosilapigenin. Kedua senyawa menghambat aktivitas enzim hyaluronidase. Enzim Hyaluronidase berfungsi untuk penetrasi spermatozoa pada *cumulus oophorus ovum*.

Bila aktivitas enzim ini dihambat maka penetrasi spermatozoa tidak terjadi dan begitu pula dengan proses fertilisasinya. Pemberian gandarusa menyebabkan akumulasi metabolit dalam aliran darah (blood vessel) di daerah testis. Akumulasi metabolit ini akan mengganggu sekresi LH dan FSH di testis. Hal ini akan dapat mengganggu proses spermatogenesis (40, 41).

#### h. Biji Carica papaya.

Biji: *Carica papaya* telah diketahui mengandung komponen-komponen yang diduga dapat mempengaruhi fertilitas. Beberapa eksperimen menunjukkan bahwa biji *C. papaya* nampaknya mengganggu proses spermatogenik, menyebabkan azoospermia atau hambatan total motilitas sperma pada hewan percobaan. Mekanisme kontrasepsi ditunjukkan dengan mengecilnya volume nukleus dan sptoplasma dari sel-sel Sertoli yang mengakibatkan degenerasi nukleus pada spermatosit dan spermatid sehingga spermatogenesis terganggu. Sedangkan sel Leydig tetap normal. Secara fisik akan terlihat penurunan jumlah sel sperma yang diproduksi, inhibisi total motilitas sperma dan peringkatan jumlah sel sperma abnormal. Biji *C. papaya* dinyatakan aman untuk pemakaian jangka panjang. (42, 43).

#### i. Biji *Cuminum cyminum*

Biji *C. cyminum* (jeera, jintan putih) telah dibuktikan memiliki efek

kontrasepsi pada hewan percobaan. Ekstrak methanol dari *C. cyminum* yang diberikan pada tikus jantan selama 60 hari menunjukkan bahwa terjadi penurunan berat testes, epididimis, vesikula seminalis dan prostat. Disamping itu, juga terjadi penurunan densitas sperma, penurunan jumlah sel-sel sperma dalam cauda epididimis dan testes, serta penurunan motilitas sperma. Disini tidak dijumpai penurunan jumlah sel-sel Sertoli. Reduksi dari fertilitas mencapai 69.0% dan 76% pada dosis 100 dan 200 mg/hari. Penelitian ini juga tidak menunjukkan adanya efek samping yang berarti (44).

## PENUTUP

Dengan adanya kemajuan-kemajuan penelitian tentang metode kontrasepsi pria, perlu dilakukan suatu promosi untuk meningkatkan keikutsertaan para suami dalam program keluarga berencana. Perlu disampaikan bahwa kontrasepsi yang tersedia saat ini sudah cukup efektif, reversible, aman dan tidak menimbulkan efek samping yang berarti (45, 46). Penyediaan kontrasepsi pria di negara berkembang memerlukan komitmen dari pihak pemerintah maupun pihak non-pemerintah dan memerlukan suatu pemikiran yang bijaksana. Kerjasama yang baik dengan pihak industri akan mempercepat distribusinya (5).

Faktor-faktor yang mempengaruhi sikap suami antara lain adalah (47):

- faktor internal: kepuasan bersenggama, umur, dan penggunaan cara kontrasepsi yang tidak praktis
- faktor eksternal: pengaruh dari media, interaksi dengan orang lain, riwayat keluarga, dan riwayat kesehatan.

Dari pihak istri, nampaknya kepercayaan kepada metode kontrasepsi pria ini sangat baik, walaupun mereka hanya sedikit sekali memiliki pengetahuan tentang metode ini. (6, 46)

## KEPUSTAKAAN:

1. Pernoll, M. L.; 2001; Benson & Pernoll Handbook of Obstetrics and Gynecology; 10<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, p. 727 – 41.
2. Costantino, A; et al; 2007; Current Status and Future Perspectives in Male Contraception; Minerva Ginecol, 59(3):299-310; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17576406>
3. Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN); 2011; Laporan Umpan Balik Hasil Pelaksanaan Sub Sistem Pencatatan dan Pelaporan Pelayanan Kontrasepsi Maret 2011; Direktorat Pelaporan dan Statistik BKKBN; Jakarta; hal. 9 – 11, dan 51.
4. Mosher WD, Martinez GM, Chandra A, Abma JC, Willson SJ; 2004; "Use of contraception and use of family planning services in the United States: 1982-2002" . Adv Data (350): 1-36, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics.
5. Wang, C.; Swerloff, R. S.; 2010; Hormonal Approaches to Male Contraception; Curr Opin Urol, Vol. 20 (6), pp. 520-4 on <http://web.ebscohost.com/>
6. Glasier, A.; 2010; Acceptability of Contraception for Men: A Review; Contraception.; 82(5):453-6; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933119>
7. Jensen, J. T.; 2002; Male Contraception.; Curr Womens Health Rep. ; 2(5):338-45; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215306>

8. Stubblefield, P. G.; Carr-Ellis, S.; Kapp, N.; 2007 ; Family Planning, on Berek & Novak's Gynecology; 14<sup>th</sup> ed.; Lippincott Williams & Wilkins; p. 247 - 312.
9. Nieschlag, E.; 2010; Clinical Trials in Male Hormonal Contraception; Contraception; Vol. 82 (5), pp. 457-70 ; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>
10. Meriggiola, M. C. ; Pelusi, G.; 2006; Advances in Male Hormonal Contraception; Expert Opin Investig Drug;15(4):389-97; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16548788>
11. Cheng, C. Y.; Mruk, D. D.; 2010; New Frontiers in Nonhormonal Male Contraception; Contraception; Vol. 82 (5), pp. 476-82; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>
12. Tanagho, E. A.; 2008; Anatomy of the Genitourinary Tract; on Smith's General Urology; 17th ed.; The McGraw-Hill Co. Inc.; p. 1 - 16
13. Turek, P. J.; 2008; Male infertility; on Smith's General Urology; 17th ed.; The McGraw-Hill Co. Inc.; p. 684 - 716
14. Bella, A. J.; Lue, T. F.; 2008; Male Sexual Dysfunction; on Smith's General Urology; 17th ed.; The McGraw-Hill Co. Inc.; p.589 - 610
15. Sutovsky, P.; Manandhar, G.; 2006; Mammalian Spermatogenesis and Sperm Structure: Anatomical and Compartmental Analysis; on The Sperm Cell Production, Maturation, Fertilization, Regeneration; Cambridge University Press; p. 1 - 30
16. Weil, P. A.; 2009; Hormone Action & Signal Transduction; on Harper's Illustrated Biochemistry; 28<sup>th</sup> ed.; McGraw-Hill; p. 444 - 58
17. Scanlon, V. C., & Sanders, T.; 2007; Essentials of Anatomy and Physiology; 5<sup>th</sup> ed.; F. A. Davis Company; p. 221 - 249; 454 - 73
18. Cooper, T. G; Yeung, C. H.; 2006; Sperm Maturation in The Human Epididymis; on The Sperm Cell Production, Maturation, Fertilization, Regeneration; Cambridge University Press; p. 72 - 107
19. Wang, H.; et al; 2004; A spermatogenesis-related Gene Expression Profile in Human Spermatozoa and its Potential Clinical Applications; J-Mol-Med (Berl); 82(5):317-24; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985855>.
20. Qiu, Q.; et al; 2009; Glycerol-3-phosphate Acyltransferase 4 Gene is Involved in Mouse Spermatogenesis; Acta Biochim Biophys Sin; 41 (8): 668-676; on <http://abbs.oxfordjournals.org/content/41/3/668>.
21. Roth MY; Amory JK; 2011; Pharmacologic Development of Male Hormonal Contraceptive Agents; Clin Pharmacol Ther; Vol. 89 (1), pp. 133-6; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>
22. Nieschlag, E.; 2010; Male Hormonal Contraception; on Handbook of Experimental Pharmacology: Fertility Control (198):197-223; Springer; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20839093>
23. Attardi BJ; Koduri S; Hild SA; 2010; Relative progestational and androgenic

activity of four progestins used for male hormonal contraception assessed in vitro in relation to their ability to suppress LH secretion in the castrate male rat; *Mol Cell Endocrinol*; Vol. 328 (1-2), pp. 16-21. on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

24. Soufir J.C.; Meduri G.; Ziyvat A.; 2011; Spermatogenic inhibition in men taking a combination of oral medroxyprogesterone acetate and percutaneous testosterone as a male contraceptive method; *Hum Reprod*; Vol. 26 (7), pp. 1708-14; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

25. Hair WM; et al ; 2001; A novel male contraceptive pill-patch combination: oral desogestrel and transdermal testosterone in the suppression of spermatogenesis in normal men; *J Clin Endocrinol Metab*; Vol. 86 (11), pp. 5201-9; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

26. Perheentupa, A.; Huhtaniemi, I.; 2004; Male Contraception – Quo Vadis?; *Acta Obstet Gynecol Scand*; 83: 131–137.

27. Meacham, R. B.; 2006; The Effect of Calcium Channel Blockers on Male Reproductive Potential; *J. of Androl.*, Vol. 27, No. 2, DOI: 10.2164/jandrol.05198

28. Chung S.S.; Wang, X. Wolgemuth D.J.; 2005; Male sterility in mice lacking retinoic acid receptor alpha involves specific abnormalities in spermiogenesis; *Differentiation*; 73(4):188-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901285?dopt=AbstractPlus>

29. Hogarth, C.A; Amory, J.K.; Griswold, M.D.; 2011; Inhibiting vitamin A metabolism as an approach to male contraception; *Trends Endocrinol Metab*;

Vol. 22 (4), pp. 136-44; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

30. Chung, S.S.; et al; 2011; Oral Administration of a Retinoic Acid Receptor Antagonist Reversibly Inhibits Spermatogenesis in Mice; *Endocrinology*;152(6):2492-502.on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505053>

31. Mruk, D. D.; et al; 2006 ; A Male Contraceptive Targeting Germ Cell Adhesion; *Nat Med*; 12(11):1323-8. on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17072312>

32. Mok. K. W.; et al; 2011; Adjudin, a Potential Male Contraceptive, Exerts its Effects Locally in the Seminiferous Epithelium of Mammalian Testes; *Reproduction* (2011) 141 571–580; on [www.reproduction-online.org](http://www.reproduction-online.org)

33. Hu, G. X.; et al; 2009: Adjudin Targeting Rabbit Germ Cell Adhesion as a Male Contraceptive: A Pharmacokinetics Study; *J Androl* 2009;30:87–93.

34. Coutinho, E. M.; 2002; Gossypol: a Contraceptive for Men; *Contraception*, Vol. 65, Issue 4, Pages 259-263; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

35. Hinton, B. T.; Cooper, T. G.; 2010; The Epididymis as a Target for Male Contraceptive Development; on *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 198; p. 117-38; Springer; on [www.springer.com](http://www.springer.com)

36. O’Rand, M. G.; et al; 2011; Epididymal Protein Targets: A Brief History of the Development of EPPIN as a Contraceptive; *J Androl.* [Epub ahead

of print] on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PMID:21441428>

37. Chen Y; Li H; Dong Q; Wang KJ; 2009; Blockade of alpha 1A-adrenoceptor: a novel possible strategy for male contraception; *Med Hypotheses*; Vol. 73 (2); pp. 140-1; on <http://web.ebscohost.com/ehost>

38. Shimizu, F; et al; 2010; Impact of dry ejaculation caused by highly selective alpha1A-blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men; *J Sex Med.*; 7(3):1277-83; on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20102447>

39. Yono, M.; 2009; Short and Long-term Effects of Silodosin, a Selective Alpha 1A-adrenoceptor Antagonist, on Ejaculatory Function in Rats; *BJU Int*; 103(12):1680-5. on <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220259>

40. Bambang Prajogo E.W ; et al; 2007; Isolation of male antifertility compound in n-butanol fraction of *Justicia gandarussa* Burm.f leaves; IOCD International Symposium. Surabaya, Indonesia 9-11 April 2007.

41. Bambang Prajogo E.W ; et al; 2007; Pengaruh Daun *Justicia gandarussa* Burm. f. terhadap Sperma-togenesis Mencit; *Jurnal Ilmiah Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi*, Tahun 2007, No.1. hal. 1-8

42. Manivannan, B.; et al; 2009; Sperm characteristics and ultrastructure of testes of rats after long-term treatment with the methanol subfraction of *Carica papaya* seeds; *A. J. Androl.*; 11: 583-599; on

<http://www.nature.com/aja/journal/v11/n5/pdf/aja200925a.pdf>

43. Goyal, S.; et al; 2010; Safety evaluation of long term oral treatment of methanol sub-fraction of the seeds of *Carica papaya* as a male contraceptive in albino rats; *J Ethnopharmacol*; Vol. 127 (2), pp. 286-9; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

44. Gupta ,R. S.; 2011; Evaluation of reversible contraceptive activities of *Cuminum cyminum* in male albino rats; *Contraception*; Vol. 84 (1), pp. 98-107; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

45. Liu PY; Swerdloff RS; Wang C; 2010; Recent Methodological Advances in Male Hormonal Contraception; *Contraception*; Vol. 82 (5), pp. 471-5. ; on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

46. Nte AR; Odu N; Enyinda CE; 2009; Male Involvement in Family Planning: Women's Perception; *Niger J Clin Pract*; Vol. 12 (3), pp. 306-10. on <http://web.ebscohost.com/ehost/>

47. Astuti, A. P.; 2010; Sikap Suami Terhadap Kontrasepsi Pria; *Skripsi*; Fakultas Psikologi Unmuh; Surakarta.