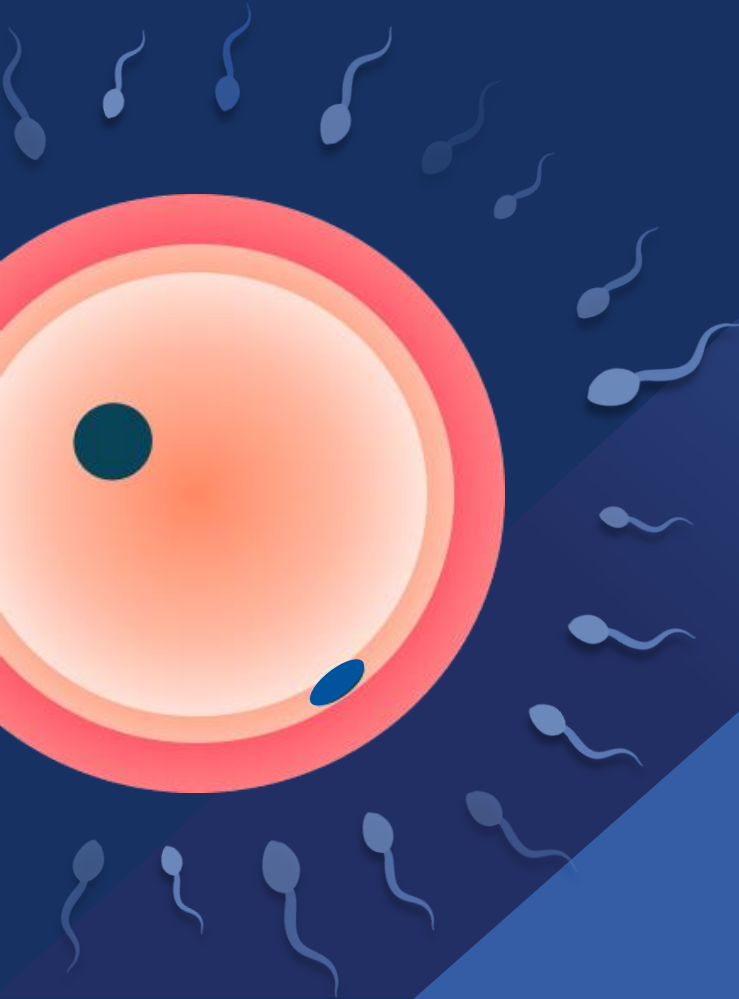


IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA
Indonesian Society of Andrological Urology (InaSAU)

PANDUAN PENANGANAN INFERTILITAS PRIA

Edisi Ke-3 Tahun 2022



PANDUAN PENANGANAN INFERTILITAS PRIA

Edisi Ke-3

Editor

Widi Atmoko
M. Ayodhia Soebadi
Gede Wirya Kusuma Duarsa

Penyusun

Akhmad Mustafa
Akmal Taher
Bambang S. Noegroho
Basuki Bambang Purnomo
Bob Bachsinar
Doddy M. Soebadi
Etriyel Myh
Fikri Rizaldi
Medianto
Nur Rasyid
Ponco Birowo
Ricky Adriansjah
Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro
Syah Mirsya Warli



PENERBIT IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA (IAUI)

2022

Panduan Penanganan Infertilitas Pria

Edisi Ketiga, 2022

Penulis

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)
Indonesian Society of Andrological Urology (InaSAU)

ISBN

978-623-95636-6-0

Editor

dr. Widi Atmoko, SpU(K)
dr. M. Ayodhia Soebadi SpU(K), PhD
Dr. dr. Gede Wiryana Kusuma Duarsa, SpU(K), M.Kes

Tata Letak dan Desain Sampul

dr. Missy Savira

Penerbit

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

Redaksi dan Distributor

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)
The Mansion at Duku Golf Kemayoran
Blok Bougenville – Tower Fontana, Zona 2 Lt. 51 Unit E2
Jl. Trembesi blok D Bandarbaru
Jakarta Utara - 14410

Dokumen ini hanya memberikan pedoman dan tidak menetapkan aturan atau tidak menentukan standar hukum perawatan penderita. Pedoman ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsensus tentang pandangan mereka terhadap rekomendasi penatalaksanaan infertilitas pria yang diterima saat ini. Klinisi yang akan menggunakan pedoman ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

Hak Cipta (*Disclaimer*) Dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

Daftar Kontributor

Ketua Tim Penyusun

Dr. dr. Gede Wiryana Kusuma Duarsa,
SpU(K), MKes
Staf Pengajar
Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana,
RSUP Sanglah, Bali

Anggota Tim Penyusun

Prof. Dr. dr. Doddy M. Soebadi, SpB
SpU(K)
Staf Pengajar Departemen/SMF Urologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. dr. med. Akmal Taher, SpU(K)
Staf Pengajar KSM Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Ponco Birowo, SpU(K), PhD
Staf Pengajar KSM Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Basuki Bambang Purnomo,
SpU(K)
Staf Pengajar Departemen Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Dr. dr. Nur Rasyid, SpU(K)
Staf Pengajar KSM Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Bambang S Noegroho, SpB,
SpU(K)
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi SMF
Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Padjajaran,
RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

Dr. dr. Syah Mirsya Warli, SpU(K)
Staf Pengajar Divisi Urologi
Departemen Ilmu Bedah
FK USU-RSUP H. Adam Malik, Medan

dr. Bob Bachsinar, SpU
Staf Medik Klinik Bayi Tabung Halim
Fertility Center, RSIA Stella Maris, Medan

dr. Ricky Adriansjah, SpU(K)
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi SMF
Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Padjajaran
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Dr. dr. Etriyel Myh, SpU(K)
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi SMF
Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas,
RSUP Dr. M. Djamil, Padang

dr. M. Ayodhia Soebadi, SpU(K), PhD
Staf Pengajar Departemen/SMF Urologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. Fikri Rizaldi, SpU(K)
Staf Pengajar Departemen/SMF Urologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. Sakti Ronggowardhana
Brodjonegoro, SpU(K)
Staf Pengajar Divisi/KSM Urologi
Departemen Ilmu Bedah Fakultas
Kedokteran, Kesehatan Masyarakat
dan Keperawatan Universitas
Gajah Mada,
RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

dr. Widi Atmoko, SpU(K)
Staf Pengajar KSM Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Medianto, SpU
Staf Pengajar Departemen Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD Syaiful Anwar, Malang

dr. Akhmad Mustafa, SpU
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi SMF Ilmu
Bedah Fakultas Kedokteran Universitas
Padjajaran
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Asisten Tim Penyusun

dr. Missy Savira

KATA SAMBUTAN KETUA PP IAUI

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, akhirnya tim penyusun panduan infertilitas pria edisi ketiga tahun 2022 telah menyelesaikan tugasnya dengan sangat baik. Saya mewakili pengurus pusat Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia (IAUI) mengucapkan terima kasih kepada tim penyusun yang diketuai oleh Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, SpU(K), MKes dan beranggotakan ahli urologi dari berbagai pusat pendidikan dan daerah di Indonesia, antara lain Jakarta, Bandung, Yogyakarta, Surabaya, Malang, Medan, dan Padang yang telah bekerja keras sejak 3 bulan yang lalu.

Buku panduan penanganan infertilitas pria ini merupakan salah satu usaha IAUI dan InaSAU (*Indonesian Society of Andrological Urology*) untuk dapat senantiasa memberikan informasi mengenai pendekatan diagnosis dan penanganan terkini dalam bidang andrologi-urologi. Selain itu, panduan ini diharapkan dapat membantu dalam praktik sehari-hari meskipun tetap harus disesuaikan dengan sarana-prasarana serta kondisi setempat.

Buku ini merupakan edisi ketiga dari buku panduan penanganan infertilitas pria IAUI dan telah disesuaikan dengan pedoman internasional, penelitian terbaru, dan literatur lain yang terpercaya. Semoga buku ini dapat bermanfaat dalam proses pelayanan pasien infertilitas pria di Indonesia.

Februari 2022
Dr. dr. Besut Daryanto, SpB, SpU(K)
Ketua PP IAUI

KATA PENGANTAR KETUA TIM PENYUSUN

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Tuhan YME atas berkat dan rahmat-Nya, akhirnya Tim Penyusun dapat menyelesaikan Buku Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria 2022. Buku Panduan ini merupakan revisi dari panduan edisi kedua tahun 2015 dan ditambahkan literatur sesuai bukti ilmiah terbaru, termasuk Bab mengenai Teknologi Reproduksi Berbantu.

Berdasarkan data WHO tahun 2020, 50-80 juta pasangan di dunia mengalami infertilitas, dan sebagian diantaranya disebabkan oleh faktor pria. Seiring dengan perkembangan penelitian di bidang kesehatan, penatalaksanaan infertilitas pria juga ikut mengalami perkembangan pesat. Buku Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria ini adalah bentuk pengembangan ilmu pengetahuan Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) dan secara khusus *Indonesian Society of Andrological Urology* (InSAU) dalam hal infertilitas pria.

Panduan ini diharapkan dapat menjadi pedoman dan rekomendasi dalam merasionalisasi diagnosis, pengobatan, dan pemantauan penyakit secara berkala. Tidak hanya untuk dokter spesialis urologi, panduan ini juga dapat digunakan oleh dokter umum, dokter spesialis lain, peserta pendidikan kedokteran, dan seluruh tenaga kesehatan terkait di Indonesia. Meski demikian, perlu diingat bahwa seluruh keputusan klinis harus diselaraskan dengan kemampuan dan kondisi baik pasien maupun fasilitas kesehatan masing-masing.

Kami dalam kesempatan ini juga berterima kasih kepada seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam pembuatan buku, tim penyusun buku, dan terkhusus untuk dr. Widi Atmoko SpU(K) dan dr. M. Ayodhia Soebadi, SpU(K), PhD selaku editor buku. Terima kasih juga kepada Pengurus Pusat IAUI dan seluruh anggota InSAU yang telah memberikan kepercayaan serta fasilitas dalam penyusunan buku panduan ini.

Sebagai penutup, kami memohon maaf apabila masih ada kekurangan dalam pembuatan panduan. Semoga Panduan ini dapat digunakan dengan sebaik-baiknya.

Februari 2022
Dr. dr. Gede Wiryana Kusuma Duarsa, SpU(K), MKes
Ketua Tim Penyusun

DAFTAR ISI

Daftar Kontributor	iii
Kata Sambutan Ketua PP IAUI	v
Kata Pengantar Ketua Tim Penyusun	vi
Daftar Isi.....	vii
Bab I. Pendahuluan.....	1
<i>Akmal Taher, Ponco Birowo, Nur Rasyid, Widi Atmoko</i>	
Bab II. Pemeriksaan Diagnostik.....	8
<i>Akmal Taher, Ponco Birowo, Nur Rasyid, Syah Mirsya Warli, Widi Atmoko</i>	
Bab III. Kriptorkismus (Undescensus Testis).....	34
<i>Gede Wirya Kusuma Duarsa, Basuki Bambang P., Sakti R. Brodjonegoro</i>	
Bab IV. Keganasan Sel Germinal dan Mikrokalsifikasi.....	46
<i>Bambang S Noegroho, Ricky Adriansjah, Akhmad Mustafa</i>	
Bab V. Varikokel.....	55
<i>Gede Wirya Kusuma Duarsa, Sakti R. Brodjonegoro, Medianto</i>	
Bab VI. Infeksi Kelenjar Aksesoris Pria.....	68
<i>Bambang S Noegroho, Ricky Adriansjah, Akhmad Mustafa</i>	
Bab VII. Infertilitas Pria Idiopatik.....	81
<i>Doddy M Soebadi, M Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi</i>	
Bab VIII. Terapi Hormonal.....	90
<i>Doddy M Soebadi, M Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi</i>	
Bab IX. Azoospermia Obstruktif.....	112
<i>Doddy M Soebadi, M Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi</i>	
Bab X. Azoospermia Non-Obstruktif.....	126
<i>Akmal Taher, Ponco Birowo, Nur Rasyid, Widi Atmoko</i>	

Bab XI. Teknologi Reproduksi Berbantu.....	144
<i>Ricky Adriansjah, Bob Bachsinar, Medianto, Ponco Birowo</i>	
Bab XII. Gangguan Ejakulasi.....	157
<i>Syah Mirsya Warli, Widi Atmoko</i>	
Bab XIII. Kontrasepsi Pria.....	175
<i>Widi Atmoko, Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro</i>	
Bab XIV. Kriopreservasi Semen.....	191
<i>Bambang S Noegroho, Ricky Adriansjah, Etriyel Myh</i>	

BAB I

PENDAHULUAN

Akmal Taher, Nur Rasyid, Ponco Birowo, Widi Atmoko

Berdasarkan data WHO tahun 2020, 50-80 juta pasangan di dunia mengalami infertilitas, dan sebagian diantaranya disebabkan oleh faktor pria. Seiring dengan perkembangan penelitian di bidang kesehatan, penatalaksanaan infertilitas pria juga ikut mengalami perkembangan pesat. Buku Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria ini adalah bentuk pengembangan ilmu pengetahuan Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) dan secara khusus *Indonesian Society of Andrological Urology* (InaSAU) dengan mengadaptasi dari beberapa pedoman urologi di Negara lain.

Panduan ini diharapkan dapat menjadi pedoman dan rekomendasi dalam merasionalisasi diagnosis, pengobatan, dan pemantauan penyakit secara berkala. Tidak hanya untuk dokter spesialis urologi, panduan ini juga dapat digunakan oleh dokter umum, dokter spesialis lain, peserta pendidikan kedokteran, dan seluruh tenaga kesehatan terkait di Indonesia. Meski demikian, seluruh keputusan klinis harus diselaraskan dengan kemampuan dan kondisi baik pasien maupun fasilitas kesehatan masing-masing.

1.1 Penilaian Acuan

Panduan diagnosis dan tatalaksana infertilitas pria dibuat berdasarkan *Clinical Practice Guidelines* (CPG), yaitu dengan mengadaptasi *Guidelines EAU (European Association of Urology) on Sexual and Reproductive Health* tahun 2021, *Guidelines EAU on Male Infertility* tahun 2019, dan *Guideline AUA (American Urological Association) on Diagnosis and Treatment of Infertility in Men* tahun 2020. Guideline tersebut sebelumnya telah melalui penilaian berdasarkan instrumen *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) untuk menilai kualitasnya.¹

Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria dibuat berdasarkan konsensus para ahli andrologi-urologi mengenai penanganan infertilitas pria yang diterima saat ini dan disusun berdasarkan bukti ilmiah. Dokter dan tenaga kesehatan lain yang berkenan menggunakan panduan ini diharapkan untuk senantiasa memperhatikan penilaian klinis masing-masing pasien karena panduan ini bukan merupakan standar hukum perawatan pasien.

Berdasarkan *appraisal* menggunakan *AGREE II Tools* didapatkan total nilai *Guideline EAU on Sexual and Reproductive Health* tahun 2021, *Guideline EAU on Male Infertility* tahun 2019, dan adalah sebesar 157, 155, dan 155 secara berturut-turut dari nilai maksimal 162 dan nilai minimal 23.

Appraisal menggunakan instrumen *GLIA v2.0 (Guideline Implementability Appraisal)* juga dilakukan dan didapatkan hasil yang sangat baik pada seluruh aspek penilaian.² Berdasarkan hasil *appraisal* tersebut *Guidelines EAU* dan *AUA* dapat dijadikan sumber penyusunan Panduan Tatalaksana Infertilitas Pria *IAUI*. Selain *CPG*, penyusunan Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria juga dibuat berdasarkan tinjauan sistematis, penelitian primer atau original, serta bukti ilmiah lain dengan mencantumkan sumber sitasi.

1.2 Tingkat Rekomendasi

Berbeda dengan Panduan sebelumnya, tingkat rekomendasi tidak lagi dituliskan menggunakan urutan huruf “A”, “B”, dan “C” melainkan dalam tingkatan “kuat”, “lemah”, berdasarkan informasi yang ditemukan dalam bukti ilmiah yang ada (Tabel 1). Kekuatan setiap rekomendasi ditentukan berdasarkan efikasi, efek samping, kualitas bukti, strategi alternatif, serta nilai dan preferensi pasien.^{3,4}

Tabel 1. *Grade of recommendation (GR)*³

Kuat	Berdasarkan studi klinis dengan kualitas yang baik menunjukkan efek yang diinginkan jauh lebih tinggi dibanding yang tidak diinginkan.
Lemah	Efek masih belum diketahui secara pasti baik karena kualitas studi yang masih rendah atau adanya keseimbangan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan.

Panduan ini akan ditinjau dan diperbaharui kembali selambat-lambatnya dalam 3 (tiga) tahun setelah disahkan atau dapat lebih cepat sesuai kebutuhan.

1.3 Definisi

Infertilitas merupakan kondisi multifaktorial sehingga membutuhkan penanganan secara multidisiplin. Per definisi, infertilitas adalah ketidakmampuan pasangan yang aktif secara seksual tanpa kontrasepsi untuk mendapatkan kehamilan dalam satu tahun (*World Health Organization [WHO]*).⁵ Infertilitas primer merujuk pada pasangan yang belum pernah memiliki anak dan tidak dapat hamil

setelah setidaknya 12 bulan berturut-turut melakukan hubungan seksual tanpa menggunakan metode kontrasepsi apapun. Di sisi lain, infertilitas sekunder adalah pasangan infertil yang pernah hamil setidaknya satu kali sebelumnya baik dengan pasangan yang sama atau berbeda. Infertilitas tidak sama dengan keguguran berulang (keguguran pada 2 atau lebih kehamilan).^{6,7}

1.4 Epidemiologi dan Etiologi

Sekitar 10-15% pasangan tidak dapat mencapai kehamilan dalam 1 tahun dan mencari pengobatan untuk menangani infertilitas. Satu dari delapan pasangan menemui masalah ini ketika berusaha mengandung anak pertama dan satu dari enam ketika berusaha mengandung anak berikutnya.⁸ Infertilitas mempengaruhi baik pria maupun wanita. Pada 50% pasangan yang tidak memiliki anak, faktor infertilitas pria ditemukan bersama dengan kelainan pemeriksaan cairan semen.⁵ Karena alasan ini, semua pasien pria dari pasangan yang infertil harus menjalani evaluasi medis oleh dokter yang terlatih dalam bidang reproduksi pria.

Fertilitas pada pria dapat menurun sebagai akibat dari:⁵

1. Kelainan urogenital kongenital atau didapat
2. Paparan radioterapi atau kemoterapi yang bersifat gonadotoksik
3. Keganasan
4. Infeksi saluran urogenital
5. Suhu skrotum yang meningkat (contohnya akibat dari varikokel)
6. Kelainan endokrin
7. Kelainan genetik
8. Faktor imunologi

Pada 30-40% kasus, tidak ditemukan faktor penyebab dari pria yang dapat menjelaskan terjadinya kelainan pada parameter sperma dan kondisi ini disebut sebagai infertilitas pria idiopatik. Pria ini tidak memiliki riwayat penyakit yang mempengaruhi fertilitas, tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium endokrin, genetik, dan biokimia. Infertilitas pria idiopatik dianggap terjadi akibat beberapa faktor, seperti gangguan endokrin akibat polusi lingkungan, *reactive oxygen species (ROS)*, atau gangguan genetik dan epigenetik.⁹ Usia paternal lanjut juga mulai menunjukkan sebagai faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi infertilitas akibat faktor pria.¹⁰

Selain itu, terdapat istilah infertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan (*unexplained male infertility*), yaitu infertilitas dengan penyebab yang tidak diketahui serta didapatkan hasil normal pada pemeriksaan analisis sperma dan pasangan. Kondisi ini terjadi pada 20-30% pasangan.¹¹ Tabel 2 memperlihatkan faktor utama yang berhubungan dengan infertilitas pria.¹²

Studi yang dilakukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo menunjukkan varikokel merupakan faktor penyebab infertilitas pria terbanyak, yaitu sebesar 48,5%. Persentase ini lebih besar dibandingkan studi lain dan mungkin disebabkan oleh kebanyakan pasien pada studi ini merupakan pasien yang dirujuk ke RSCM untuk dioperasi (akibat varikokel atau penyakit obstruksi lainnya). Tabel 3 memperlihatkan etiologi infertilitas pada pria di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.¹³

Tabel 2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan infertilitas pria⁷

Diagnosis	Seluruh pasien (n = 12.945)	Azoospermia (n = 1.446)
Total	100%	11.2%
Infertilitas dengan penyebab yang diketahui	42,6%	42,6%
Maladesensus testis	8,4	17,2
Varikokel	14,8	10,9
Autoantibodi sperma	3,9	-
Tumor testis	1,2	2,8
Lain-lain	5,0	1,2
Infertilitas idiopatik	30,0	13,3
Hipogonadism	10,1	16,4
Sindrom Klinefelter (47, XXY)	2,6	13,7
XX Male	0,1	0,6
Hipogonadisme primer tanpa penyebab yang diketahui	2,3	0,8
Hipogonadisme sekunder (hipogonadotropik)	1,6	1,9
Sindrom Kallmann	0,3	0,5
Hipogonadisme hipogonadotropik idiopatik	0,4	0,4

Residu pasca pembedahan hipofisis	<0,1	0,3
Lain-lain	0,8	0,8
Hipogonadism <i>late-onset</i> (LOH)	2,2	-
Keterlambatan pubertas	1,4	-
Penyakit sistemik	2,2	0,5
Kriopreservasi karena keganasan	7,8	12,5
Tumor testis	5,0	4,3
Limfoma	1,5	4,6
Leukemia	0,7	2,2
Sarkoma	0,6	0,9
Gangguan ereksi/ejakulasi	2,4	-
Obstruksi	2,2	10,3
Vasektomi	0,9	5,3
CBAVD (<i>congenital bilateral absence of the vas deferens</i>)	0,5	3,1
Lain-lain	0,8	1,9

Tabel 3. Etiologi infertilitas pada pria di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo¹⁴

Etiologi	Jumlah	Persentase
Total	237	100%
Varikokel	115	48,5 %
Idiopatik	66	27,8%
Faktor yang didapatkan	34	14,5%
Azoospermia obstruktif	19	8%
Abnormalitas kongenital	15	6,3%

1.5 Faktor Prognostik

Faktor prognostik pada infertilitas pria antara lain:¹⁴

- Durasi infertilitas
- Infertilitas primer atau sekunder
- Hasil dari analisis semen
- Usia dan status fertilitas dari partner wanita

Tingkat kehamilan kumulatif pada pasangan infertil pada *follow-up* 2 tahun dan oligozoospermia sebagai penyebab primer infertilitas adalah 27%.¹⁵ Usia wanita merupakan variabel tunggal yang penting dalam mempengaruhi keberhasilan

dalam reproduksi yang dibantu.¹⁶ Dibandingkan dengan wanita usia 25 tahun, potensi fertilitas menurun menjadi 50% pada usia 35 tahun, menurun menjadi 25% pada usia 38 tahun, dan <5% pada usia lebih dari 40 tahun.¹⁶

1.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Periksa pasangan pria dan wanita secara simultan untuk mengkategorikan penyebab infertilitas.	Kuat
Pemeriksaan terhadap infertilitas harus dilakukan setelah 6 bulan percobaan konsepsi apabila pasangan wanita berusia > 35 tahun.	Lemah
Periksa adanya kelainan urogenital pada setiap pria dengan gangguan fertilitas, termasuk bila hasil pemeriksaan semen abnormal.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):E839-42.
2. Shiffman RN, Dixon J, Brandt C, Essaihi A, et al. The GuideLine Implementability Appraisal (GLIA): development of an instrument to identify obstacles to guideline implementation. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2005 Jul 27;5:23.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R et al; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924-6.
4. EAU. EAU Handbook for Guidelines Development. Arnhem; EAU: 2017
5. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393-406.
7. Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2):004.
8. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990 Dec;54(6):978-83.
9. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019;37:296.
10. Brandt JS, Cruz Ithier MA, Rosen T, Ashkinadze E. Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature. *Prenat Diagn*. 2019;39:81.
11. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Arnhem: EAU;2021.
12. Andrology, In: Nieschlag E, Behre HM and Nieschlag S (eds). Male reproductive health and dysfunction, in *Male reproductive health and dysfunction*. Springer Verlag: Berlin; 2010.
13. Seno DH, Birowo P, Rasyid N, Taher A. Etiologies of Male Infertility in Dr. Cipto Mangunkusumo. *Indones J Obstet Gynecol* 2011; 35-3: 130-4
14. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. Arnhem: EAU;2015.
15. Snick HK, Snick TS, Evers JL, et al. The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. *Hum Reprod*. 1997 Jul;12(7):1582-8.
16. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*. 2006;51(3):157-63.

BAB II PEMERIKSAAN DIAGNOSTIK

Akmal Taher, Nur Rasyid, Ponco Birowo, Syah Mirsya Warli, Widi Atmoko

Tujuan pemeriksaan pasangan pria secara menyeluruh adalah untuk mengidentifikasi beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi kesehatan maupun tatalaksana pasien untuk mendapatkan keturunan. Tujuan spesifik dari pemeriksaan pada pasangan laki-laki infertil adalah untuk menemukan beberapa kondisi terkait kemampuan pria mendapatkan keturunan yaitu kondisi yang masih dapat diperbaiki, kondisi yang mengharuskan adanya bantuan dari teknologi reproduksi berbantu, kondisi yang tidak dapat diperbaiki sama sekali sehingga kemungkinan yang dapat dipilih adalah adopsi atau inseminasi donor, hingga kondisi yang dapat mengancam jiwa atau kesehatan.¹

Evaluasi terhadap pasangan pria harus selalu dilakukan dan meliputi: anamnesis riwayat medis dan reproduksi; pemeriksaan fisik; analisis semen – yang merujuk pada nilai referensi WHO untuk semen, serta pemeriksaan hormon.² Pemeriksaan lain (misal analisis genetik dan pencitraan) dapat diperlukan bergantung pada gambaran klinis dan hasil analisis semen.³

2.1 Riwayat Medis / Reproduksi dan Pemeriksaan Fisik

2.1.1 Riwayat Medis dan Reproduksi

Riwayat medis harus mengevaluasi semua faktor risiko dan pola perilaku yang dapat mempengaruhi kesuburan pasangan pria, seperti gaya hidup, riwayat keluarga (termasuk kanker testis), kondisi komorbid (termasuk penyakit sistemik misal hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, sindrom metabolik, kanker, dll), infeksi saluran kemih dan kelamin (termasuk infeksi menular seksual), riwayat pembedahan testis sebelumnya dan mengeksklusi semua hal yang berpotensi bersifat gonadotoksik.⁴ Pola makan dan kebiasaan merokok dapat mempengaruhi kesuburan pria meskipun bukti yang tersedia saat ini masih memiliki kualitas yang rendah.¹

Temuan umum pada pria dengan infertilitas meliputi²:

- Kriptorkismus (unilateral atau bilateral)
- Torsio testis dan trauma
- Infeksi saluran kemih dan genital
- Paparan dengan toksin lingkungan

- Penggunaan obat-obatan yang bersifat gonadotoksik (obat steroid anabolik, agen kemoterapi, dll)
- Paparan dengan radiasi atau agen sitotoksik

Hampir lebih dari 50% kasus, penyebab infertilitas pria disebabkan oleh hal-hal yang memiliki dampak kesehatan hingga diluar masalah kesuburan. Sangat penting bagi setiap klinisi untuk dapat memahami etiologi penyebab infertilitas pria dan mampu memberikan konseling yang tepat terhadap kondisi yang dialami pasien atau melakukan rujukan bilamana diperlukan.¹

2.1.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik yang terfokus wajib dilakukan untuk mengevaluasi setiap pria infertil, termasuk pemeriksaan karakteristik seksual sekunder. Ukuran, tekstur, dan konsistensi testis harus dievaluasi. Pada praktek sehari-hari, volume testis dinilai dengan orkidometer Prader. Orkidometer dapat menghasilkan nilai volume testis lebih tinggi (*overestimate*) dibandingkan dengan pemeriksaan ultrasonografi. Tidak ada nilai rujukan yang seragam terkait volume testis yang diperiksa dengan orkidometer Prader akibat perbedaan dalam populasi yang dipelajari (misal area geografis, gizi, etnis, dan faktor lingkungan). Rerata volume testis yang diperiksa dengan orkidometer Prader yang dilaporkan di populasi umum di Eropa adalah $20,0 \pm 5,0$ mL, sedangkan pada pasien infertil adalah $18,0 \pm 5,0$ mL.⁵

Ada tidaknya vas deferens, pembengkakan pada epididimis, dan varikokel juga harus ditentukan dari pemeriksaan fisik. Selain itu, abnormalitas testis, epididimis, dan vas deferens pada saat palpasi juga harus selalu dinilai. Perubahan fisik lain, seperti kelainan penis (misal fimosis, frenulum pendek, nodul fibrotik, epispadia, hipospadia, dll), kelainan distribusi rambut tubuh dan ginekomastia juga harus dievaluasi.⁵

Temuan umum dari pemeriksaan fisik pada pasien dengan karakteristik yang mengindikasikan defisiensi testikular meliputi:³

- Karakteristik seksual sekunder abnormal
- Volume dan atau konsistensi testis abnormal
- Massa testis (berpotensi mengindikasikan kanker)
- Tidak adanya testis (unilateral maupun bilateral)
- Ginekomastia
- Varikokel

2.2 Analisis Semen

Pemeriksaan analisis semen memiliki nilai yang sama pentingnya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik pada semua pasien. Meski demikian, analisis sperma tidak sepenuhnya dapat secara presisi membedakan pria fertil dan infertil⁶. Selain itu, harus dipastikan bahwa setiap pemeriksaan laboratorium terstandarisasi berdasarkan nilai rujukan. Analisis semen telah distandarisasi oleh WHO dan sudah dipublikasikan pada WHO *Laboratory Manual for the examination and processing of human semen* (edisi ke-6).⁷

Kelainan pada satu atau lebih parameter sperma seperti azoospermia, teratozoospermia, nekrozoospermia, atau astenozoospermia dapat mempengaruhi kemampuan pria dalam mendapatkan keturunan secara alami. Parameter lainnya (selain konsentrasi, morfologi, motilitas) tidak ada yang merupakan prediktor kuat terhadap tingkat fertilitas pria. *Odd ratio* (OR) terhadap infertilitas meningkat sesuai dengan jumlah parameter sperma yang abnormal.⁸

Meski demikian, pemeriksaan yang lebih kompleks dari analisis semen mungkin diperlukan, terutama pada pria dari pasangan dengan keguguran berulang baik dari kehamilan secara alami maupun dengan teknologi reproduksi berbantu (TRB) atau *assisted reproductive technology* (ART) dan pria dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan.^{9,10}

Tabel 4. Batas bawah (persentil 5) pada pemeriksaan analisis semen^{7,11}

Parameter	Batas bawah (persentil 5)	
	Berdasarkan Buku Manual WHO edisi ke-5 Tahun 2010 ¹¹	Berdasarkan Buku Manual WHO edisi ke-6 Tahun 2021 ⁷
Volume semen (mL)	1,5 (1,4-1,7)	1,4 (1,3-1,5)
Jumlah sperma total (10^6 per ejakulat)	39 (33-46)	39 (35-40)
Konsentrasi sperma (10^6 per mL)	15 (12-16)	16 (15-18)
Motilitas total (PR+NP, %)	40 (38-42)	42 (40-43)
Motilitas progresif (PR, %)	32 (31-34)	30 (29-31)
Motilitas non-progresif (NP, %)	1(1-1)	1 (1-1)
Vitalitas (spermatozoa yang hidup, %)	58 (55-63)	54 (50-56)
Morfologi sperma (bentuk normal, %)	4 (3,0-4,0)	4 (3,9-4,0)

Konsensus lainnya		
pH	> 7,2	>7,2
Leukosit peroksidase positif (10^6 per mL)	< 1,0	<1,0
Pemeriksaan antibodi pada spermatozoa		
Tes MAR (<i>Mixed antiglobulin reaction</i> - spermatozoa motil dengan dengan partikel ikatan, %)	< 50	Tidak terdapat nilai rujukan yang berbasis bukti. Setiap laboratorium harus menentukan nilai rujukan normalnya.
Tes <i>immunobead</i> (spermatozoa motil dengan <i>bound beads</i> , %)	< 50	Tidak terdapat nilai rujukan yang berbasis bukti.
Fungsi kelenjar aksesoris		
Zinc seminal (μmol /ejakulat)	> 2,4	>2,4
Fruktosa seminal (μmol /ejakulat)	> 13	>13
Glukosidase netral seminal (μmol /ejakulat)	> 20	>20

MAR = *Mixed antiglobulin reaction*; PR = *progressive*; NP = *non-progressive*

2.2.1 Frekuensi Analisis Semen

Jika hasil pemeriksaan analisis semen didapatkan normal sesuai dengan kriteria WHO, satu kali pemeriksaan sudah mencukupi. Jika hasil analisis semen menunjukkan kelainan pada sekurang-kurangnya 2 kali pemeriksaan secara berturut-turut, diperlukan pemeriksaan andrologi lanjutan.³ Hal ini disebabkan karena hasil analisis sperma dapat bervariasi antar ejakulat.¹ Sampel semen yang diperiksa diambil setelah tidak melakukan senggama (abstinensia) selama 2 - 7 hari dengan jarak antar pemeriksaan berkisar antara 7 hari – 1 bulan.^{1,7,12} Jarak antar pemeriksaan dapat disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien.

Hasil analisis semen yang abnormal dapat berupa:^{2,13}

- Oligozoospermia : <15 juta spermatozoa/mL
- Oligozoospermia berat : <5 juta spermatozoa/ml
- Oligozoospermia ekstrim : <1 juta spermatozoa/ml
- Astenozoospermia : <32% spermatozoa motil progresif
- Teratozoospermia : <4% bentuk yang normal
- Kriptoospermia : <100.000 spermatozoa/ml (sperma tidak didapatkan pada sediaan basah namun ditemukan setelah dilakukan sentrifugasi)

Tidak ada parameter sperma satuan (misal konsentrasi, morfologi, atau motilitas) yang dapat menjadi penentu diagnosis infertilitas pada pria. Beberapa kelainan ini sering ditemukan bersamaan, salah satunya sindrom oligo-asteno-teratozoospermia (OAT). Sama seperti azoospermia, pada kasus oligozoospermia berat (<5 juta spermatozoa/mL) juga terjadi peningkatan insidensi obstruksi saluran genital pria dan kelainan genetik.^{3,14} Pada kasus-kasus tersebut, penilaian yang lebih komprehensif terkait profil hormon dapat bermanfaat dalam menentukan diagnosis banding yang lebih akurat.³

Pada azoospermia, analisis semen dapat menunjukkan volume ejakulat normal namun ditemukan azoospermia setelah sentrifugasi. Metode yang direkomendasikan adalah sentrifugasi semen pada 3000 g selama 15 menit dan pemeriksaan mikroskop menyeluruh melalui fase kontras optik pada pembesaran 200x pada pelet. Semua sampel dapat diwarnai dan dilakukan pemeriksaan ulang secara mikroskopis.⁷ Hal ini untuk memastikan bahwa sperma dalam jumlah kecil dapat terdeteksi dan berpotensi digunakan untuk injeksi sperma intrasitoplasmik (*intracytoplasmic sperm injection/ICSI*) dan meniadakan kebutuhan terhadap intervensi pembedahan.⁷

2.3 Pengukuran Indeks Fragmentasi DNA (DFI) Sperma

Analisis semen merupakan pemeriksaan deskriptif dan terkadang tidak dapat membedakan antara sperma pada pria fertil dan infertil. Kerusakan DNA sperma dapat terjadi pada pria dengan infertilitas. Selain itu, peningkatan kadar fragmentasi DNA sperma diketahui mengurangi kemungkinan terjadinya konsepsi secara alami. Meskipun belum terdapat studi yang menilai secara langsung dampak kerusakan DNA terhadap tatalaksana pasangan infertil, kerusakan DNA sperma lebih umum dijumpai pada pria infertil dan diketahui berperan besar dalam

luan yang buruk pasca TRB, termasuk gangguan perkembangan embrio, keguguran dan kecacatan pada janin.¹⁵ Kerusakan DNA sperma dapat meningkat dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk ketidakseimbangan hormon, varikokel, infeksi kronik dan faktor gaya hidup (misal merokok).¹⁶

Sampai saat ini, tidak ada studi prospektif yang secara langsung mengevaluasi dampak pemeriksaan fragmentasi DNA dengan tatalaksana klinis pasangan infertil (contoh, perbandingan luaran fertilitas pada pasien yang dilakukan pemeriksaan fragmentasi DNA dan yang tidak). Oleh sebab itu, pemeriksaan ini tidak disarankan untuk dilakukan secara rutin sebagai pemeriksaan awal. Meski demikian, fragmentasi DNA yang disebabkan oleh infeksi atau penggunaan obat-obatan dapat membaik setelah penyebab ditangani. Pemeriksaan ini diindikasikan pada pasangan yang mengalami keguguran berulang.

Terdapat sejumlah pemeriksaan yang dapat mengukur kerusakan DNA sperma.¹⁷ Dari berbagai pemeriksaan yang tersedia, pemeriksaan *terminal deoxynucleotidyl transferase mediated deoxyridine triphosphate nick end labeling* (TUNEL) dan *the alkaline comet test* (COMET) merupakan pemeriksaan-pemeriksaan yang mengukur kerusakan DNA secara langsung. Sebaliknya, *sperm chromatin structure assay* (SCSA) dan *sperm chromatic dispersion test* (SCD) menilai fragmentasi DNA secara tidak langsung. SCSA merupakan pemeriksaan yang paling banyak dipelajari dan merupakan salah satu teknik yang paling sering digunakan untuk mendeteksi kerusakan DNA.¹⁷ Pada SCSA, jumlah sel dengan kerusakan DNA diindikasikan oleh *DNA fragmentation index* (DFI, %), sedangkan proporsi sperma imatur dengan defek pada transisi histon-ke-protamin diindikasikan oleh *stainability* DNA yang tinggi.^{18,19} Nilai DFI sebesar 30% atau lebih berdasarkan SCSA berhubungan dengan berkurangnya laju kehamilan melalui konsepsi alami ataupun inseminasi intrauterin (IUI).²⁰ Selain itu, nilai DFI >50% pada SCSA berhubungan dengan luaran yang buruk dalam tatalaksana fertilisasi in vitro (IVF). Akhir-akhir ini, rerata skor COMET dan skor untuk proporsi sperma dengan kerusakan DNA yang tinggi atau rendah ditunjukkan menjadi nilai dalam mendiagnosis infertilitas pria dan memberikan informasi tambahan untuk memprediksi bayi lahir hidup baik pada IVF maupun ICSI.¹⁶

2.4 Pemeriksaan Hormon

Pada pria dengan defisiensi testikular, umumnya terjadi kondisi hipergonadotropik hipogonadisme atau hipogonadisme primer, disertai kadar FSH dan LH yang tinggi, dengan atau tanpa kadar testosteron yang rendah. Secara

umum, kadar FSH berkorelasi secara negatif dengan jumlah spermatogonia. Ketika spermatogonia tidak ada atau berkurang secara signifikan, nilai FSH umumnya meningkat; ketika jumlah spermatogonia normal, namun terjadi terhentinya maturasi (*maturarion arrest*) pada fase spermatosit atau spermatid, nilai FSH umumnya berada dalam rentang normal.²¹ Meski demikian, pada pasien yang menjalani TESE (*testicular sperm extraction*), kadar FSH tidak akurat dalam memprediksi adanya spermatogenesis, karena pria dengan *maturarion arrest* pada histologi dapat memiliki FSH yang normal dan volume testis yang normal. Selain itu, pria dengan azoospermia non obstruktif (*non-obstructive azoospermia*/NOA) dan kadar FSH yang tinggi masih dapat mempertahankan area fokal spermatogenesis pada saat TESE atau *microdissection* TESE (mTESE).²¹

Pemeriksaan hormonal pada pria infertil dengan FSH dan testosteron tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan awal namun diindikasikan pada pria dengan oligospermia (<10 juta sperma/mL). Evaluasi lebih lanjut dengan LH diindikasikan bila kadar testosteron serum rendah (<300 ng/dL). Di sisi lain pemeriksaan prolaktin diindikasikan pada pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme atau penurunan libido.¹

2.5 Pemeriksaan Genetik

Setiap spesialis urologi yang bekerja di bidang andrologi harus memiliki pengetahuan yang memadai mengenai kelainan genetik dalam kasus infertilitas sehingga setiap pasangan yang mencari pengobatan mengenai fertilitas dapat memperoleh pilihan terapi yang sesuai. Sperma pada pria infertil dapat menunjukkan peningkatan aneuploidi, abnormalitas genetik lainnya dan kerusakan DNA. Skrining yang rutin dikerjakan saat ini masih terbatas pada skrining DNA yang berasal dari darah perifer. Di sisi lain, skrining kelainan kromosom pada spermatozoa (aneuploidi sperma) juga dapat dilakukan pada kasus-kasus tertentu seperti keguguran berulang.²²⁻²⁵

2.5.1 Kelainan Kromosom

Kelainan/abnormalitas kromosom dapat berupa kelainan jumlah (misalnya trisomi) atau kelainan struktur (misalnya inversi atau translokasi).²⁶ Pada survei dari 11 publikasi ilmiah yang menyertakan 9.766 pria infertil, insidensi terjadinya abnormalitas kromosom adalah 5,8%.²⁶ Kelainan itu berupa abnormalitas kromosom seks sebanyak 4,2% dan abnormalitas kromosom autosom sebanyak 1,5%. Sebagai perbandingan, insidens terjadinya abnormalitas kromosom yang

diperoleh dari 3 serial data yang menyertakan 94,465 bayi laki-laki yang baru lahir adalah sebanyak 0,38%, dimana sebanyak 131 (0,14%) menderita abnormalitas kromosom seks dan 232 (0,25%) menderita abnormalitas kromosom autosom.²⁵ Semakin parah defisiensi testikular, semakin sering abnormalitas kromosom terjadi. Pasien dengan konsentrasi sperma kurang dari 5 juta/ml menunjukkan insidensi abnormalitas struktur autosom 10 kali lipat lebih tinggi (4%) dibandingkan populasi secara umum.²⁷ Pria dengan NOA memiliki risiko tinggi terjadinya abnormalitas kromosom, terutama kromosom seks.²⁸

Berdasarkan kekerapan terjadinya aberasi kromosom pada pasien dengan berbagai tingkat konsentrasi sperma, analisis kariotipe diindikasikan pada setiap pria azoospermia dan oligospermia dengan konsentrasi sperma <10 juta/ml.²⁹ Kriteria pemilihan ini telah divalidasi secara eksternal, dengan temuan bahwa batas tersebut memiliki sensitivitas, spesifisitas, dan diskriminasi yang relatif rendah (yaitu 80%, 37%, dan 59%). Sebuah nomogram baru, dengan *cut-off* 2%, yang memungkinkan deteksi perubahan kariotipe yang lebih akurat telah dikembangkan.³⁰ Meski demikian, nilai klinis spermatozoa <10 juta/mL masih menjadi ambang yang valid hingga terdapat studi lebih lanjut yang mengevaluasi efektivitas biaya (*cost-effectiveness*) terhadap biaya kejadian yang tidak diharapkan akibat abnormalitas kromosom (misal keguguran dan anak dengan anomali kongenital).³¹ Studi mengajukan untuk membatasi pemeriksaan kariotipe hanya pada laki-laki dengan NOA untuk mencegah kejadian yang tidak diinginkan dalam kehamilan. Pada kasus terdapat riwayat keluarga dengan abortus berulang, malformasi atau retardasi mental, analisis kariotipe harus dilakukan tanpa memperhatikan tingkat konsentrasi sperma.⁸ Di sisi lain, pedoman AUA, menganjurkan laki-laki dengan oligospermia berat (<5 juta/ml), termasuk azoospermia non-obstruktif, disarankan untuk dievaluasi dengan pemeriksaan kariotipe dan mikrolelesi Y.¹

2.5.1.1 Abnormalitas Kromosom Sperma

Abnormalitas sperma dapat diperiksa dengan menggunakan teknik analisis *multicolour fluorescent in situ hybridisation* (*multicolour* FISH). Aneuploidi, terutama aneuploidi kromosom seks, berkaitan dengan kerusakan spermatogenesis berat dan translokasi. Analisis FISH spermatozoa hanya diindikasikan untuk kondisi andrologi spesifik, seperti mikrosefalus.³²

2.5.1.2 Abnormalitas Kromosom Seks (Sindrom Klinefelter dan Variasinya [47,XXY; 46,XY/47, mosaicism XXY])

Sindrom Klinefelter merupakan kelainan kromosom seks yang paling sering ditemukan.³³ Pria yang menderita sindrom Klinefelter memiliki testis yang kecil tanpa berisi sel-sel germinal. Fenotip kelainan ini bervariasi mulai dari pria dengan virilisasi normal hingga seseorang yang menunjukkan stigmata defisiensi androgen, yakni distribusi rambut menyerupai wanita, rambut tubuh yang sedikit serta kaki dan tangan panjang akibat keterlambatan penutupan lempeng epifisis.³⁴

Pada sebagian besar kasus, infertilitas dan berkurangnya volume testis merupakan satu-satunya gambaran klinis yang dapat terdeteksi. Fungsi sel Leydig juga umumnya terganggu pada pria dengan Sindrom Klinefelter, sehingga defisiensi testosteron lebih sering terlihat dibandingkan dengan populasi umum, meskipun jarang terlihat pada periode peri-pubertas.³⁵ Pada kondisi yang lebih jarang, tanda dan gejala hipogonadisme yang lebih menonjol dapat terlihat, bersamaan dengan abnormalitas kongenital termasuk masalah jantung dan ginjal.³⁶

Kandungan sel germinal dan produksi sperma dapat bervariasi pada pria dengan Klinefelter mosaik, 46,XY/47,XXY. Berdasarkan studi FISH, terdapat peningkatan kelainan kromosom seks dan peningkatan insiden aneuploidi autosom (disomi untuk kromosom 13, 18, dan 21).³⁷ Produksi sperma dengan kromosom 24 XY dilaporkan terjadi pada 0,9%-7,0% pasien dengan Klinefelter mosaik dan 1,36-25% pada pasien dengan kariotipe somatik.³⁸

2.5.1.3 Abnormalitas autosom

Abnormalitas kariotipe autosom yang paling sering ditemukan adalah translokasi Robertsonian, translokasi resiprokal, inversi parasentrik dan *marker chromosome*. Tujuan dilakukan deteksi anomali struktur kromosom ini berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya aneuploidi atau ketidakseimbangan komplemen kromosom pada fetus. Mirip dengan sindrom Klinefelter, analisis FISH sperma diperlukan untuk meningkatkan akurasi diagnosis. Meski demikian, uji genetik sulit dilakukan akibat keterbatasan laboratorium yang dapat melakukannya.³⁹

2.5.2 Defek Genetik

2.5.2.1 Gangguan Genetik terkait Kromosom X dan Fertilitas Pria

Setiap pria, hanya memiliki satu kromosom X. Gangguan terkait kromosom-X resesif, menunjukkan manifestasi pada pria. Kromosom ini dapat diturunkan pada anak perempuannya, namun tidak pada anak laki-lakinya.⁴⁰

2.5.2.1.1 Sindrom Kallmann

Sindrom ini disebabkan oleh mutasi pada gen Kalig-1 di kromosom X atau pada beberapa gen autosom lainnya.⁴¹ Pasien dengan sindrom ini memiliki gejala hipogonadotropik hipogonadisme dan anosmia. Kelainan lain yang dapat ditemukan antara lain asimetri wajah, celah langit mulut, buta warna, tuli, penurunan testis yang abnormal dan abnormalitas ginjal.⁴⁰

Karena spermatogenesis dapat dengan mudah dipengaruhi oleh terapi hormon, skrining genetik sebelum terapi tersebut sangat dianjurkan.⁴² Terapi dengan gonadotropin memberikan kesempatan terjadinya konsepsi alami pada sebagian besar kasus (bahkan pada keadaan konsentrasi sperma rendah).

2.5.2.1.2 Sindrom Insensitivitas Androgen Ringan

Gen AR terletak pada lengan panjang kromosom-X. Mutasi gen AR dapat menyebabkan insensitivitas androgen ringan hingga komplit.⁴³ Gambaran fenotip sindrom insensitivitas androgen komplit (*complete androgen insensitivity syndrome*/CAIS) adalah bentuk genitalia eksterna wanita dengan tidak adanya rambut pubis (sindrom Morris). Pada sindrom insensitivitas androgen sebagian, variasi fenotip terjadi, mulai dari dominasi fenotip wanita disertai *ambiguous genitalia* hingga dominasi fenotip pria disertai mikropenis, hipospadia perineal, dan kriptorkismus. Fenotip tersebut dikenal dengan sindrom Reifenstein. Bentuk resistensi androgen yang berat tidak berisiko untuk ditransmisikan karena pria dengan kondisi tersebut tidak dapat menghasilkan keturunan biologis. Pada pasien dengan AIS ringan, infertilitas dapat merupakan gejala utama atau penyerta. Gangguan pada reseptor androgen yang menyebabkan infertilitas tanpa disertai kelainan genital sangat jarang ditemukan.⁴³

2.5.2.1.3 Kelainan Kromosom-X Lainnya

Sejumlah besar gen dengan bentuk ekspresi spesifik terhadap testis maupun tidak, telah teridentifikasi pada kromosom-X dan terutama gen pre-miotik yang lebih terlihat pada kromosom-X dibandingkan kromosom autosom.^{44,45} Namun demikian, sampai saat ini, hanya sedikit gen yang terlacak pada populasi yang kecil dan tidak satupun memiliki peranan penting pada infertilitas pria.⁴⁶

2.5.1.3 Kromosom-Y dan Infertilitas Pria

2.5.2.2.1 Pendahuluan

Mikrodelesi kromosom-Y diistilahkan sebagai AZFa, AZFb, dan AZFc.⁴⁷ Delesi (sebagian ataupun komplit) satu atau lebih daerah AZF telah menjadi penyebab

tersering oligozoospermia berat dan azoospermia yang terkait kelainan genetik.⁴⁸⁹ Pada setiap regio AZF, terdapat beberapa gen kandidat spermatogenesis.⁴⁷ Delesi terjadi secara *en bloc* (menghapus lebih dari satu gen) sehingga sulit untuk membedakan fenotip dari gen AZFb tunggal atau fenotip dari delesi AZF. Delesi spesifik gen yang menghilangkan sebuah gen dilaporkan hanya terjadi pada regio AZFa dan berhubungan dengan gen USP9Y. Studi ini mengajukan USP9Y sebagai *fine tuner* dalam pembentukan sperma dan penyaringan spesifik terhadap gen ini belum disarankan.⁵⁰

Beberapa laboratorium komersial menggunakan jumlah primer set yang terbatas untuk mendeteksi mikrodelesi pada kromosom Y. Hal ini dapat mengakibatkan terlewatnya diagnosis mikrodelesi yang lebih kecil. Oleh sebab itu, klinisi harus menyadari kemungkinan hal tersebut dalam memberikan tatalaksana pasien yang akan dilakukan pembedahan testis.⁵¹

2.5.2.2.2 Implikasi Klinis Mikrodelesi Kromosom-Y

Implikasi klinis dari delesi Yq adalah sebagai berikut:³

- Delesi Yq tidak ditemukan pada pria normospermia sehingga membuktikan adanya hubungan sebab-akibat yang jelas antara delesi kromosom-Y dengan kegagalan spermatogenesis⁴⁵
- Delesi kromosom Y paling banyak ditemukan pada pria azoospermia (8-12%) diikuti pria oligospermia (3-7%);
- Delesi jarang sekali terjadi jika konsentrasi sperma > 5 juta/ml (mendekati 0,7%);
- Daerah yang paling sering mengalami delesi adalah AZFc (65-70%), diikuti delesi pada AZFb dan AZFb+c atau daerah AZFa+b+c (25-30 %). Sementara itu, delesi pada daerah AZFa sangat jarang (5%);
- Delesi komplit pada regio AZFa berhubungan dengan fenotipe testikular yang berat (sindrom Sertoli cell only), sedangkan delesi komplit pada regio AZFb berhubungan dengan terhentinya spermatogen. Delesi komplit yang melibatkan regio AZFa dan AZFb memiliki prognosis yang buruk untuk TESE, dimana sperma tidak ditemukan pada kelompok pasien tersebut. Oleh sebab itu, TESE tidak dilakukan pada pasien-pasien ini.
- Delesi pada regio AZFc menghasilkan fenotipe yang bervariasi, mulai dari azoospermia hingga oligozoospermia.
- Sperma dapat ditemukan hingga 50-75% pada pria dengan mikrodelesi

AZFc

- Pria dengan mikrodelesi AZFc dan oligozoospermia atau yang spermanya ditemukan pada saat TESE harus diberikan konseling bahwa keturunan pria akan mewarisi delesi tersebut
- Delesi AZF klasik tidak berperan pada kriptorkismus atau kanker testis.⁴¹

Spesifisitas dan terdapatnya hubungan fenotip/genotip seperti disebutkan di atas memberikan nilai pada analisis delesi kromosom-Y sebagai alat diagnostik dan prognostik untuk pengambilan sperma testikular.⁴⁰

2.5.2.2.3 Pemeriksaan Mikrodelesi Kromosom-Y

Sejarahnya, indikasi skrining delesi AZF adalah berdasarkan jumlah sperma yaitu pada kasus azoospermia dan oligozoospermia berat (hitung spermatozoa <5 juta/mL). Meta-analisis tunggal terbaru yang menilai prevalensi mikrodelesi pada kromosom Y pada pria oligozoospermia pada 37 studi pada orang Eropa dan Amerika Utara (n=12.492 pria oligozoospermia) menunjukkan bahwa mayoritas mikrodelesi terjadi pada pria dengan konsentrasi sperma ≤ 1 juta sperma/mL dengan <1% teridentifikasi pada pria dengan <1 juta sperma/mL.⁵³ Pada konteks ini, batas absolut untuk pemeriksaan klinis tidak dapat diberikan secara universal. Pasien dapat ditawarkan untuk pemeriksaan bila jumlah sperma <5 juta sperma/mL, namun harus diperiksa bila ≤ 1 juta sperma/mL.

Dengan adanya pedoman dari *European Academy of Andrology* (EAA) dan program pengontrolan kualitas eksternal *European Molecular Genetics Quality Network*, pemeriksaan Yq saat ini lebih dapat diandalkan pada laboratorium genetik rutin yang berbeda. Pedoman EAA menyediakan satu set primer yang dapat mendeteksi >95% delesi yang relevan secara klinis.⁶⁰

2.5.2.2.4 Konseling Genetik Delesi AZF

Pasca-konsepsi, setiap delesi-Y akan diturunkan kepada keturunan laki-laki sehingga diperlukan konseling genetik. Pada sebagian besar kasus, ayah dan anak memiliki kelainan mikrodelesi yang sama⁵⁵, namun pada beberapa keadaan anak memiliki mikrodelesi yang lebih besar.⁵⁶ Sejauh mana kegagalan spermatogenik (masih di dalam rentang azoo-/oligozoospermia) tidak dapat diprediksi seluruhnya pada anak karena perbedaan latar belakang genetik dan paparan faktor lingkungan dengan potensi toksik terhadap fungsi reproduksi.⁵⁷

Pasien dengan delesi AZFc total memiliki proporsi sperma yang nullisomik pada kromosom sex dengan jumlah yang signifikan.^{57,58} Hal ini mengindikasikan risiko terjadinya keturunan dengan sindrom Turner (45,XO) dan kelainan fenotip lainnya yang berhubungan dengan *mosaicism* kromosom seks, seperti *ambiguous*

genitalia.⁵⁹ Walaupun terdapat risiko secara teori, bayi yang lahir dari ayah dengan mikrodelesi-Y memiliki fenotip yang normal. Hal ini dapat terjadi akibat penurunan laju implantasi dan tingginya kemungkinan aborsi spontan pada embrio yang membawa kariotipe 45 XO.⁵⁹

2.5.2.2.5 Kromosom Y: Delesi gr/gr

Delesi gr/gr, yang merupakan delesi-Yq tipe baru, telah ditemukan pada regio AZFc.⁴⁰ Delesi ini menghilangkan setengah dari isi gen regio AZFc. Delesi ini menyebabkan peningkatan risiko terjadinya oligozoospermia sebesar 2,5-8 kali lipat.^{41,50} Frekuensi terjadinya delesi gr/gr pada pasien oligozoospermia sebesar ~5%. Berdasarkan hasil dari empat meta analisis, delesi gr/gr merupakan faktor risiko gangguan produksi sperma yang signifikan.^{49,50} Hal yang perlu diketahui adalah frekuensi delesi gr/gr dan ekspresi fenotipnya bervariasi antar etnik, tergantung dari latar belakang kromosom-Y. Oleh karena itu, pemindaian rutin terhadap delesi gr/gr masih menimbulkan perdebatan.⁵¹

Studi multisenter yang besar menunjukkan delesi gr/gr sebagai faktor risiko terjadinya tumor sel germinal testis. Namun demikian, studi ini masih membutuhkan konfirmasi lebih jauh pada kondisi etnis dan geografi yang sepadan.⁵¹ Pada konseling genetik, penting untuk menginformasikan bahwa delesi sebagian AZFc merupakan faktor predisposisi terjadinya delesi AZFc total pada generasi selanjutnya.⁵²

2.5.2.3 Defek Autosom dengan Abnormalitas Fenotip Berat dan Infertilitas

Beberapa kelainan bawaan yang berkaitan dengan abnormalitas yang berat atau infertilitas terdapat pada Tabel 5. Pasien dengan kelainan ini biasanya dikenali oleh dokter, seringkali saat masih anak-anak dan masalah fertilitas tersebut harus ditangani dengan konteks pria secara keseluruhan dengan mempertimbangkan kemampuan pasangan tersebut untuk mengasuh anak.⁶⁰ Skrining genetik pre-implantasi dapat diperlukan untuk meningkatkan luaran TRB pada pria dengan kelainan kromosom autosom.⁶¹

2.5.2.4 Abnormalitas kromosom sperma

Sperma dapat diperiksa susunan kromosomnya dengan menggunakan FISH baik pada pria dengan kariotipe normal maupun kelainan. Aneuploidi pada sperma, terutama aneuploidi kromosom seks berhubungan dengan kerusakan

yang lebih berat pada spermatogenesis dan adanya translokasi yang dapat mengakibatkan keguguran berulang atau kegagalan implantasi berulang^{62,63}

Tabel 5. Kelainan bawaan yang jarang terjadi berkaitan dengan infertilitas dan kelainan fenotip lainnya

Kelainan	Fenotip	Dasar genetik
Prader-Willi	Obesitas, retardasi mental	Delesi kromosom 15q12, diturunkan melalui ayah
Bardet-Biedl	Obesitas, retardasi mental, retinitis pigmentosa, polidaktili	Autosom resesif 16q21
Ataksia serebelum dan hipogonadotropik hipogonadisme	<i>Eunochoidism</i> , gangguan berjalan dan bicara	Autosom resesif
Sindrom Noonan	Tubuh pendek, <i>webbed neck</i> , kelainan jantung dan paru, kriptorkismus	Autosom dominan
Distrofi miotonik	<i>Wasting</i> , atrofi katarak testikular	Autosom dominan 19q13.3
Penyakit ginjal polikistik dominan	Kista ginjal, obstruksi kista epididimis	Autosom dominan 16p13.3 dan 4q
Defisiensi 5-alfa reduktase	Hipospadia perineal atau skrotal, <i>vaginal pouch</i> , fenotip wanita imatur	Autosom resesif

2.5.2.5 Mutasi Fibrosis Kistik dan Infertilitas Pria

Fibrosis kistik (*cystic fibrosis*/CF), suatu kelainan autosom-resesif yang mematikan, adalah kelainan genetik tersering pada ras Kaukasia; 4% *carrier* mutasi gen, termasuk gen *CF transmembrane conductance regulator* (CFTR). Gen ini terletak pada lengan pendek kromosom 7p. Gen ini mengkode protein membran yang berfungsi sebagai kanal ion dan mempengaruhi pembentukan duktus ejakulatorius, vesika seminalis, vas deferens dan dua per tiga bagian distal epididimis.⁶⁴

Sekitar 2000 mutasi CFTR sudah teridentifikasi dan perubahan pada CFTR dapat menyebabkan CBAVD. Meski demikian hanya individu dengan mutasi

homozigot yang mengalami penyakit fibrosis kistik. CBAVD merupakan penyebab yang cukup jarang pada infertilitas pria dan ditemukan pada 1% pria infertil hingga 6% pada penderita azoospermia obstruktif. Diagnosis klinis terhadap tidak terdapatnya vas deferens seringkali terlupakan dan semua pria azoospermia harus dilakukan pemeriksaan yang teliti untuk menyingkirkan CBAVD, terutama pria dengan volume semen <1,5 mL dan pH kurang dari 7,0.⁶⁵

Mutasi yang paling sering ditemukan adalah F508, R117H, dan W1282X, namun frekuensi terdapatnya gen-gen tersebut dan kehadiran mutasi lainnya bergantung pada etnik pasien. Varian DNA yang terdapat pada regio *non-coding* CFTR saat ini lebih dipertimbangkan sebagai mutasi ringan daripada sebagai polimorfisme sehingga hal ini perlu dianalisis pada setiap pasien CBAVD.³

Semakin banyak mutasi yang ditemukan dan diperiksakan, hampir semua pria dengan CBAVD kemungkinan mengalami mutasi gen. Tidak praktis untuk melakukan semua jenis pemeriksaan mutasi, dikarenakan rendahnya prevalensi mutasi tersebut pada populasi tertentu. Oleh karena itu, pemeriksaan biasanya terbatas pada mutasi yang kerap terjadi pada populasi tertentu.³

Varian DNA (alel 5T) dapat ditemukan pada daerah CFTR yang tidak terkodekan.⁶⁷ Sebagai akibatnya, varian jalur 5T lebih dipertimbangkan sebagai mutasi CFTR ringan daripada polimorfisme sehingga pemeriksaan gen ini harus dilakukan pada setiap pasien CBAVD.³

Pria dengan CBAVD biasanya menderita stigmata klinis CF ringan seperti riwayat infeksi paru-paru atau saluran napas. Ketika seorang pria menderita CBAVD, sangat penting untuk dilakukan pemeriksaan pada dirinya dan pasangannya untuk mendeteksi adanya mutasi CF. Jika pasangan wanita ditemukan sebagai *carrier* CFTR, pasangan tersebut harus diberi penjelasan dengan sangat hati-hati bahwa apabila pasangan tersebut berencana melakukan ICSI menggunakan sperma suami, terdapat kemungkinan sebesar 50% bayi yang lahir akan menderita CF atau CBAVD. Jika pasangan wanita tidak memiliki mutasi apapun, kemungkinan wanita tersebut menjadi *carrier* untuk mutasi lain yang tidak diketahui adalah sebesar 0.4%.³

2.5.2.6 Kelainan genetik yang belum diketahui (*unknown*)

Akibat banyaknya gen yang terlibat dalam gametogenesis pria, diperkirakan mutasi atau polimorfisme pada gen yang terlibat dalam spermatogenesis menjadi penyebab utama gangguan spermatogenik idiopatik. Meski demikian, sejalan dengan dilakukannya penelitian untuk mencari faktor genetik baru yang berperan,

tidak didapatkan relevansi klinis yang signifikan terhadap mutasi/polimorfisme gen-gen tersebut (kecuali yang berkaitan dengan kromosom-Y).^{34,52,63}

2.6 Pengukuran Stres Oksidatif

Stres oksidatif dianggap penting pada infertilitas pria karena mempengaruhi kualitas, fungsi, dan integritas sperma.⁶⁷ Stres oksidatif dapat mengakibatkan kerusakan DNA sperma yang berkaitan dengan perkembangan embrio yang buruk, keguguran, dan infertilitas. Spermatozoa rentan terhadap stres oksidatif dan memiliki kapasitas terbatas untuk memperbaiki kerusakan DNA. Stres oksidatif secara umum berkaitan dengan gaya hidup yang buruk (misal merokok) dan paparan lingkungan, sehingga regimen antioksidan dan intervensi gaya hidup dapat mengurangi risiko fragmentasi DNA dan meningkatkan kualitas sperma.⁶⁷ Meski demikian, data ini belum pernah didukung oleh studi uji acak terkontrol. Selain itu, tidak ada metode pemeriksaan yang terstandarisasi untuk memeriksa ROS dan durasi terapi antioksidan. Meskipun ROS dapat diukur dengan berbagai pemeriksaan (misal *chemiluminescence*), pengukuran rutin pada pemeriksaan ROS bersifat eksperimental hingga tes-tes ini perlu divalidasi pada studi-studi uji klinis acak terkontrol.⁶⁹

2.7 Pencitraan pada Pria Infertil

Selain pemeriksaan fisik, pemeriksaan USG skrotum dapat bermanfaat dalam i) mengukur volume testis; ii) menilai anatomi dan struktur testis untuk mendeteksi tanda disgenesis testis yang sering berkaitan dengan gangguan spermatogenesis (misal mikrokalsifikasi) (iii) tanda obstruksi tidak langsung (misal dilatasi rete testis, dilatasi epididimis dengan lesi kistik, atau agenesis vas deferens).⁷⁰

Pada praktik klinis, USG skrotum memiliki peran dalam pengukuran volume testis ketika orkidometer Prader tidak dapat diandalkan (misal hidrokel besar, testis inguinal, pembesaran/fibrosis epididimis, penebalan kulit skrotum; dimana epididimis besar dibandingkan dengan volume testis total). Gambaran testis inhomogen umumnya berkaitan dengan penuaan, meskipun juga dilaporkan berkaitan dengan atrofi dan fibrosis testis. Saat ini, biopsi testis tidak direkomendasikan ketika terdapat gambaran testis inhomogen.⁷⁰

2.7.1 USG Skrotum

USG skrotum digunakan secara luas pada praktik klinis sehari-hari pada pasien dengan oligozoospermia atau azoospermia, karena infertilitas diketahui merupakan faktor risiko tambahan kanker testis. Selain itu penggunaan USG

skrotum dapat menjadi modalitas diagnosis penyakit yang mendasari infertilitas seperti neoplasma testis dan varikokel.⁷¹

Pemeriksaan skrotum sering kali sulit dilakukan pada pasien yang obesitas atau bila otot dartos berkontraksi meskipun suhu ruang periksa tidak dingin. Pada kasus-kasus seperti ini, pemeriksaan USG Doppler dapat digunakan untuk pemeriksaan vena pada *spermatic cord*. Meski demikian, penggunaan rutin USG untuk menilai varikokel subklinis tidak dianjurkan karena tatalaksana terhadap varikokel tersebut tidak bermanfaat.¹

Sebuah isu terkait skrining rutin untuk neoplasma testis adalah risiko *over-diagnosis* dan peningkatan deteksi lesi testis yang tidak dapat ditentukan. Lesi testis ini sering terdeteksi pada saat pemeriksaan diagnostik pria infertil dan sulit untuk dikelompokkan sebagai lesi jinak atau ganas bila hanya didasarkan pada kriteria USG, termasuk ukuran, vaskularisasi, dan ekogenisitas.³

Batasan (*cut-off*) untuk ukuran lesi yang dapat secara pasti membedakan massa testis jinak dan ganas saat ini belum tersedia. Data yang tersedia mengindikasikan bahwa semakin kecil nodul, semakin kurang kemungkinan lesi bersifat ganas, dan lesi <5 mm dapat dimonitor karena memiliki kemungkinan keganasan yang kecil.^{72,73}

Pada kasus dengan lesi yang membesar secara progresif dan atau adanya faktor risiko keganasan tambahan, biopsi atau pembedahan testis dapat dipertimbangkan memiliki lesi <5 mm dimana semuanya terkonfirmasi jinak. Semua pasien lain dengan gambaran hiperekoik atau heterogen pada USG didapatkan lesi jinak berdasarkan hasil pemeriksaan jaringan lebih lanjut. Penulis menyimpulkan bahwa pria dengan infertilitas berat yang ditemukan memiliki lesi testis insidental dan marker tumor negatif serta lesi <5 mm dapat diobservasi dengan pemeriksaan USG skrotum berkala. Sebaliknya, pada lesi dengan ukuran yang membesar atau memiliki dimensi yang lebih besar dapat dipertimbangkan untuk dilakukan biopsi.⁷⁴

Studi lainnya juga menganjurkan apabila terdapat lesi testis hiperekoik dan non-vaskular pada pemeriksaan USG doppler, disertai penanda tumor negatif, memiliki kecenderungan untuk menjadi keganasan rendah dan cukup menjalani pemantauan rutin, sebagai alternatif dari terapi bedah radikal. Di sisi lain, lesi hipoekoik dengan vaskularisasi baik memiliki kecenderungan yang lebih besar merupakan keganasan. Walau demikian, sebagian besar lesi tidak dapat dikategorikan (*indeterminate*) dengan pemeriksaan USG sehingga pemeriksaan

2.7.1.1 Varikokel

Pemeriksaan USG skrotum berguna untuk menilai diameter dan refluks vena saat pemeriksaan dengan palpasi tidak dapat dijadikan nilai patokan, serta untuk mendeteksi rekurensi atau keberhasilan pasca operasi. Bukti pasti adanya refluks dan nilai diameter vena dapat digunakan sebagai pertimbangan untuk menentukan terapi.⁷⁰

Pemeriksaan yang sering dilakukan tanpa ilmiah bukti yang jelas adalah melakukan pemeriksaan radiologi abdomen pada pasien dengan varikokel kanan terisolasi. Penelitian terbaru pada lebih 4000 pria menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam prevalensi kanker berdasarkan lokasi varikokel ($p = 0,313$), meskipun 30% pasien dengan varikokel kanan menjalani pemeriksaan CT-Scan dan hanya 8,7% pada kelompok varikokel kiri dan 11,2% pada kelompok varikokel bilateral yang melakukan pemeriksaan CT-Scan. Oleh sebab itu, pemeriksaan radiologi abdomen rutin dipertimbangkan untuk varikokel awitan baru atau varikokel ukuran besar.¹

2.7.1.2 Lain-lain

USG Skrotum dapat mendeteksi perubahan pada bagian proksimal traktus seminalis yang terjadi akibat obstruksi. Pada pasien dengan CBAVD, pemeriksaan USG skrotum merupakan pilihan yang paling baik untuk mendeteksi kelainan pada epididimis. Tiga tipe temuan pada epididimis yang umum dijumpai pasien CBAVD adalah ektasia tubular (gambaran *honeycomb*), pola *meshwork*, dan tidak adanya sebagian atau seluruh epididimis.⁷⁴

Selain itu, sekitar 26-75% pria dengan agenesis vas deferens unilateral akan memiliki anomali pada ginjal ipsilateral termasuk agenesis renal.^{75,76} Di sisi lain, pada pria dengan agenesis vas deferens bilateral, prevalensi kelainan ginjal lebih rendah yaitu sekitar 10%.⁷⁷ Oleh sebab itu, pemeriksaan radiologi dianjurkan pada pasien dengan agenesis vas deferens terlepas dari status CFTR.¹

2.7.2 Ultrasonografi Transrektal (*Transrectal Ultrasonography, TRUS*)

Pada pasien dengan volume semen yang sedikit ($<1,5$ ml), pH asam ($pH < 7,0$), oligospermia atau azospermia berat, yang dicurigai terdapat obstruksi, pemeriksaan USG skrotum dan transrektal penting untuk mendeteksi CBAVD, ada atau tidaknya epididimis, dengan atau tanpa vesikula seminalis (akibat abnormalitas atau agenesis). Selain itu, TRUS juga mempunyai peranan penting untuk mendiagnosis azospermia obstruktif, yang terjadi akibat CBAVD, atau

2.7.2 Ultrasonografi Transrektal (*Transrectal Ultrasonography, TRUS*)

Pada pasien dengan volume semen yang sedikit (<1,5 ml), pH asam (pH < 7,0), oligospermia atau azospermia berat, yang dicurigai terdapat obstruksi, pemeriksaan USG skrotum dan transrektal penting untuk mendeteksi CBAVD, ada atau tidaknya epididimis, dengan atau tanpa vesikula seminalis (akibat abnormalitas atau agenesis). Selain itu, TRUS juga mempunyai peranan penting untuk mendiagnosis azospermia obstruktif, yang terjadi akibat CBAVD, atau kelainan yang berhubungan dengan obstruksi duktus ejakulatorius, seperti kista duktus ejakulatorius, dilatasi/hipoplasia/atrofi vesikula seminalis, akan tetapi ejakulasi retrograde harus dieksklusi dari kemungkinan penyebab.⁷⁰ Di sisi lain, pedoman Urologi di Amerika menyatakan bahwa TRUS tidak berkontribusi terhadap diagnosis dan tatalaksana pada pasien CBAVD sehingga tidak perlu dilakukan untuk evaluasi terhadap masalah infertilitasnya.¹

2.8 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Lakukan pemeriksaan status fertilitas secara paralel, termasuk cadangan ovarium, pada pasangan wanita selama diagnosis dan tatalaksana infertilitas pasangan pria karena hal ini dapat mempengaruhi penentuan waktu dan strategi penatalaksanaan (seperti teknologi reproduksi berbantu atau intervensi bedah).	Kuat
Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan analisis semen sangat penting dalam pemeriksaan infertilitas pria.	Kuat
Penilaian volume testis dengan orkidometer Prader dapat digunakan sebagai pengganti USG dalam praktik klinis sehari-hari.	Lemah
Lakukan analisis semen sesuai panduan <i>WHO Laboratory Manual for Examination and Processing of Human Semen</i> edisi ke-6 mengenai indikasi dan kriteria rujukan.	Kuat
Melakukan pemeriksaan andrologi lengkap pada semua pria dari pasangan infertilitas, terutama jika didapatkan hasil	Kuat

analisis semen yang abnormal pada setidaknya 2 kali pemeriksaan berturut-turut oleh ahli.	
Sertakan konseling untuk pria dengan infertilitas atau dengan kelainan parameter semen mengenai risiko kesehatan yang berkaitan.	Lemah
Pada kasus oligozoospermia dan azoospermia, evaluasi hormon harus dilakukan, termasuk pemeriksaan kadar testosteron total dan FSH dengan atau tanpa LH.	Lemah
Menawarkan pemeriksaan dasar kariotipe dan konseling genetik kepada semua pria dengan azoospermia dan oligozoospermia berat (<5 juta sperma/mL) untuk keperluan diagnostik.	Kuat
Tidak melakukan pemeriksaan mikrobelesi kromosom Y pada pria dengan azoospermia obstruktif murni karena spermatogenesis akan menjadi normal.	Kuat
Pemeriksaan mikrobelesi kromosom Y dapat ditawarkan pada pria dengan konsentrasi sperma ≤ 5 juta sperma/mL, namun wajib dilakukan pada pria dengan konsentrasi sperma ≤ 1 juta sperma/mL.	Kuat
Menginformasikan kepada pasien pria dengan mikrobelesi Yq dan orang tuanya yang menginginkan untuk dilakukan prosedur ICSI, dimana mikrobelesi akan diwariskan kepada anak laki-laki, dan tidak kepada anak perempuan.	Kuat
<i>Surgical sperm retrieval</i> (SSR) tidak dilakukan pada pasien dengan delesi komplis yang mencakup regio aZFa dan aZfb karena prognosis yang buruk untuk mendapatkan sperma.	Kuat
Pada pria dengan kelainan struktur vas deferens (unilateral atau bilateral tanpa disertai agenesis ginjal) atau azoospermia obstruktif idiopatik, lakukan pemeriksaan mutasi gen CFTR pada pasangan pria maupun wanita, dengan mencakup mutasi titik dan alel 5T.	Kuat
Memberikan konseling genetik pada seluruh pasangan dengan kelainan genetik yang ditemukan secara klinis maupun dari pemeriksaan dan pada pasien yang memiliki potensi mengalami penyakit bawaan yang dapat diturunkan.	Kuat

Pada pasien pria penderita sindrom Klinefelter, anjurkan pemeriksaan endokrinologi jangka panjang dan pengobatan medis yang tepat.	Kuat
Hindari pemeriksaan ROS dalam diagnosis dan tatalaksana pasien pria dari pasangan infertil	Lemah
Pemeriksaan fragmentasi DNA sperma perlu dilakukan pada pasien dengan kejadian keguguran berulang atau pria dengan infertilitas yang tak diketahui penyebabnya namun tidak direkomendasikan sebagai pemeriksaan awal pasangan infertil.	Kuat
Lakukan USG skrotum pada pasien infertilitas, karena adanya risiko lebih tinggi mengalami kanker testis namun tidak dilakukan secara rutin untuk evaluasi awal pria infertil.	Lemah
Metode diskusi tim multidisiplin sebelum prosedur diagnostik invasif perlu dilakukan pada pria infertil dengan gambaran lesi intermediet pada pemeriksaan USG testis, terlebih apabila terdapat faktor risiko keganasan.	Lemah
Pemeriksaan USG transrektal apabila dicurigai terdapat obstruksi distal parsial atau lengkap.	Kuat
Pertimbangkan pemeriksaan pencitraan untuk mendeteksi kelainan ginjal pada pria dengan kelainan struktur vas deferens dan tidak terdapat bukti adanya kelainan CFTR.	Kuat
Pemeriksaan pencitraan abdomen tidak secara rutin dilakukan untuk varikokel sisi kanan ukuran kecil atau sedang.	Lemah
Pemeriksaan antibodi antisperma tidak dilakukan sebagai evaluasi awal pria dengan infertilitas.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol*. 2021 Jan;205(1):36-43.
2. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010 May-Jun;16(3):231
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. EAU;2021
4. Kasman AM, Zhang CA, Li S, Lu Y, et al. Association between preconception paternal health and pregnancy loss in the USA: an analysis of US claims data. *Hum Reprod*. 2021 Feb 18;36(3):785
5. Nieschlag E. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd ed. Anamnesis and physical examination. 3rd ed. Berlin; Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S: 2010.
6. Boeri L, Belladelli F, Capogrosso P, Cazzaniga W, et al. Normal sperm parameters per se do not reliably account for fertility: A case-control study in the real-life setting. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13861
7. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. 2021
8. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, et al; National Cooperative Reproductive Medicine Network. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1388-93.
9. Yifu P, Lei Y, Shaoming L, Yujin G, et al. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020 Apr 26:101740.
10. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019 Jul;112(1):54-60
11. WHO. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 5th ed. WHO;2010
12. Sabanegh E, Agarwal A. Male Infertility. In: Louis R. Kavoussi ACN, Alan W. Partin, Craig A. Peters, editor. *Campbell-Walsh Urology*. 10 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 620
13. Stegen Ç, van Rumste MM, Mol BW, Koks CA. The value of chromosomal analysis in oligozoospermic men. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1438-42
14. Grimes DA, Lopez LM. "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88(6):1491-4.
15. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:87.
16. Nicopoulos J, Vicens-Morton A, Lewis SEM, Lee K, Larsen P et al. Novel use of COMET parameters of sperm DNA damage may increase its utility to diagnose male

infertility and predict live births following both IVF and ICSI. *Hum Reprod.* 2019 Oct 2;34(10):1915-1923

17. Kim GY. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? *Clin Exp Reprod Med.* 2018; 45: 101
18. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl.* 2002;23: 25
19. Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2007;14:746
20. Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). *Methods Mol Biol.* 2013;927:147
21. Martin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium?. *Hum Reprod.* 1995;10:1940
22. Ramasamy R, Lin K, Gosden LV, Rosenwaks Z, et al. High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.* 2009 Aug;92(2):590-3
23. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl.* 2008; 29: 124
24. Aran B, Blanco J, Vidal F, Vendrell JM, et al. Screening for abnormalities of chromosomes X, Y, and 18 and for diploidy in spermatozoa from infertile men participating in an in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril.* 1999;72:696
25. Kohn TP, Kohn JR, Darilek S, Ramasamy R, et al. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33:571.
26. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril.* 1998. 70: 397
27. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2005;20:437
28. Deebel NA, Galdon G, Zarandi NP, Stogner-Underwood K., et al. Age-related presence of spermatogonia in patients with Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26:58.
29. Vincent MC, Daudin M, De MP, Massat G, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl.* 2002;23:18
30. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, Pederzoli F, et al. When to Perform Karyotype Analysis in Infertile Men? Validation of the European Association of Urology Guidelines

with the Proposal of a New Predictive Model. *Eur Urol*, 2016;70:920

31. Dul EC, Groen H, van Ravenswaaij-Arts CM, Dijkhuizen T, van Echten-Arends J, et al. The prevalence of chromosomal abnormalities in subgroups of infertile men. *Hum Reprod*. 2012;27:36
32. Jungwirth A, Diemer T, DOhle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. *EAU*;2015
33. Davila Garza SA, et al. Reproductive outcomes in patients with male infertility because of Klinefelter's syndrome, Kartagener's syndrome, round-head sperm, dysplasia fibrous sheath, and 'stump' tail sperm: an updated literature review. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25:229
34. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:123
35. Pozzi E, Boeri L, Capogrosso P, Palmisano F, et al. Rates of hypogonadism forms in Klinefelter patients undergoing testicular sperm extraction: A multicenter cross-sectional study. *Andrology*. 2020;8:1705
36. Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, Triggiani V, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:705
37. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, Michiels A, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*. 2003; 9:319.
38. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, Usson Y, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet*. 1996;97:171
39. Vincent MC, Daudin M, De MP, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002 Jan-Feb;23(1):18-22
40. Franco B, Guioli S, Pragliola A, et al. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature*. 1991 Oct;353(6344):529-36.
41. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Oct;5(10):569-76.
42. Miyagawa Y, Tsujimura A, Matsumiya K, et al. Outcome of gonadotropin therapy for male hypogonadotropic hypogonadism at university affiliated male infertility centers: a 30-year retrospective study. *J Urol*. 2005 Jun;173(6):2072-5.
43. Wang PJ, McCarrey JR, Yang F, et al. An abundance of X-linked genes expressed in spermatogonia. *Nat Genet* 2001. Apr;27(4):422-6.
44. Wang PJ. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2004. Mar;15(2):79-83.
45. Stouffs K, Tournaye H, Liebaers I, et al. Male infertility and the involvement of the X chromosome. *Hum Reprod Update*. 2009 Nov-Dec;15(6):623-37.
46. Vogt PH et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996;5:933.
47. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front*

Biosci 2006;11:3049-61.

48. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, Cordum HS, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*. 2003. 423: 825.
49. Tyler-Smith C, et al. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med*. 2009. 360: 925
50. Stouffs K et al. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology*. 2017;5:691.
51. Krausz C, et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11:3049
52. Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, Coward RM. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol*, 2019;76:626
53. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. *Andrology*. 2014;2:5.
54. Repping S, Skaletsky H, Brown L, et al. Polymorphism for a 1.6-Mb deletion of the human Y chromosome persists through balance between recurrent mutation and haploid selection. *Nat Genet*. 2003 Nov;35(3):247
55. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azoospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet*. 1998 May;102(5):566-70.
56. Le Bourhis C, Siffroi JP, McElreavey K, et al. Y chromosome microdeletions and germinal mosaicism in infertile males. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(8):688-93.
57. Siffroi JP, Le Bourhis C, Krausz C, et al. Sex chromosome mosaicism in males carrying Y chromosome long arm deletions. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2559-62.
58. Patsalis PC, et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*. 2002;360:1222.
59. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. *EAU*;2015
60. Luo K. Next-generation sequencing analysis of embryos from mosaic patients undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. *Fertil Steril*. 2019;112: 291
61. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril*. 1998;70: 397
62. Clementini E et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005;20:437.
63. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*, 2020 May;109(5):893-99
64. McBride, J.A., et al. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl*, 2020.

65. Nathanson KL, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet.* 2005;77:1034
66. Augarten A, et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet.* 1994;344:1473.
67. Drake MJ. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol.* 1996;77:756
68. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril.* 2005 Oct;84(4):850-3
69. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017. 14: 470.
70. Agarwal A, Bui AD. Oxidation-reduction potential as a new marker for oxidative stress: Correlation to male infertility. *Investig Clin Urol.* 2017 Nov;58(6):385-399.
71. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update.* 2015 Jan-Feb;21(1):56-83.
72. Bieniek JM, Juvet T, Margolis M, Grober ED. Prevalence and Management of Incidental Small Testicular Masses Discovered on Ultrasonographic Evaluation of Male Infertility. *J Urol.* 2018 Feb;199(2):481-486.
73. Gokhale S, Kochhar K. Epididymal Appearance in Congenital Absence of Vas Deferens. *J Ultrasound Med.* 2021 Jun;40(6):1085-1090
74. Elmer DeWitt M, Greene DJ, Gill B, Nyame Y, Haywood S, Sabanegh E Jr. Isolated Right Varicocele and Incidence of Associated Cancer. *Urology.* 2018 Jul;117:82-85.
75. Kolettis PN, Sandlow JL. Clinical and genetic features of patients with congenital unilateral absence of the vas deferens. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1073-6
76. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol.* 1996 May;155(5):1644-8.
77. Weiske WH, Sälzler N, Schroeder-Printzen I, Weidner W. Clinical findings in congenital absence of the vasa deferentia. *Andrologia.* 2000 Jan;32(1):13-8.

BAB III

KRIPTORKISMUS (UNDESENSUS TESTIS)

Gede Wiry Kusuma Duarsa, Basuki Bambang Purnomo,
Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro

3.1 Definisi

Kriptorkismus (undesensus testis = UDT) berasal dari bahasa Yunani yaitu *kryptos* yang artinya bersembunyi dan *orchis* yang artinya testis. Kriptorkismus dapat diartikan sebagai suatu kondisi dimana testis gagal turun ke dalam skrotum dan tidak dapat dipindahkan secara manual ke posisi anatomisnya.¹

Beberapa terminologi yang berkaitan dengan UDT yang harus dipahami, yaitu:^{1,2}

1. Testis retraktil: testis kadang ditemukan di dalam skrotum dan ketika diberi traksi minimal dapat ditarik sampai ke posisi anatomis
2. Kriptorkismus (*true undescended testis*): testis tidak di dalam posisi anatomis, namun masih terletak di sepanjang jalur normal dan tidak dapat dimanipulasi ke posisi anatomis. Kriptorkismus dapat teraba dan tidak teraba.
3. Testis ektopik: testis tidak ditemukan di dalam skrotum dan tidak berada di jalur normal penurunan testis.
4. Undesensus testis tidak teraba: testis tidak teraba di skrotum maupun di inguinal. Posisi testis mungkin ditemukan di dalam rongga abdomen atau ukuran testis kecil dan tertimbun oleh lemak yang biasa ditemukan pada anak-anak yang obesitas
5. *Vanishing testis*: suatu kondisi ekstrim dimana testis gagal turun disertai dengan ukuran testis yang kecil dan variatif sampai ke ukuran sisa gonad (*gonadal remnants*).²

3.2 Klasifikasi

Klasifikasi UDT didasarkan pada durasi kondisi dan posisi anatomis testis. Bila UDT telah teridentifikasi sejak lahir maka ini disebut dengan kongenital, sedangkan diagnosis UDT didapat (*acquired*) digunakan pada pria yang sebelumnya memiliki testis yang terletak di dalam skrotum. UDT dikategorikan berdasarkan bilateral atau unilateral dan lokasinya (inguinal, intra-abdomen, atau ektopik).³

Klasifikasi UDT yang paling bermanfaat yaitu testis yang teraba dan tidak teraba dan manajemen klinis ditentukan dari lokasi dan ada tidaknya testis. Sekitar 70-80% UDT teraba. *Acquired* UDT dapat disebabkan oleh terperangkap setelah

herniorafi dan secara spontan yang dikenal sebagai *ascending testis*.⁴ Sekitar 30% kasus UDT tidak dapat dipalpasi dan 10% berada pada posisi intra-abdominal.³

Yang termasuk ke dalam klasifikasi testis yang teraba yaitu:⁴

1. *True* UDT
2. Testis ektopik
3. Testis retraktil

Yang termasuk ke dalam klasifikasi testis tidak teraba yaitu:⁴

1. Testis intra-abdominal
2. Testis inguinal
3. Tidak ada testis (*agenesis testis* dan *vanishing testis*)
4. Testis ektopik (kadang-kadang)

Testis ektopik terjadi jika posisi testis berada di luar skrotum dan jalur normal penurunan testis. Posisi ektopik paling sering di *superficial inguinal pouch*. Terkadang testis ektopik dapat diidentifikasi di area femoralis, perineal, pubis, penis, atau di skrotum kontralateral. Kondisi ini memerlukan tindakan pembedahan untuk mengembalikan posisi testis.⁴

Testis retraktil terjadi jika testis pernah turun ke dalam skrotum tetapi posisi kembali naik ke posisi *supra-scrotal* dan sepanjang jalur penurunan testis. Kondisi ini dapat disebabkan *overactive cremaster reflex*.⁴

Absent testis dengan mono-orkidisme dapat terjadi pada 4% anak laki-laki dengan kriptorkismus, dan anorkidisme (absen bilateral) terjadi pada 1%. Mekanisme patogenesis dapat disebabkan agenesis testis dan atrofi setelah torsio intra-uterin.⁴

Studi-studi menunjukkan bahwa tatalaksana UDT kongenital dan didapat menghasilkan profil hormon, analisis semen, dan volume testis yang serupa.^{5,6} Meski demikian, volume testis dan fungsi hormon dilaporkan berkurang pada orang dewasa yang di terapi dengan UDT bilateral kongenital dibandingkan dengan UDT unilateral.⁷

3.3 Epidemiologi

Undesensus testis adalah kelainan kongenital yang paling sering pada bayi laki-laki baru lahir.⁸ Insidensi UDT bervariasi dan bergantung pada usia gestasi dan berat lahir bayi.⁴ Bayi prematur memiliki insidensi UDT yang lebih tinggi (1,1-45%; kebanyakan 2,6%) dibanding bayi aterm (1,0-4,6%).^{4,9} Bayi dengan berat badan ekstrim rendah memiliki angka kejadian 100%, berat badan lahir rendah memiliki insiden 6,8%, sedangkan bayi dengan berat badan lahir cukup memiliki angka

kejadian 3%.¹ Pada 3 bulan pertama, penurunan testis spontan terjadi pada 35-43% kasus, namun 22% mengalami rekurensi.⁸ Sekitar 1% bayi lahir cukup bulan di usia 1 tahun masih mengalami UDT setelah penurunan spontan testis pada bulan pertama kehidupan.³

Pada populasi Kaukasia, insidens kriptorkismus tiga kali lebih besar bila dibandingkan dengan populasi Afrika-Amerika. Bahkan pada populasi Kaukasia sendiri terdapat perbedaan yang bermakna, UDT lebih sering terjadi pada populasi Denmark daripada populasi Finlandia.¹⁰

3.4 Etiologi

Etiologi UDT adalah multi-faktorial; baik gangguan regulasi endokrin, kelainan genetik, dan pengaruh lingkungan diduga terlibat pada prosesnya. Pada proses penurunan testis yang normal dibutuhkan aksis hipotalamus-hipofisis-gonad yang normal, namun pada kebanyakan bayi laki-laki dengan gangguan proses penurunan testis tidak menunjukkan gangguan endokrin setelah lahir. Berhubungan dengan hal tersebut diperkirakan bahwa UDT adalah bagian dari *testicular dysgenesis syndrome* (TDS), yaitu gangguan perkembangan gonad akibat pengaruh lingkungan dan/atau genetik pada awal kehamilan, termasuk paparan dengan bahan kimia yang mengganggu endokrin. TDS meliputi antara lain, kriptorkismus, hipospadia, penurunan fertilitas, peningkatan risiko keganasan, dan disfungsi sel Leydig/Sertoli.¹¹ Undesensus testis juga berkaitan dengan riwayat merokok ibu pada saat gestasi dan kelahiran prematur.

3.5 Patofisiologi

3.5.1 Gangguan dan Penurunan Testis

Proses turunnya testis terbagi dalam dua fase, yaitu transabdominal dan inguinal. Selama fase transabdominal, perkembangan gubernakulum dan ligamen genito-inguinal memainkan peranan penting. Hormon anti-Mullerian meregulasi fase transabdominal. Induksi pada gubernakulum bergantung pada fungsi gen *Ins13*.¹² Gen ini diekspresikan pada sel Leydig, dan delesi pada gen tersebut menyebabkan UDT bilateral dengan testis dan duktus genital yang bebas bergerak.¹³ Androgen memainkan peranan penting pada kedua fase, dan famili gen lain (seperti *HOX* dan *GREAT/RXFP2*) juga penting untuk perkembangan organ genital dan mungkin berhubungan dengan gangguan penurunan testis.^{14,15}

3.5.2 Kontrol Hormonal dari Penurunan Testis

Gangguan penurunan testis dapat disebabkan oleh dua faktor hormonal, yaitu hipogonadisme dan tidak sensitifnya androgen (*androgen insensitivity*). Peningkatan insidensi gangguan sistem reproduksi pada laki-laki dapat terjadi akibat peningkatan paparan estrogen selama gestasi.¹⁸ Beberapa pestisida dan bahan kimia sintetik dapat bertindak sebagai modulator hormonal dan sering memiliki aktivitas estrogenik (*xeno-oestrogens*).¹⁹ Sifat estrogenik dan anti-androgenik bahan-bahan kimia tersebut dapat menyebabkan hipospadia, kriptorkismus, penurunan densitas sperma, dan peningkatan insiden tumor testis pada hewan coba.²⁰

3.6 Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan kunci utama dalam evaluasi pasien dengan kriptorkismus.^{3,8}

Faktor risiko orang tua perlu ditanyakan seperti paparan obat hormonal, gangguan genetik atau gangguan hormon, riwayat usia kehamilan dan perlu ditanyakan riwayat apakah terlihat atau teraba testis dalam skrotum ketika 6 bulan pertama lahir (terkait kejadian *testicular ascend*) dan riwayat operasi khususnya operasi pada inguinal (kriptorkismus sekunder).⁴

Dalam pemeriksaan testis, pasien yang diperiksa dalam posisi *frog-legged supination*. Pemeriksaan harus meliputi perabaan testis, posisi mobilitas, ukuran dan posisi meatus uretra.^{4,8,16} Pemeriksaan perabaan/palpasi testis dilakukan dengan jari pemeriksa, dengan atau tanpa lubrikan, menekan kanalis inguinalis hingga menuju ke regio pubis. Testis akan teraba dengan konsistensi kenyal pada jari ketika ditekan.⁴

Jika testis tidak teraba dalam posisi terlentang, pasien diminta duduk atau jongkok atau berdiri (pada usia yang lebih tua) dan kemudian dilakukan pemeriksaan palpasi ulang.^{4,8} Hal ini disarankan karena abduksi pada paha dapat menghambat refleks kremaster atau refleks yang muncul ketika melakukan *scratching* paha bagian dalam.¹⁶ Jika masih tidak teraba, kemungkinan letak testis ektopik perlu dipikirkan.⁴

Pencitraan tidak dapat menentukan dengan pasti ada tidaknya testis. Ultrasonografi kurang sensitif dalam mendeteksi ada tidaknya testis intraabdominal. Karena itu, penggunaan USG atau MRI pada kriptorkismus terbatas dan hanya digunakan pada kasus-kasus tertentu seperti identifikasi struktur mullerian pada kecurigaan *Disorder of Sex Development* (DSD).⁴

Pada kasus testis bilateral yang tidak teraba dan bahkan tanda seperti ambiguitas genital, hiperpigmentasi skrotum, pikirkan kemungkinan DSD, perlu dilakukan konsultasi dengan *expert* serta penilaian status endokrin dan genetik.^{4,16}

3.7 Komplikasi

3.7.1 Efek Patofisiologis pada Gangguan Penurunan Testis

3.7.1.1 Degenerasi Sel Germinal

Degenerasi sel-sel germinal pada gangguan penurunan testis tampak jelas setelah tahun pertama kehidupan. Proses degeneratif yang terjadi bermacam-macam, tergantung pada posisi testis.²¹ Selama tahun kedua, jumlah sel-sel germinal menurun. Pada 10-45% pasien, kehilangan seluruh sel germinal dapat terjadi. Oleh karena itu penanganan yang segera (harus dilakukan dalam 1 tahun setelahnya) sangat dianjurkan untuk mempertahankan spermatogenesis dan produksi hormon serta menurunkan risiko tumor testis, khususnya pada kasus bilateral. Terapi pembedahan adalah metode yang paling efektif dan dapat diandalkan untuk menurunkan testis ke skrotum. Terapi hormonal dengan hCG (*Human chorionic gonadotropin*) dahulu banyak digunakan, namun kini telah ditinggalkan karena meningkatnya apoptosis sel germinal setelah terapi.²² Penelitian meta-analisis tentang penggunaan terapi dengan GnRH (*Gonadotropin-releasing hormone*) dan hCG memberikan angka keberhasilan yang buruk. Dilaporkan bahwa pemberian terapi hCG bisa membahayakan spermatogenesis kedepannya.³

Terdapat peningkatan bukti yang mengindikasikan bahwa pada kasus-kasus UDT unilateral, testis normal di sisi kontralateral juga kemungkinan mengalami abnormalitas struktural, yang meliputi volume yang lebih kecil, konsistensi yang lebih lunak, dan berkurangnya *marker*/penanda potensi fertilitas di masa depan (rasio spermatogonia/ tubulus dan spermatogonia gelap). Ini mengimplikasikan bahwa kriptorkismus unilateral juga dapat mempengaruhi testis kontralateral dan pasien serta orang tua harus diberikan informasi secara tepat.³

3.7.1.2 Hubungan dengan Fertilitas

Testis yang berada di skrotum dapat mempertahankan suhu 2-4°C di bawah suhu tubuh. Hal ini merupakan mekanisme yang penting dalam spermatogenesis. Pada UDT, mekanisme termoregulasi tersebut tidak dapat berjalan dengan baik karena suhu testis akan mengikuti suhu abdomen dan suhu pada kanalis

inguinalis. Hal ini akan menyebabkan *thermal injury* yang dimediasi oleh ROS dan *heat-shock protein*. *Thermal injury* tersebut dapat menyebabkan gangguan fungsi sel germinal dan sel Sertoli.^{16,17}

Parameter semen (jumlah sperma, motilitas, morfologi, dan sebagainya) sering terganggu pada laki-laki dengan riwayat kriptorkismus.²³ Pembedahan pada tahun pertama atau kedua setelah lahir dapat memberikan efek positif pada fertilitas.²⁴ Namun, belum terdapat bukti bahwa orkidopeksi segera memberikan efek protektif. Pada pria dengan riwayat UDT unilateral, paternitas hampir sama (89,7%) dengan pada pria tanpa UDT (93,7%). Pada pria dengan UDT bilateral, oligozoospermia dapat ditemukan pada 31% dan azoospermia pada 42%.²⁵

Pada laki-laki dengan UDT unilateral, kemampuan untuk menjadi seorang ayah tidak bergantung pada usia saat orkidopeksi, lokasi testis sebelum operasi, maupun ukuran testis sebelum operasi.²⁶ Namun, riwayat UDT unilateral dapat mengakibatkan potensi menurunnya fertilitas, seperti memanjangnya waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kehamilan.²⁵

Pada laki-laki dengan UDT bilateral, dapat ditemukan oligospermia pada 31% pasien, dan azoospermia pada 42% pasien, dengan tingkat paternitas berkurang menjadi 35-53%. Pada kasus UDT bilateral dengan azoospermia, orkidopeksi pada saat usia dewasa pun dapat menghadirkan spermatozoa di dalam ejakulat.²⁷ Selain itu, juga penting untuk melakukan skrining hipogonadisme, karena hal tersebut dapat merupakan efek jangka panjang dari kriptorkismus dan dapat berkontribusi pada gangguan fertilitas serta masalah-masalah yang berpotensi seperti defisiensi testosteron dan sindrom metabolik.³

3.7.1.3 Tumor Sel Germinal

Kriptorkismus adalah salah satu faktor risiko dari kanker testis dan berhubungan dengan mikrokalsifikasi testis serta karsinoma in situ dari testis. Dalam 5-10% kasus kanker testis terdapat riwayat UDT.²⁸ Risiko terjadinya tumor sel germinal pada kriptorkismus adalah 3,6-7,4 kali lebih besar bila dibandingkan dengan populasi pada umumnya, dan 2-6% laki-laki dengan riwayat UDT akan mendapatkan tumor testis.²⁴ Orkidopeksi yang dilakukan sebelum usia pubertas dilaporkan dapat menurunkan risiko terjadinya kanker testis.²⁹ Walaupun demikian, terdapat bukti yang mengindikasikan bahwa bahkan pada pria yang menjalani orkidopeksi dini, masih terdapat risiko kanker testis yang lebih tinggi dibandingkan dengan pria tanpa UDT. Oleh sebab itu, semua pria dengan riwayat UDT harus

diperingatkan bahwa mereka memiliki peningkatan risiko terjadinya kanker testis dan harus melakukan pemeriksaan testis sendiri secara rutin.³

3.8 Tatalaksana

3.8.1 Terapi Hormonal

Pemberian hCG atau GnRH tidak direkomendasikan pada tatalaksana UDT pada pasien dewasa.³ Walaupun 15-20% testis berhasil turun selama terapi hormonal, seperlima dari persentase tersebut kembali naik. Selain itu, tidak terdapat data jangka panjang penggunaannya serta terdapat kekhawatiran mengenai terapi dengan hCG dapat membahayakan spermatogenesis melalui peningkatan apoptosis pada sel germinal.²² Oleh karena itu, terapi hormonal tidak dianjurkan lagi saat ini.²⁶

3.8.2 Terapi Pembedahan

Angka keberhasilan terapi bedah pada kasus UDT adalah 70-90%.³⁰ Ketika *spermatic cords* atau pembuluh darah spermatik terlalu pendek untuk perpindahan testis ke dalam skrotum, orkidopeksi bertahap (prosedur Fowler-Stephens) dapat dilakukan. Teknik tersebut dapat dilakukan dengan bedah terbuka, laparoskopi, atau bedah mikro.²⁵

Pada UDT tidak terpalpasi, hal pertama yang dilakukan adalah memastikan ada tidaknya testis. Selanjutnya hal yang dilakukan setelah ditemukan testis adalah menentukan apakah testis akan diturunkan atau diangkat. Untuk memastikan letak testis intra-abdomen, dapat dilakukan dengan laparoskopi diagnostik. Untuk testis yang berada >2 cm di atas annulus inguinalis interna, testis tidak dapat diturunkan ke dalam skrotum tanpa pembelahan dari vasa testikular, dapat menggunakan *Fowler-Stephens orchidopexy*.⁴

Pada remaja, pengangkatan testis intra-abdomen (dengan testis kontralateral yang normal) dapat direkomendasikan karena terdapat risiko keganasan. Pada orang dewasa dengan UDT yang teraba dan testis kontralateral berfungsi normal (yaitu eugonad secara biokimia), orkidektomi dapat ditawarkan karena terdapat bukti bahwa UDT memiliki risiko tinggi GCNIS (*germ cell neoplasm in situ*) dan perkembangan tumor sel germinal (*germinal cell tumor/ GCT*) di masa depan serta pemeriksaan testis sendiri secara rutin bukan merupakan pilihan pada pasien-pasien ini.

Pada pasien dengan UDT unilateral dan gangguan fungsi testis pada testis

kontralateral berupa hipogonadisme biokimia dan/atau gangguan produksi sperma (infertilitas), orkidopeksi dapat ditawarkan untuk mempertahankan produksi androgen dan fertilitas bila memungkinkan untuk dilakukan pembedahan. Namun, biopsi multipel pada UDT direkomendasikan pada saat orkidopeksi untuk mengeksklusi GCNIS intratestis sebagai indikator prognostik perkembangan GCT di masa depan (opini konsensus panel).³¹

Tatalaksana UDT dimulai dari usia 6 bulan, karena setelah usia 6 bulan, UDT jarang turun ke skrotum. Tatalaksana yang memposisikan testis kembali ke skrotum sudah harus selesai dilakukan pada usia 12 bulan atau maksimal usia 18 bulan karena pemeriksaan histologi pada usia tersebut telah menunjukkan kehilangan sel germinal dan sel leydig yang progresif.⁴

Biopsi pada saat orkidopeksi dapat menunjukkan karsinoma in situ yang dapat dibuang dan hal tersebut mencegah terjadinya tumor ganas. Jika tidak dikoreksi hingga dewasa, testis yang tidak turun tidak boleh dibuang karena masih menghasilkan testosteron. Oleh karena itu, koreksi UDT bilateral, bahkan pada usia dewasa, dapat menghasilkan produksi sperma pada laki-laki yang sebelumnya azoospermia.²⁷

Komplikasi paling parah yang dapat terjadi setelah orkidopeksi adalah kerusakan pembuluh darah dan hal tersebut dapat menyebabkan atrofi testis pada 1-2% kasus. Pada kasus *non-palpable* testis, angka atrofi pasca operasi adalah 12%, sedangkan pada kasus yang membutuhkan orkidopeksi bertahap angka atrofi pasca operasi mencapai 40%.³² Pada saat dilakukan orkidektomi pada tatalaksana GCT, biopsi pada testis kontralateral harus disarankan pada pasien dengan risiko GCNIS yang tinggi (yaitu riwayat UDT, volume testis <12 mL, spermatogenesis yang buruk).³

3.9 Kesimpulan

- Penyebab UDT adalah multifaktorial dan dapat disebabkan oleh faktor genetik dan gangguan endokrin pada awal kehamilan.
- Undesensus testis sering berhubungan dengan disgenesis testis dan faktor risiko dari infertilitas dan tumor sel germinal dan pasien harus diberikan informasi yang jelas akan hal ini
- Paternitas pada laki-laki dengan kriptorkismus unilateral hampir sama dengan laki-laki tanpa kriptorkismus.
- Kriptorkismus bilateral menurunkan kemungkinan untuk menjadi seorang ayah secara bermakna.

3.10 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Jangan gunakan terapi hormonal pada kriptorkismus pada pria pasca-pubertas.	Kuat
Orkiofunikulusis dan orkidopeksi sebelum usia 12 bulan dan maksimal 18 bulan dapat memberikan efek menguntungkan bagi perkembangan testis saat dewasa.	Kuat
Lakukan laparoskopik diagnostik untuk mengetahui lokasi testis intraabdominal.	Kuat
Bila UDT dikoreksi saat dewasa, lakukan biopsi testis untuk mendeteksi GCNIS intratubular.	Kuat
Pria dengan UDT unilateral dan fungsi hormonal atau spermatogenesis yang normal harus ditawarkan untuk menjalani orkidektomi.	Kuat
Pria dengan UDT unilateral atau bilateral dengan hipogonadisme biokimia dan atau kegagalan spermatogenik (yaitu infertilitas) dapat ditawarkan untuk menjalani orkidopeksi unilateral atau bilateral bila memungkinkan secara teknis.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Duarsa GWK. Undesensus Testis. In: Kelainan Testis: Anatomi, Fisiologi & Tata Laksana. Denpasar: Udayana University Press;2019. p. 32–49.
2. Antic T, Hyjek EM, Taxy JB. The vanishing testis: a histomorphologic and clinical assessment. *Am J Clin Pathol*. 2011 Dec;136(6):872-80.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Arnhem; EAU: 2021.
4. Radmayr C, Dogan HS, Hoebcke P, Kocvara R, et al. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *J Pediatr Urol*. 2016 Dec;12(6):335-343.
5. Van Brakel J, de Muinck Keizer-Schrama SM, van Casteren NJ, Hazebroek FW, et al. Scrotal ultrasound findings in previously congenital and acquired unilateral undescended testes and their contralateral normally descended testis. *Andrology*. 2015 Sep;3(5):888-94.
6. van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hendriks AE, et al. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2014 Apr;49(4):599-605.
7. Varela-Cives R, Mendez-Gallart R, Estevez-Martinez E, Rodriguez-Barca P, et al. A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. *Int Braz J Urol*. 2015 Jan-Feb;41(1):57-66.
8. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, Baskin LS, et al.; American Urological Association. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014 Aug;192(2):337-45.
9. Bulemela JC, Ngibarwa EN, Ramaiya K, et al. Prevalence of Undescended Testis and its Associated Factors among under-fives seen at Reproductive and Child Health Clinic in Ifakara, Tanzania. *Tanzania Med J*. 2013; 26: 18–23.
10. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M, Skakkebaek NE, Toppari J. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004 Apr 17;363(9417):1264-9.
11. Kurpisz M, Havryluk A, Nakonechnyj A, Chopyak V, Kamieniczna M. Cryptorchidism and long-term consequences. *Reprod Biol*. 2010 Mar;10(1):19-35.
12. Huang Z, Kaftanovskaya EM, Rivas B, et al. Mechanisms of INSL3 signaling in male reproductive organs. *Italian J Anat Embry*. 2013: 118(1); 32-33
13. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159 Suppl 1:S75-82.
14. Arrighi S, Bosi G, Groppetti D, et al. An insight into testis and gubernaculum dynamics of INSL3 - RXFP2 signalling during testicular descent in the dog. *Reproduction Fer Dev*. 2010: 22(5):751-60.

15. Yuan FP, Li X, Lin J, et al. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH receptor knockout mice. *Reproduction*. 2010;22: 751–760.
16. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. *Campbell Walsh Urology*. Elsevier Health Sciences, 2020.
17. Niedzielski JK, Oszukowska E, Slowikowska-Hilczer J. Undescended testis - current trends and guidelines: a review of the literature. *Arch Med Sci*. 2016 Jun 1;12(3):667-77.
18. Nation TR, Buraundi S, Balic A, Farmer PJ, Newgreen D, Southwell BR, Hutson JM. The effect of flutamide on expression of androgen and estrogen receptors in the gubernaculum and surrounding structures during testicular descent. *J Pediatr Surg*. 2011 Dec;46(12):2358-62.
19. Cederroth CR, Nef S. Diethylstilbestrol action on Leydig cell function and testicular descent. *CHIMIA International Journal for Chemistry*. 2008; 62: 401–405.
20. Svechnikov K, Stukenborg JB, Savchuck I, Söder O. Similar causes of various reproductive disorders in early life. *Asian J Androl*. 2014 Jan-Feb;16(1):50-9.
21. Mahood IK, Scott HM, Brown R, Hallmark N, Walker M, Sharpe RM. In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect*. 2007 Dec;115 Suppl 1(Suppl 1):55-61.
22. Shaha C, Tripathi R, Mishra DP. Male germ cell apoptosis: regulation and biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010 May 27;365(1546):1501-15.
23. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159 Suppl 1:S87-90
24. Moretti E, Di Cairano G, Capitani S, Scapigliati G, Baccetti B, Collodel G. Cryptorchidism and semen quality: a TEM and molecular study. *J Androl*. 2007 Jan-Feb;28(1):194-9.
25. Goel P, Rawat JD, Wakhlu A, Kureel SN. Undescended testicle: An update on fertility in cryptorchid men. *Indian J Med Res*. 2015 Feb;141(2):163-71.
26. European Association of Urology (EAU). *Guidelines on Male Infertility*. In: *EAU Guidelines*. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2015.
27. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Canadian Urological Association Journal*. 2011; 5: 210.
28. Pourkeramati F, Soltanghorae H, Amirjannati N, Akhondi MM, Reza Khorram Khorshid HR. Prevalence of intratubular germ cell neoplasia in cryptorchid testes of infertile men. *Iran J Reprod Med*. 2013 Apr;11(4):339-42.
29. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, Coughlin MT, Bellingier MF, LaPorte RE. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Mar;151(3):260-3.

30. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1835-41.
31. Banks K, Tuazon E, Berhane K, Koh CJ, De Filippo RE, Chang A, Kim SS, Daneshmand S, Davis-Dao C, Lewinger JP, Bernstein L, Cortessis VK. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Feb 18;3:182.
32. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variations in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for cryptorchidism. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e576-82.

4.1 Keganasan Sel Germinal Testis dan Infertilitas Pria

Keganasan testis merupakan keganasan paling umum pada pria Kaukasia berusia 15-40 tahun, dan terjadi pada 1% pada pria subfertil.¹ Studi di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung oleh Sugandi menyebutkan bahwa sebanyak 24% dari seluruh keganasan urologi di RSUP Dr. Hasan Sadikin adalah tumor testis.² Studi di RSUD Dr. Soetomo Surabaya menemukan dalam periode 5 tahun, terdapat sebanyak 46 kasus tumor testis dengan insiden tersering pada usia 15-34 tahun, dengan gambaran patologi tersering adalah seminoma.³ Penyebab tumor testis belum diketahui dengan pasti, namun ada lima faktor risiko yang dianggap sudah pasti (*well-established*) yakni kriptorkismus, ras kulit putih, riwayat keluarga dengan tumor testis, riwayat personal dengan tumor testis yang kontra-lateral serta adanya GCNIS termasuk *intratubular germ cell neoplasm* (ITGCN).⁴

Perkembangan keganasan testis juga diperkirakan berhubungan dengan TDS, yang merupakan gangguan perkembangan testis yang disebabkan oleh pengaruh lingkungan dan/atau genetik pada kehamilan. Sekuel TDS meliputi kriptorkismus, hipospadia, infertilitas dan peningkatan risiko kanker testis. Bahan kimia yang mengganggu endokrin juga berhubungan dengan disfungsi seksual dan parameter semen yang abnormal.⁵ Keganasan testis bisa menyebabkan efek buruk pada kesehatan reproduksi pria, baik dari sebelum terapi maupun akibat dari terapi sitotoksik, sehingga usaha untuk mempertahankan fungsi fertilitas yang tersisa harus ditawarkan.

4.2 Tatalaksana Pada Infertilitas Pria dengan Keganasan Germinal

Tatalaksana pada keganasan testis seperti kemoterapi sitotoksik dan pembedahan dapat menyebabkan disfungsi reproduksi pasca terapi akibat gangguan pada *spermatogonial stem cell* dan kegagalan spermatogenesis reversibel maupun permanen.⁶ Tingkat kerusakan gonad bergantung dari dosis radiasi dan jenis obat kemoterapi yang digunakan. Studi terdahulu menunjukkan bahwa pada pasien yang mendapat radiasi pada testis sebesar 1,2 sampai 3,0 Gy

yang terbagi dalam 14-26 sesi mengalami azoospermia pasca terapi, dan tidak membaik setelah *follow-up* selama 17-43 bulan untuk pasien yang menerima dosis 1,4 – 2,6 Gy. Di sisi lain kemampuan fertilitas kembali pada 2 pasien yang menerima dosis 1,2 Gy. Studi lain menunjukkan bahwa pada pasien kanker testis yang menjalani kemoterapi dengan cisplatin menunjukkan bahwa azoospermia terjadi secara sementara. Spermatogenesis dapat kembali pada sekitar 48% pasien setelah 2 tahun dan 80% setelah 5 tahun.⁷

Menimbang adanya kemungkinan kerusakan testis permanen, pasien terutama dengan usia muda yang belum atau baru saja berkeluarga perlu mempertimbangkan beberapa tindakan yang bisa dilakukan sebelum menjalani terapi agen gonadotoksik atau menjalani pembedahan ablasi yang dapat mengganggu spermatogenesis atau ejakulasi (kemoterapi, terapi radiasi, pembedahan retroperitoneal).⁸ Pilihan terapi yang dapat direkomendasikan adalah onkoTESE atau kriopreservasi semen (masturbasi, elektro-ejakulasi, atau *vibratory stimulation*).⁹

4.2.1 OnkoTESE

Pasien dengan keganasan, onkoTESE sering dilakukan karena tingginya risiko azoospermia. Insides azoospermia sebelum tatalaksana adalah 5 – 10% pada pasien dengan kanker testis (lebih tinggi 1 % dibandingkan populasi normal).¹⁰ Tindakan TESE yang dilakukan bersamaan pada saat prosedur orchiectomy dinamakan onkoTESE.¹¹ Prinsip pembedahan pada OnkoTESE tidak berbeda dengan teknik mTESE pada pria dengan infertilitas (misal NOA). Dalam hal ini, rujukan ke ahli urologi yang ahli dalam bidang *microsurgery* disarankan dengan fasilitas untuk kriopreservasi sperma.⁶ Tindakan onkoTESE pada pasien dengan keganasan testis sering kali menjadi tantangan karena sampel perlu diambil dari jaringan nonkanker yang telah dipisahkan dari jaringan kanker.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Chan et al., menunjukkan keberhasilan terapi pada kelompok yang dilakukan TESE dikombinasikan dengan ICSI pada pasien azoospermia akibat keganasan.¹²

Jika dilihat dari pola kejadiannya, tindakan onkoTESE pada pasien kanker dapat dikategorikan menjadi 3 jenis yaitu:

- i. TESE diambil dari testis kontralateral (normal) pada saat orkiectomi akibat tumor testis unilateral
- ii. TESE diambil dari sisi sehat pada tumor dengan tumor testis *synchronous* bilateral

- iii. TESE diambil pada testis dengan tumor *metachronous* pada pasien dengan riwayat orkiektomi.¹⁰

Tingkat keberhasilan pengambilan sperma pada tindakan onkoTESE adalah 45 – 59%. Angka ini tidak jauh berbeda dibandingkan pada pasien normal (bukan keganasan) yaitu sekitar 30 – 60%.¹⁰ Salah satu kegagalan dari onkoTESE disebabkan oleh spermatozoa yang ditemukan terpengaruh oleh keganasan atau spermatozoa ditemukan berasal dari tubulus seminiferus dengan karsinoma in situ.¹³

4.2.2 Kriopreservasi / sperm bank

Prosedur standar yang dilakukan pada pasien yang akan dilakukan preservasi fertilitas sebelum terapi sitotoksik.⁶ Dengan semakin berkembangnya teknologi bantuan reproduksi dan bank sperma, memungkinkan penyimpanan sperma bahkan pada pria dengan kualitas sperma yang rendah.¹⁴ Tingkat keberhasilan pengambilan sperma untuk keperluan penyimpanan berbeda-beda bergantung kepada tindakan tatalaksana pada tumor yang dilakukan (Tabel 6).¹⁵

Mempertimbangkan biaya yang perlu dikeluarkan, penyimpanan sperma dengan kriopreservasi masih dapat dikatakan menguntungkan jika dilakukan sebelum tindakan kemoterapi, *retroperitoneal lymph node dissection* (RPLND), maupun radioterapi, jika penyimpanan dilakukan terbatas hingga 6 tahun.¹⁵ Penelitian oleh Saito et al. mengatakan bahwa 78% dari 51 pasien yang memutuskan untuk melakukan merasa terbantu secara emosional dalam menghadapi beban psikis akibat kanker, 80% dari pasien ini mengaku menyarankan tindakan yang sama kepada pasien lain dengan riwayat keganasan.¹⁶ Kriopreservasi sangat direkomendasikan untuk semua pasien kanker yang akan mendapatkan kemoterapi, radioterapi, RPLND.¹⁷

Tabel 6. Karakteristik fertilitas dan reproduksi pada pasien kanker testis¹⁵

	Orkiektomi + <i>active</i> <i>surveillance</i> , %	Orkiektomi + kemoterapi, %	Orkiektomi + RPLND, %	Orkiektomi + RT, %
Kemungkinan azoospermia	18 ^a	18 ^a	14 ^a	6 ^a
Kemungkinan konsepsi normal	65 ^a	47 ^a	52 ^a	28 ^a
Inseminasi intrauterin berhasil	16	16	16	16
Inseminasi in vitro berhasil	29	29	29	29
Keberhasilan mTESE	50	85	50	50
Keberhasilan ICSI	43	43 ^b	43	43
Kemungkinan keberhasilan kehamilan (kriopreservasi)	72	63	67	56
Kemungkinan keberhasilan kehamilan (tanpa kriopreservasi)	62	52	54	38

^a minimal 12 bulan pasca terapi

4.3 Testicular Microlithiasis

Mikrolitiasis testikular atau *testicular microlithiasis* (TM) adalah diagnosis radiologi tanpa bayangan hiperekoik berukuran 1 – 3 mm pada parenkim testis.¹⁸ Insidensi mikrokalsifikasi pada populasi umum tidak diketahui pasti. Temuan mikrolitiasis testis dari hasil USG umum ditemukan pada pasien TGCT, kriptorkismus, disgenesis testis, infertilitas, atrofi testis, sindrom Klinifelter, hipogonadisme, pria dengan pseudohermaprodit, varikokel, kista epididimis, *pulmonary microlithiasis* dan limfoma non-hodgkin.²¹ Insidensi dilaporkan lebih tinggi pada alat USG yang memiliki frekuensi lebih tinggi.²²

Hubungan antara TM dengan infertilitas masih belum jelas, akan tetapi berhubungan dengan disgenesis testis. TM diperkirakan disebabkan sel mati yang

masuk dan menyumbat tubulus seminiferus dan kegagalan sel sertoli untuk memfagosit debris sehingga terjadilah kalsifikasi. TM ditemukan pada testis yang beresiko berkembang menjadi keganasan. Insidensi yang dilaporkan bahwa pada pria dengan TGCT memiliki insidensi TM sebesar 6-46%, maka dari itu TM harus dipertimbangkan sebagai lesi pra-kanker.⁸

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis dari studi-studi kasus kontrol mengindikasikan bahwa TM berkaitan dengan kemungkinan 18 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami kanker testis pada pria infertil (OR gabungan: 18,11, 95% CI 8,09-40,55; $p < 0,0001$).¹⁹ TM harus dianggap sebagai pre-malignansi pada kondisi ini dan pasien diberikan konseling secara tepat. Biopsi testis dari pria dengan TM menunjukkan prevalensi GCNIS yang tinggi, terutama pada pria dengan mikrokalsifikasi bilateral.²⁰ Akan tetapi, TM juga dapat terjadi pada kondisi testis jinak dan mikrokalsifikasi itu sendiri tidak bersifat ganas. Sehingga, hubungan TM dengan TGCT masih kontroversial dan tantangannya adalah untuk mengidentifikasi pria dengan risiko GCNIS dan risiko TGCT di masa depan.

Tabel 7. Faktor risiko yang memerlukan pemantauan pada pasien mikrolitiasis testikular²⁰

Riwayat tumor sel germinal
Riwayat gagal turunnya testis
Riwayat orkidopeksi
Atrofi testis hingga volume < 12 ml
Riwayat tumor sel germinal pada keluarga

Decastro et al. mengindikasikan bahwa kanker testis tidak akan terjadi pada mayoritas pria dengan TM (98,4%) pada saat *follow-up* selama 5 tahun.¹⁹ Oleh sebab itu, program skrining yang ekstensif hanya akan bermanfaat pada pria dengan risiko yang signifikan. Pada konteks ini, akan cukup bijaksana untuk menyarankan pasien-pasien dengan TM dan yang memiliki faktor risiko kanker testis untuk setidaknya menjalani pemeriksaan testis secara rutin (tabel 7).^{20,21}

Pasien-pasien ini juga dapat ditawarkan untuk menjalani pemeriksaan fisik tahunan oleh dokter spesialis urologi dan *follow-up* menggunakan ultrasonografi, meskipun protokol *follow-up* dapat sulit untuk diimplementasikan. Karena atrofi testis dan infertilitas memiliki kaitan dengan kanker testis, beberapa penulis merekomendasikan biopsi atau ultrasonografi *follow-up* bila tampak TM.²² Akan

tetapi, mayoritas pasien yang azoospermia akan menjalani biopsi terapeutik (yaitu pengambilan sperma), sehingga diagnosis definitif dapat dibuat dan terdapat kurangnya bukti yang menunjukkan prevalensi kanker testis yang lebih tinggi pada pasien dengan TM dan atrofi testis. Pada pasien dengan TM insidental, risiko GCNIS kemungkinan rendah dan pendekatan yang logis adalah dengan menginstruksikan pasien untuk melakukan pemeriksaan testis sendiri secara rutin.

Tabel 8. Rekomendasi pemeriksaan pencitraan dan pemantauan pada pasien mikrolitiasis testikular²⁰

Ultrasonografi	< 5 per lapang pandang	> 5 per lapang pandang	Diffuse	< 5 per lapang pandang namun total ≥ 5
Testis normal, tanpa faktor risiko	D/C	D/C	Ultrasound berkala	D/C
Testis dengan faktor risiko ^a	GCT dalam pemantauan onkologis Faktor lain: D/C	Ultrasound berkala	Ultrasound berkala	GCT dalam pemantauan onkologis Faktor lain: D/C
Gangguan genetik (Klinefelter)	Pemantauan dengan ultrasound pada bulan 6 dan 12, cari nodul berukuran > 3mm Jika tidak ada: D/C	Pemantauan dengan ultrasound pada bulan 6 dan 12, cari nodul berukuran > 3mm Jika tidak ada: D/C	Rujuk ke spesialis	D/C
Lesi fokal Makrokalsifikasi	Rujuk pada spesialis Pertimbangkan pemantauan ketat (setiap 4 – 6 minggu) dengan MRI kontras, biopsi, atau orkiektomi			

D/C: Tidak perlu pemantauan;

^afaktor risiko: lihat tabel 7

4.4 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Penting untuk mendorong dan menjelaskan pasien dengan TM mengenai pemeriksaan sendiri, diharapkan ini dapat mendorong deteksi dini TGCT.	Lemah
Jangan lakukan biopsi testis, USG skrotum <i>follow-up</i> , pengukuran marker tumor biokimia, atau CT abdomen atau pelvis pada pria dengan TM terisolasi tanpa faktor risiko tambahan (misal infertilitas, kriptorkismus, kanker testis, dan atrofi testis).	Kuat
Biopsi testis dapat ditawarkan pada pria infertil dengan TM, yang masuk ke dalam salah satu dari kelompok risiko tinggi berikut: kegagalan spermatogenik (infertilitas), TM bilateral, testis atrofik (<12 mL), riwayat UDT dan TGCT.	Lemah
Bila terdapat penemuan yang mencurigakan pada pemeriksaan fisik atau USG pada pasien dengan TM dengan lesi yang berkaitan, lakukan eksplorasi bedah inguinal dengan biopsi testis atau tawarkan orkidektomi setelah pertemuan multidisiplin dan diskusi dengan pasien.	Kuat
Pria yang menjalani terapi TGCT memiliki peningkatan risiko hipogonadisme, disfungsi seksual, dan risiko kardiovaskular. Pria tersebut harus ditangani dalam setting tim multidisiplin dan <i>late effect clinic</i> (klinik yang menangani pasien yang menerima terapi kanker) yang berdedikasi.	Lemah
Kriopreservasi harus dilakukan sebelum orkidektomi karena pria dengan kanker testis dapat memiliki abnormalitas semen yang signifikan (termasuk azoospermia).	Lemah
Pria dengan kanker testis dan azoospermia atau abnormalitas berat pada parameter semen dapat ditawarkan untuk menjalani onkoTESE pada saat orkidektomi radikal.	Lemah
Kriopreservasi semen ditawarkan kepada semua kandidat pasien yang akan menjalani kemoterapi, radiasi atau intervensi bedah yang mungkin mengganggu spermatogenesis atau menyebabkan gangguan ejakulasi.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Peng X, Zeng X, Peng S, Deng D, Zhang J. The association risk of male subfertility and testicular cancer: A systematic review. *PLoS One*. 2009;4(5):1–8.
2. Sugandi S. Referral Pattern of Urological Malignancy in Indonesia. *Br J Urol*. 1989;63(1):1–3.
3. Mukti AI, Hakim L, Djatisoesanto W, Hardjowijoto S. Testicular Cancer in Soetomo Hospital Surabaya: Retrospective Study. Vol. 25, *Indonesian Journal of Urology*. 2018.
4. Duarsa GWK. *Buku Ajar Massa Skrotum dan Testis Etiopatogenesis dan Tatalaksana*. Denpasar: Airlangga University Press;
5. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972–8.
6. Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Schostak M, et al. “Onco-tese”: Testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy - New guidelines? *Urology*. 2003;61(2):421–5.
7. Okada K, Fujisawa M. Recovery of Spermatogenesis Following Cancer Treatment with Cytotoxic Chemotherapy and Radiotherapy. *World J Mens Health*. 2019 May;37(2):166-174.
8. EAU. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *Eur Assoc Urol*. 2020;232.
9. Paduch DA. Testicular cancer and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2006;16(6):419–27.
10. Hamano I, Hatakeyama S, Nakamura R, Fukuhara R, Noro D, Seino H, et al. Onco-testicular sperm extraction (Onco-TESE) from a single testis with metachronous bilateral testicular cancer: A case report. *Basic Clin Androl*. 2018;28(1):1–5.
11. Parekh N V., Lundy SD, Vij SC. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(1):14–23.
12. Chan PTK, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. *Cancer*. 2001;92(6):1632–7.
13. Thomas J, Radia U, Ramsay J, Jayasena CN. Microdissection testicular sperm extraction for men undergoing cancer treatment. *Expert Rev Qual Life Cancer Care*. 2016;1(3):207–12.
14. Žáková J, Lousová E, Ventruba P, Crha I, Pochopová H, Vinklárková J, et al. Sperm cryopreservation before testicular cancer treatment and its subsequent utilization for the treatment of infertility. *Sci World J*. 2014;2014:575978
15. Gilbert K, Nangia AK, Dupree JM, Smith JF, Mehta A. Fertility preservation for men with testicular cancer: Is sperm cryopreservation cost effective in the era of assisted reproductive technology? *Urol Oncol Semin Orig Investig [Internet]*. 2018;36(3):92.e1-92.e9.
16. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, Yumura Y, Kubota Y. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer*.

2005;104(3):521–4.

17. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;25(2):287–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2010.09.007>
18. Aoun F, Slaoui A, Naoum E, Hassan T, Albisinni S, Azzo JM, et al. Testicular microlithiasis: Systematic review and Clinical guidelines. *Prog en Urol* [Internet]. 2019;29(10):465–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.purol.2019.07.001>
19. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-Year Followup Study of Asymptomatic Men With Testicular Microlithiasis. *J Urol*. 2008;179(4):1420–3.
20. Richenberg J, Belfield J, Ramchandani P, Rocher L, Freeman S, Tsili AC, et al. Testicular microlithiasis imaging and follow-up: guidelines of the ESUR scrotal imaging subcommittee. *Eur Radiol*. 2015;25(2):323–30.
21. Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang W Bin, Zheng H, et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2015;10(3):1–17.
22. Van Casteren NJ, Looijenga LHJ, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl*. 2009;32(4):279–87.

BAB V VARIKOKEL

Gede Wirya Kusuma Duarsa, Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, Medianto

5.1 Definisi

Varikokel adalah kelainan vaskular dari sistem drainase vena testis yang ditandai dengan pelebaran pleksus pampiniformis pada funikulus spermatis^{1,2} dan sering kali berkaitan dengan tanda-tanda sebagai berikut:³

- a. Kegagalan pertumbuhan dan perkembangan testis ipsilateral
- b. Adanya keluhan nyeri dan tidak nyaman
- c. Subfertilitas / infertilitas
- d. Hipogonadisme

5.2 Klasifikasi

Berikut ini adalah klasifikasi varikokel yang dapat digunakan pada praktik klinik:⁴

- a. Subklinis : tidak dapat dipalpasi atau dilihat saat istirahat atau ketika manuver Valsava, akan tetapi dapat terlihat dengan pemeriksaan Doppler
- b. Grade 1 : dapat dipalpasi ketika dilakukan manuver Valsava
- c. Grade 2 : dapat dipalpasi ketika istirahat, akan tetapi tidak dapat dilihat
- d. Grade 3 : dapat dilihat dan dipalpasi ketika istirahat

5.3 Epidemiologi

Secara umum, prevalensi varikokel dalam suatu studi adalah 48%. Dari 224 pasien, 104 memiliki varikokel unilateral, 120 memiliki varikokel bilateral, dengan kasus varikokel grade 3, grade 2, dan grade 1 secara berturut-turut adalah 62 (13,3%), 99 (21,1%), dan 63 (13,6%).⁵ Parameter analisis sperma yang lebih buruk biasanya berhubungan dengan varikokel derajat tinggi dan usia.⁶ Varikokel bilateral didapatkan pada 87% kasus.⁷

Sebuah studi terhadap 4.052 laki-laki berusia 2-19 tahun menunjukkan prevalensi varikokel sebanyak <1% pada usia 2-10 tahun, 7,8% pada usia 11-14 tahun, dan 14,1% pada usia 15-19 tahun.⁸ Studi di Indonesia melaporkan dari 95 laki-laki berusia 15-64 tahun melaporkan 89,5% varikokel ditemukan pada usia 15-24 tahun, 7,35% pada usia 25-44 tahun, dan 3,15% pada usia 45-64 tahun.⁹ Hal ini menunjukkan varikokel mulai terjadi pada usia pubertas.⁸

5.4 Etiologi dan Patofisiologi

Hingga saat ini, etiologi varikokel masih belum jelas. Meskipun demikian, terdapat beberapa kondisi di bawah ini yang dapat menyebabkan terjadinya varikokel:

1. Fenomena *nutcracker* (kompresi pada vena renalis kiri di antara aorta dan arteri mesenterica superior; vena renalis kiri menerima aliran darah dari vena spermatika kiri)^{2,10}
2. Insufisiensi katup vena¹⁰
3. Peningkatan tekanan intra abdominal^{2,10}
4. Faktor genetik^{10,11}
5. Indeks massa tubuh yang rendah^{10,12}

Varikokel berhubungan dengan penurunan kesuburan pada pria. ROS memiliki peran penting dalam patogenesis infertilitas pria yang berhubungan dengan varikokel, meskipun untuk mekanismenya masih belum dapat dijelaskan secara menyeluruh.¹³

ROS berlebih mempengaruhi fragmentasi DNA sperma, apoptosis spermatozoa yang menyebabkan fungsi sperma dan fertilisasi yang buruk. Kadar ROS pada testis sebagai respons dari peningkatan suhu (*heat stress*), iskemia dan produk vasodilator seperti nitrit oksida. Kadar ROS dalam semen akan semakin tinggi dengan derajat keparahan varikokel.¹⁴

5.5 Diagnosis

Diagnosis varikokel dapat dibuat berdasarkan pemeriksaan fisik, serta USG Doppler skrotum bila diperlukan. Beberapa nilai ambang batas diameter vena pada pemeriksaan USG digunakan untuk menilai adanya varikokel signifikan, namun diameter vena spermatika >3 mm dalam durasi >2 detik saat posisi berdiri dan saat manuver Valsava berhubungan dengan adanya varikokel yang bermakna secara klinis. Untuk menilai volume testis dapat digunakan rumus Lambert yaitu $\text{volume} = \text{panjang} \times \text{lebar} \times \text{tinggi} \times 0,71$. Ukuran testis berhubungan dengan fungsi testis pada pasien dengan infertilitas dan atau varikokel. Untuk pasien dengan varikokel dekstra unilateral, perlu dilakukan pemeriksaan terhadap kelainan atau patologi di area abdomen dan retroperitoneal.⁴ Tidak disarankan penggunaan USG untuk diagnosis varikokel subklinis (yang tidak terpalpasi) atau ketika evaluasi awal karena pengobatan varikokel subklinis seringkali tidak signifikan dalam

membantu infertilitas.¹⁵ Pada rumah sakit dimana tatalaksana dilakukan dengan skleroterapi antegrad atau retrograd atau embolisasi, diagnosis dikonfirmasi dengan foto *X-ray*.¹⁶

Tampakan klinis varikokel bervariasi mulai dari asimtomatik, nyeri tumpul atau merasa penuh pada skrotum terutama ketika berdiri.^{3,17} Derajat grading varikokel memiliki keterkaitan erat terhadap morfologi sperma, konsentrasi dan motilitas.¹⁸ Pasien dengan varikokel biasanya datang berobat karena parameter semen yang tidak normal.^{19,20} Beberapa studi menunjukkan terjadi perbaikan parameter semen setelah dilakukan varikokektomi, akan tetapi prosedur varikokektomi sebagai manajemen infertilitas masih belum jelas.^{19,21}

5.6 Tatalaksana

5.6.1 Dasar Pertimbangan

5.6.1.1 Varikokel dan Fertilitas

Varikokel ditemukan di hampir 15% populasi pria normal, di 25% populasi pria dengan kelainan analisis semen, dan di 35 – 40% populasi pria dengan infertilitas. Insidensi varikokel pada pria dengan infertilitas primer adalah sekitar 35 – 44%, sementara pria dengan infertilitas sekunder adalah 45 – 81%.^{3,4}

Hubungan yang jelas antara penurunan fertilitas pria dengan varikokel masih belum diketahui secara pasti. Peningkatan suhu skrotum, hipoksia, dan refluks metabolit toksik adalah beberapa hal yang menyebabkan disfungsi testis dan infertilitas akibat peningkatan stres oksidatif dan kerusakan DNA.²²

Sebuah meta-analisis menunjukkan adanya perbaikan parameter analisis semen pasca intervensi bedah pada pasien dengan abnormalitas analisis semen sebelumnya.²³ Selain itu, varikokektomi dapat meningkatkan angka kehamilan dan kelahiran hidup serta meningkatkan keberhasilan *surgical sperm retrieval* (SSR, metode ekstraksi sperma secara bedah) pada laki-laki azoospermia, sehingga varikokektomi disarankan untuk dilakukan sebelum mengikuti program fertilitas.²⁴ Motilitas sperma progresif sebelum varikokektomi merupakan faktor yang berhubungan secara signifikan dengan kejadian kehamilan spontan setelah varikokektomi.²⁵

5.6.1.2 Varikokektomi

Koreksi varikokel telah menjadi topik perdebatan di antara para klinisi selama beberapa dekade terakhir. Sebuah meta-analisis dari uji klinis acak terkontrol dan beberapa studi observasional pada pria dengan varikokel yang bermakna secara klinis menunjukkan bahwa varikokektomi secara signifikan meningkatkan hasil

analisis semen, termasuk pria dengan NOA dengan hipospermatogenesis atau kelainan maturasi spermatid pada pemeriksaan patologi testis.²⁶ Penurunan kualitas nyeri pasca varikokelektomi turut ditemukan pada 48 – 90% pasien.²⁷

Dari hasil uji klinis acak terkontrol, koreksi varikokel pada pria dengan varikokel subklinis tidak terbukti efektif dalam meningkatkan peluang kehamilan spontan.²⁸ Pada uji klinis yang mencakup pria dengan analisis semen normal, penggunaan terapi varikokel tidak memberikan manfaat lebih dibandingkan observasi. Sebuah *review* Cochrane pada 2012 menyimpulkan bahwa terdapat bukti yang mendukung penggunaan terapi varikokel pada pria dengan subfertilitas yang tidak dapat dijelaskan (*unexplained subfertility*) mampu meningkatkan peluang kehamilan spontan.²⁹ Hasil dua meta-analisis dari uji klinis acak terkontrol terbaru yang membandingkan antara terapi maupun observasi pada pria dengan varikokel klinis, oligozoospermia, dan *unexplained infertility*, menunjukkan hasil yang lebih baik pada kelompok terapi dengan OR 2,39 – 4,15.^{29,30} Durasi yang dibutuhkan untuk perbaikan parameter semen adalah mencapai 2 siklus spermatogenik (6 bulan)^{31,32} dan kehamilan spontan terjadi antara 6-12 bulan pasca varikokelektomi.³³ Sebuah meta-analisis terbaru melaporkan bahwa varikokelektomi dapat meningkatkan luaran pasca TRB pada pria dengan oligozoospermia (OR 1,69, 95% CI 0,95 – 3,02).³⁴ Pada suatu studi lain, varikokelektomi dapat memperbaiki parameter sperma secara signifikan pada pasien infertil dengan varikokel, seperti konsentrasi sperma, motilitas sperma, dan morfologi sperma normal.³⁵

Indikator berikut dapat mengidentifikasi pasien dengan prognosis yang lebih baik untuk varikokelektomi¹⁶ :

1. Varikokel grade 2-3
2. Tidak ada atrofi testis
3. Serum FSH normal
4. Motilitas total >60%
5. Total sperma motil 5×10^7
6. Tes GnRH stimulasi positif

5.6.1.3 Varikokelektomi Profilaksis

Pada remaja pria dengan varikokel, terdapat risiko terapi yang berlebihan (*over-treatment*) karena sebagian besar populasi ini tidak memiliki masalah untuk mencapai kehamilan pada pasangannya di kemudian hari.³⁶ Tindakan profilaksis

hanya dianjurkan pada kondisi penurunan (deteriorasi) pertumbuhan testis yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan klinis, pemeriksaan USG Doppler, dan/atau kelainan analisis semen.³⁷

Pertimbangan lain tindakan varikokelektomi pada pasien NOA, hipogonadisme, dan kerusakan DNA dijelaskan pada paragraf berikut.

5.6.1.3.1 Varikokelektomi dan NOA

Beberapa studi menunjukkan bahwa tindakan varikokelektomi berhubungan dengan ditemukannya sperma di cairan ejakulat pada pria dengan azoospermia. Pada satu studi, varikokelektomi secara bedah mikro pada pria dengan NOA berhubungan dengan ditemukannya sperma pada cairan ejakulat pascaoperasi, meningkatkan peluang kehamilan alami atau kehamilan terbantu. Lebih jauh, tindakan ini juga berdampak positif pada angka keberhasilan SSR (RR: 2,51; 95% CI: 1,6-3,96; $P < 0.001$) dan luaran injeksi sperma intrasitoplasmik.^{38,39}

Suatu meta-analisis merangkum berbagai temuan tersebut. 468 pasien yang terdiagnosis dengan NOA dan varikokel menjalani terapi pembedahan varikokel atau embolisasi perkutan. Pada pasien yang menjalani varikokelektomi, angka kesuksesan SSR meningkat dibandingkan pasien yang tidak menjalaninya (OR : 2,65, 95% CI : 1,69 – 4,14). Pada hampir setengah pasien ini (43,9%), ditemukan sperma pada cairan ejakulat. Hasil ini menandakan bahwa varikokelektomi pada pasien NOA dan varikokel berhubungan dengan peningkatan keberhasilan Tindakan pengambilan sperma, dengan 44% diantaranya ditemukan sperma pada cairan ejakulat sehingga mungkin tidak memerlukan prosedur pengambilan sperma. Walau demikian, kualitas bukti yang tersedia masih cukup rendah dan risiko maupun keuntungan tindakan bedah varikokel perlu dirundingkan dengan pasien dengan NOA dan varikokel yang bermakna klinis, sebelum memulai terapi apapun.⁴⁰

Dari penelitian retrospektif yang dikerjakan di Indonesia (RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan RS Bunda Jakarta) didapatkan hasil pada pasien NOA dengan varikokel klinis memiliki angka keberhasilan SSR yang lebih tinggi apabila varikokel di terapi terlebih dahulu sebelum dilakukan prosedur SSR dibanding dengan yang tidak dikerjakan varikokelektomi sebelumnya.³⁹

5.6.1.3.2 Varikokelektomi dan Hipogonadisme

Bukti lain menunjukkan bahwa pria dengan varikokel klinis serta hipogonadisme dapat diuntungkan dari tindakan intervensi varikokel. Dalam sebuah meta-analisis yang menelaah efikasi intervensi varikokel dengan membandingkan kadar serum testosteron pra dan pasca-operasi pada 712 sampel. Analisis pada tujuh studi menunjukkan bahwa rerata kadar serum testosteron pasca-operasi meningkat sebesar 34,3 ng/dL (95% CI: 22,57-46,04) dibandingkan hasil pra-operasi. Pada analisis antara kelompok intervensi dan non-intervensi (kontrol), turut menunjukkan hasil yang serupa, dengan rerata kadar serum testosteron meningkat sebesar 105,65 ng/dL (95% CI: 77,99-133,32) pasca varikokelektomi.⁴¹ Namun, temuan ini harus ditanggapi secara bijak, dengan mempertimbangkan risiko dan keuntungan terapi bedah dibandingkan terapi pengganti testosteron. Pasien juga diedukasi bahwa keuntungan penuh yang didapat melalui tindakan varikokelektomi akan dinilai kembali melalui studi uji acak terkontrol prospektif.

5.6.1.3.3 Varikokelektomi untuk TRB (Teknologi Reproduksi Berbantu) dan Fragmentasi DNA

Varikokelektomi dapat meningkatkan integritas DNA sperma, dengan rerata perbedaan sebesar -3,37% (95% CI -2,65 sampai -4,09)³⁶ Semakin banyak bukti yang mendukung bahwa terapi varikokel dapat memperbaiki fragmentasi DNA dan luaran TRB. Oleh karena itu, beberapa studi mendukung indikasi intervensi varikokel turut mencakup pria dengan peningkatan fragmentasi DNA. Sebuah meta-analisis menunjukkan pasca varikokelektomi terdapat perbaikan indeks fragmentasi DNA dengan rerata perbedaan -6,86% (95% CI : -10,04, -3,69) dan konsentrasi sperma rerata meningkat 9.5×10^6 /ml (95% CI: 7,8, 11,38).²¹ Apabila pasien mengalami kegagalan prosedur TRB (contoh: kegagalan implantasi atau embriogenesis) serta ditemukan peningkatan kerusakan DNA, maka dapat dipertimbangkan dilakukan koreksi varikokel setelah edukasi dan konseling yang jelas dan terarah serta eksklusi penyebab lain peningkatan fragmentasi DNA.³⁶ Salah satu dilema yang muncul ialah apakah terapi varikokel tetap dilakukan pada pria dengan fragmentasi DNA yang meningkat, namun memiliki parameter analisis semen yang normal.

Dalam sebuah meta-analisis dengan populasi pria infertil non-azoospermia dengan varikokel klinis, ditemukan peningkatan signifikan pada aspek angka

kehamilan (OR 1,58, 95% CI: 1,19 – 2,12) dan angka kelahiran hidup (OR: 2,17, 95% CI: 1,55 – 3,06) pada kelompok yang menjalani varikokelektomi sebelum tindakan ICSI.³⁴ Studi meta-analisis lanjutan pada 1.241 pasien menunjukkan varikokelektomi meningkatkan angka kelahiran hidup pada kelompok pria dengan oligospermia (OR: 1,69) dan campuran oligospermia/azoospermia (OR: 1,76). Angka kehamilan juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok azoospermia (OR: 2,336) maupun campuran oligospermia/azoospermia (OR: 1,76).³

5.7 Pilihan Terapi Lain

Beberapa pilihan terapi tersedia dalam manajemen kasus varikokel. Bukti terkini menunjukkan bahwa teknik bedah mikro merupakan metode paling efektif di antara teknik pembedahan varikokelektomi yang lain.³⁶ Sayangnya, sampai saat ini belum ada uji klinis acak terkontrol berskala besar yang membandingkan efikasi berbagai pilihan intervensi varikokel. Namun, pada teknik bedah mikro ditemukan komplikasi yang lebih jarang serta angka rekurensi yang jauh lebih sedikit dibandingkan teknik lain pada sebuah *case series*. Berbagai teknik lain masih dianggap cukup efektif walaupun memiliki risiko rekurensi maupun pembentukan hidrokel yang relatif lebih tinggi.⁴²

Teknik berbasis radiologi (skleroterapi dan embolisasi) adalah tindakan minimal invasif yang umum digunakan, meskipun memiliki angka rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan tindakan bedah mikro.²² *Robot-assisted varicocelectomy* memiliki angka kesuksesan yang tidak jauh berbeda dengan teknik bedah mikro pada suatu studi sehingga diperlukan uji klinis acak berskala besar untuk menentukan metode terapi varikokel yang paling efektif.³

Tabel 9. Tingkat rekurensi dan komplikasi yang berhubungan dengan penatalaksanaan varikokel³

Terapi	Angka Rekurensi (%)	Komplikasi Umum	Komplikasi Spesifik
Skleroterapi antegrad	5 - 9	Hidrokel (5,5%), hematoma, infeksi, nyeri skrotum, atrofi testis, epididimitis	Gangguan teknis (1-9%), eritema pada pinggang kiri

Skleroterapi retrograd	6 – 9,8	Hidrokel (3,3%), infeksi luka, nyeri skrotum	Gangguan teknis (6-7,5%), efek samping terhadap medium kontras, nyeri pinggang, tromboflebitis persisten, perforasi vena
Embolisasi retrograd	3 - 11	Hidrokel (10%), hematoma, infeksi luka	Gangguan teknis (7-27%), nyeri akibat tromboflebitis, efek samping terhadap medium kontras, migrasi coil ke arah vena femoralis atau atrium kanan, perdarahan retroperitoneum, fibrosis, obstruksi ureter, perforasi vena
Operasi Terbuka			
Operasi skrotum		Atrofi testis, kerusakan arteri dengan risiko devaskularisasi dan gangren testis, hematoma skrotum, dan hidrokel pasca-operasi	
Pendekatan inginal	2,6 - 13	Hidrokel (7.3%), atrofi testis, epididimo-orkitis, komplikasi luka	Nyeri pasca-operasi akibat insisi fascia oblikus eksternus, kerusakan nervus genitofemoral
Ligasi tinggi (<i>open retroperitoneal</i>)	15 - 29	Hidrokel (5-10%), atrofi	Kegagalan ligasi vena spermatika eksterna

		testis, edema skrotum	
Bedah mikro inguinal atau subinguinal	0,4	Hidrokel (0,44%), hematoma skrotum	
Laparoskopi	3 - 6	Hidrokel (7-43%), epididimitis, infeksi luka, atrofi testis, perdarahan	Kegagalan ligasi vena spermatica eksterna, kerusakan pada usus, pembuluh darah, dan saraf, emboli paru, pneumoskrotum, peritonitis, nyeri bahu kanan pascaoperasi

5.8 Kesimpulan

- Informasi terkini mendukung hipotesis bahwa pada beberapa pria, adanya varikokel berkaitan dengan kerusakan testis progresif yang dimulai saat remaja dan dapat menurunkan tingkat fertilitas
- Walaupun penatalaksanaan varikokel pada remaja dapat efektif, terdapat risiko terjadinya *over-treatment*
- Penatalaksanaan varikokel efektif pada pria dengan analisis semen abnormal, varikokel klinis dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- Meskipun tidak ada uji klinis acak prospektif yang mengevaluasi hal tersebut, hasil meta-analisis menunjukkan bahwa varikokelektomi menyebabkan sperma dapat ditemukan ejakulat pada pria azoospermia non-obstruktif
- Pendekatan mikroskopik (inguinal/subinguinal) memiliki tingkat rekurensi dan komplikasi yang rendah dibandingkan dengan pendekatan non-mikroskopik (retroperitoneal dan laparoskopik), meskipun tidak ada uji klinis acak terkontrol yang tersedia
- Varikokel berhubungan dengan peningkatan fragmentasi DNA dan intervensi terhadap varikokel menunjukkan penurunan fragmentasi DNA

5.9 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Penatalaksanaan varikokel direkomendasikan pada remaja dengan penurunan volume testis ipsilateral dan adanya bukti disfungsi testikular progresif.	Lemah
Tidak melakukan terapi varikokel pada pria infertil dengan parameter analisis semen normal atau pria dengan varikokel subklinis.	Lemah
Terapi pria infertil dengan varikokel klinis, kelainan analisis semen, dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan jika pasangan wanita memiliki cadangan ovarium yang adekuat untuk meningkatkan laju fertilitas.	Kuat
Varikokelektomi dapat dipertimbangkan pada pria infertil dengan peningkatan fragmentasi DNA apabila tidak ada penyebab lain atau pada pasangan yang gagal menjalani TRB, termasuk jika ada keguguran berulang, kegagalan embriogenesis serta implantasi.	Lemah
Lakukan varikokelektomi pada pasien NOA dengan varikokel klinis.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Goel B, Pathak K, Ali Khan N, et al. Varicocele: An overview. 2013; 4: 2840–2844.
2. Duarsa GWK. Buku Ajar Massa Skrotum dan Testis: Etiopatogenesis, Tata Laksana. Airlangga University Press:2021.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. EAU:Arnhem, The Netherlands:2021
4. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. Besiroglu H, Otunctemur A, Dursun M, Ozbek E. The prevalence and severity of varicocele in adult population over the age of forty years old: a cross-sectional study. *Aging Male*. 2019 Sep;22(3):207-13.
6. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, Zilaitiene B, Olesen IA, Perheentupa A, Punab M, Salzbrunn A, Toppari J, Virtanen HE, Juul A, Skakkebaek NE, Jørgensen N. Varicocele Is Associated with Impaired Semen Quality and Reproductive Hormone Levels: A Study of 7035 Healthy Young Men from Six European Countries. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):1019-29.
7. Shamsa A, Tx K. Laparoscopic Varicocelectomy. *Intech Open*. 2011; 18:120-6
8. Alsaikhan B, Alrabeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. 2016 Mar-Apr;18(2):179-81.
9. Parisudha RD, Suwedagatha IG. High incidence of varicocele among young men in Public Police Hospital Denpasar, Bali, Indonesia: a descriptive study. *Bali Med J*. 2019; 8: 803.
10. Partin AW, Wein AJ, Kavoussi LR, et al. Campbell Walsh Wein Urology, E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.
11. Omar SS, Mahfouz W, Dawood W, Abo El-Wafa RAH, Ghazala RA, Zahran AM. Relation of nitric oxide synthase gene (NOS3) polymorphisms to varicocele risk and post-varicocelectomy seminal oxidative stress reduction. *Andrologia*. 2020 Apr;52(3):e13525.
12. Song Y, Xu Y, Liang Z, Yang Y, Liu X. Lower body mass index and higher height are correlated with increased varicocele risk. *Andrologia*. 2019 Nov;51(10):e13391.
13. Moazzam A. Oxidative Stress Induced Infertility in Varicocele. *Andrology-Open Access*. 2016;5:1
14. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol*. 2013 Jan;10(1):26-37.
15. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021 Jan;205(1):44-51.

16. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Male Infertility. In: EAU Guidelines. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office, 2015.
17. Brenner JS, Ojo A. Causes of scrotal pain in children and adolescents. UpToDate.
18. Ariyati I, Mulyadi R, Birowo P, et al. Association between varicocele grade and semen analysis parameter. *Med J Indones.* 2021;26(4):270-6
19. Gede P, Kusuma W, Dody D, et al. *Panduan Penanganan Infertilitas Pria.* 2nd ed. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia, 2015.
20. Rizaldi F, Alif S. Pregnancy Rate, Semen Analysis And Varicocele Profile In Surabaya. *Jurnal Urologi Universitas Airlangga* 2013; 1: 1–7.
21. Birowo P, Rahendra Wijaya J, Atmoko W, Rasyid N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin Androl.* 2020 Sep 10;30:15.
22. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017 Sep;14(9):523-33.
23. Agarwal A, Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal R, Short RA, Sabanegh E, Marmar JL. Efficacy of varicocelectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology.* 2007 Sep;70(3):532-8.
24. Birowo P, Tendi W, Widyahening IS, Atmoko W, Rasyid N. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon.* 2020 Nov 5;6(11):e05439.
25. Duarsa GWK, Krishna IKO, Tirtayasa PMW, et al. Progressive sperm motility is associated with spontaneous pregnancy after varicocelectomy. *Med J Indonesia.* 2018;27
26. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, Weidner W, Zini A. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol.* 2011 Oct;60(4):796-808.
27. Baek SR, Park HJ, Park NC. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. *Andrologia.* 2019 Mar;51(2):e13187.
28. Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, Miyake K, Ishigaki T. Effect of varicocelectomy on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. *J Urol.* 1996 May;155(5):1636-8.
29. Kroese AC, de Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Oct 17;10:CD000479.
30. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol.* 2013 Oct;54(10):703-9.
31. Machen GL, Johnson D, Nissen MA, Naber E, Sandlow JI. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility. *Andrologia.* 2020 Mar;52(2):e13500.

32. Pazir Y, Erdem S, Cilesiz NC, et al. Determination of the time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. *Andrologia*; 2021;5:e13895
33. Cayan S, Erdemir F, Ozbey I, Turek PJ, Kadioğlu A, Tellaloğlu S. Can varicocelectomy significantly change the way couples use assisted reproductive technologies? *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1749-52.
34. Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1338-43.
35. Sutanto PO, Duarsa GWK, Mahadewa TGB. Varikokelektomi untuk memperbaiki parameter sperma pada pasien infertil dengan varikokel. *Medicina*. 2020;51(3): 547-50
36. Ding H, Tian J, Du W, Zhang L, Wang H, Wang Z. Open non-microsurgical, laparoscopic or open microsurgical varicocelectomy for male infertility: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int*. 2012 Nov;110(10):1536-42.
37. Locke JA, Noparast M, Afshar K. Treatment of varicocele in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Urol*. 2017 Oct;13(5):437-45.
38. Sajadi H, Hosseini J, Farrahi F, et al. Varicocelectomy may improve results for sperm retrieval and pregnancy rate in non-obstructive azoospermic men. *International Journal of Fertility and Sterility* 2019; 12: 303–5.
39. Birowo P, Prasetyo DT, Pujianto DA, Atmoko W, Rasyid N, Sini IR. Effect of varicocele repair on sperm retrieval rate and testicular histopathological patterns in men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2022 Jan-Feb;24(1):85-9.
40. Esteves S, Miyaoka R, Roque M, et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2016; 18: 246-53
41. Chen X, Yang D, Lin G, Bao J, Wang J, Tan W. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: A meta-analysis. *Andrologia*. 2017 Dec;49(10).
42. Bryniarski P, Taborowski P, Rajwa P, Kaletka Z, Życzkowski M, Paradysz A. The comparison of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy in infertile men with varicocele on paternity rate 12 months after surgery: a prospective randomized controlled trial. *Andrology*. 2017 May;5(3):445-50.

6.1 Pendahuluan

Secara definisi, *male accessory glands infection* (MAGI) adalah proses peradangan pada kelenjar aksesoris pria, diantaranya adalah uretra, prostat, testis, dan epididimis.¹ MAGI merupakan salah satu kondisi yang telah diidentifikasi memiliki dampak negatif terhadap fungsi reproduksi pada pria. Penegakan diagnosis MAGI dilakukan jika ditemukan adanya abnormalitas pada parameter sperma (oligo-, asteno-, dan atau teratozoospermia) yang berkaitan dengan beberapa faktor (Tabel 10).^{1,2} Menurut data epidemiologi, sekitar 6 – 10% proses infeksi dan peradangan pada saluran kemih dapat mempengaruhi fertilitas.³ Beberapa penelitian menunjukkan kejadian disfungsi ereksi dan ejakulasi prematur pada pasien dengan MAGI. Disfungsi seksual serta penurunan libido ditemukan pada 42% pasien dengan prostatitis, 52% pada pasien prostat-vesiculitis, dan 60% pada pasien dengan prostat-vesikulo-epididimitis (PVE).¹

MAGI dapat diklasifikasikan menjadi:²

- i. Bentuk tidak terkomplikasi: prostatitis
- ii. Bentuk terkomplikasi: prostate-vesiculitis dan PVE

Tabel 10. Kriteria diagnostik MAGI⁴

Oligo-, asteno-, dan atau teratozoospermia dengan:

1 Faktor A + 1 Faktor B
1 Faktor A + 1 Faktor C
1 Faktor B + 1 Faktor C

Faktor	Deskripsi
A	Riwayat: positif untuk infeksi saluran kemih, epididimitis, dan atau infeksi menular seksual Pemeriksaan fisik: Penebalan atau nyeri pada epididimis, nyeri pada vas deferens, dan atau kelainan pada pemeriksaan colok dubur
B	Cairan prostat: Kelainan pada EPS (<i>expressed prostatic secretions</i>) dan atau kelainan pada urine pasca pijat prostat
C	Analisis ejakulat: leukosit >1 juta / ml Hasil kultur menunjukkan pertumbuhan bakteri patogen

Rekomendasi³

Mengingat tingginya prevalensi kondisi infeksi-inflamasi pada saluran genital pria dan risiko terkait infertilitas ireversibel, pemeriksaan yang adekuat untuk infeksi dan peradangan sebaiknya menjadi bagian dari pemeriksaan andrologi dasar pada pasien yang ingin memiliki anak.

Pemberian antibiotik tidak dapat mencegah kelainan parameter sperma permanen/infertilitas pada kasus MAGI, terutama karena proses patologis imun yang persisten di saluran genital.

6.2 Urethritis

Urethritis merupakan peradangan saluran uretra, dapat ditandai dengan munculnya gejala seperti duh genital, pruritus, dan disuria. Urethritis dapat terjadi oleh adanya infeksi primer maupun sekunder, dengan urethritis sekunder didapatkan pada pasien dengan riwayat pemasangan kateter atau striktur uretra.⁵ Untuk kepentingan diagnosis dan terapeutik, urethritis perlu dibedakan antara yang gonokokus dan non-gonokokus. Sebuah penelitian oleh Wetmore pada 367 kasus urethritis non-gonokokus, etiologi yang paling banyak adalah *Chlamydia trachomatis* sebanyak 22,3%, *Mycoplasma genitalium* 12,5%, 2,5% *Trichomonas vaginalis*, dan 24% *Ureaplasma urealyticum*.⁶ Penelitian lain oleh Horner menemukan penyebab ternyata adalah *C. trachomatis* 11 – 50%, *M. genitalium* 5 – 50%, *T. vaginalis* 1 – 20%, *Ureaplasma* 5 – 26%, *Adenovirus* 2 – 4%, dan *Herpes simplex virus* 2 – 3%.⁷

Gambaran klinis yang dapat ditemukan pada pasien dengan urethritis adalah adanya duh uretra, disuria, iritasi pada ujung penis, dan sensasi tidak nyaman atau gatal pada uretra. Selain itu, pemeriksaan mikroskopik pada duh uretra cukup untuk penegakan diagnosis dan menentukan etiopatogennya.⁷ Tatalaksana pada pasien urethritis adalah pemberian antimikroba yang sesuai dengan etiologinya sesuai dengan Tabel 11. Sebelum didapatkannya etiologi, pemberian antibiotik spektrum luas secara empiris boleh dilakukan.

Tabel 11. Tatalaksana pada Urethritis^{8,9}

Urethritis	Etiologi	Pemberian Rekomendasi Antibiotik
Urethritis gonokokus	<i>N. gonorrhoeae</i>	Ceftriaxone 1 gr dosis tunggal IM + Azitromisin 1gram oral <i>atau</i> Cefixime 400 mg oral + Azitromisin 1 gram oral
Urethritis Non-gonokokus	<i>C. trachomatis</i>	Azitromisin 1gr dosis tunggal oral <i>atau</i> Doksisiklin 100mg oral 2x sehari selama 7 hari <i>atau</i> Levofloxacin 500mg oral 1 kali sehari selama 7 hari
	<i>T. vaginalis</i>	Metronidazole 2gr dosis tunggal oral <i>atau</i> Metronidazole 4gr per hari selama 3 – 5 hari
	<i>U. urealyticum</i>	Doksisiklin 100mg oral 2 kali sehari selama 7 hari <i>atau</i> Azitromisin 1gr dosis tunggal oral <i>atau</i> Klaritromisin 500mg 2 kali sehari selama 7 hari
	<i>M. genitalium</i>	Azitromisin 500mg per oral hari 1 Azitromisin 250mg per oral hari 2 – 5 <i>atau</i> Doksisiklin 400mg oral per hari selama 7 – 14 hari
Persisten / rekuren		Jika menggunakan azitromisin pada lini pertama, ganti dengan moxiflosasin 400mg oral selama 7 hari Jika menggunakan doksisiklin pada lini pertama, ganti dengan azitromisin 1gr oral dosis tunggal

6.2.1 Pengaruh Urethritis terhadap Infertilitas

Terdapat perbedaan pendapat bahwa urethritis gonore dan klamidia dapat menyebabkan infertilitas pada pria. Hal ini dicurigai karena adanya hubungan antara urethritis dengan kejadian epididimo-orkitis. *Chlamydia sp.* dapat menempel pada spermatozoa pada percobaan in vitro dan berpindah dari vesika seminalis ke epididimis sehingga menyebabkan peradangan pada testis dan epididimis. Epididimo-orkitis secara konsisten berhubungan dengan kejadian infertilitas.¹⁰

6.3 Prostatitis

Prostatitis bakteri adalah sebuah penyakit yang didiagnosis secara klinis serta adanya bukti inflamasi dan infeksi yang disebabkan oleh bakteri patogen dan terlokalisasi pada prostat. Menurut waktu gejala, prostatitis bakteri dibagi menjadi akut dan kronis.⁵ *Enterobacteriaceae*, terutama *E. coli*, adalah patogen dominan pada prostatitis bakteri akut (ABP). Dalam prostatitis bakteri kronis (CBP), spektrum spesies lebih luas dan mungkin termasuk mikroorganisme atipikal. Prostatitis pada kondisi defisiensi imun atau infeksi HIV, dapat disebabkan oleh patogen seperti *M. tuberculosis*, *Candida sp.*, dan patogen langka lainnya, seperti *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, dan *Histoplasma capsulatum*.¹¹ Selain itu, dua studi telah mengamati kemungkinan penyebab bakteri intraseluler, *C. trachomatis*, sebagai patogen penyebab CBP.¹²

Tabel 12. Kategori prostatitis berdasarkan NIDDK/NIH

Tipe sindrom	Deskripsi	Jumlah WBC per LPB (400x)	Kultur Bakteri			
			VB1	VB2	EPS	VB 3
Tipe 1	Prostatitis bakteri akut	> 10	+	+	CI	+
Tipe 2	Prostatitis bakteri kronis	> 10	-	-	+	+
Tipe 3 CPPS	3A CPPS inflamasi (sel darah putih pada sperma /EPS/VB3)	> 10	-	-	-	-
	3B CPPS non-inflamasi (tidak ada sel darah putih pada sperma/EPS/VB3)	< 10	-	-	-	-
Tipe 4	Prostatitis inflamasi asimtomatik (histologi prostatitis)	> 10	-	-	-	-

Untuk keperluan diagnosis, terdapat kuesioner yang dapat digunakan yaitu *Chronic Prostatitis Symptoms Index* (CPSI).¹⁴ Pada prostatitis akut, dapat ditemukan pembesaran prostat disertai dengan nyeri tekan pada pemeriksaan colok dubur. Pada pasien dengan keluhan ini, jangan pernah melakukan pijat

prostat untuk menghindari terjadinya bakteremia dan sepsis. Pada prostatitis kronis, pemeriksaan palpasi pada prostat akan tampak normal.¹⁵

Pemeriksaan kultur urine pancaran tengah (VB1) penting dalam penegakan diagnosis prostatitis akut. Pada prostatitis bakteri kronis, kultur bakteri kuantitatif dan mikroskopis dari urine dan analisis ejakulat (EPS) lebih akurat dengan menggunakan metode pemeriksaan urine 2 atau 4 porsi seperti yang dijelaskan oleh Meares dan Stamey.⁵ Analisis ejakulat memberikan informasi yang menunjukkan apakah prostat terlibat dalam infeksi kelenjar aksesoris dan memberikan informasi kualitas sperma. Analisis leukosit dapat membedakan CPPS inflamasi atau non inflamasi (NIH IIA atau NIH IIIB).¹⁶

Manajemen prostatitis berbeda berdasarkan kategori NIH (tabel tatalaksana berdasarkan klasifikasi). Pada kategori I, pemberian terapi antibiotik secara empiris dapat diberikan sebelum adanya hasil kultur dan kepekaan. Pada kategori II, antibiotik diberikan dalam jangka lama hingga pemeriksaan kultur ulang tidak menunjukkan adanya bakteri. Untuk kategori III, ditemukan adanya rasa nyeri pada daerah perineum dan atau nyeri panggul yang kronis. Kondisi ini dapat diobati dengan pemberian antibiotik dan pemberian anti-inflamasi atau *alfa blocker*. Untuk prostatitis kategori IV, karena sifatnya asimtomatik, tidak diperlukan pemberian terapi apapun.¹⁷

6.3.1 Pengaruh Prostatitis terhadap Infertilitas

6.3.1.1 Kualitas Sperma

Dampak prostatitis kronik (CP/CPPS) terhadap densitas motilitas, maupun morfologi sperma telah ditunjukkan melalui sebuah tinjauan sistematis. Baik *C. trachomatis* atau *Ureaplasma spp.* Dapat menurunkan nilai parameter tersebut serta meningkatkan kerusakan DNA. Beberapa penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan DFI pada pasien-pasien dengan riwayat infeksi kelenjar reproduksi.^{18,19} HPV turut mampu mendorong perubahan densitas, motilitas, dan kerusakan DNA. Sementara itu, *Mycoplasma spp.* Dapat menurunkan motilitas dan perkembangan antibodi antisperma.²⁰ Pemberian antibiotik secara signifikan memperbaiki jumlah DFI.¹⁸ Walau demikian, belum ada rekomendasi yang menyebutkan perlunya pemeriksaan DFI pada pasien dengan riwayat infeksi.

6.3.1.2 Perubahan Seminal Plasma

Seminal plasma elastase merupakan indikator biokimia dari aktivitas limfosit polimorfonuklear di ejakulat. Berbagai sitokin terlibat dalam inflamasi dan dapat mempengaruhi fungsi sperma. Beberapa studi meneliti hubungan antara konsentrasi interleukin, fungsi leukosit dan sperma, namun belum ada korelasi yang dapat disimpulkan sampai sejauh ini.²¹

6.3.1.3 Disfungsi Sekresi Kelenjar

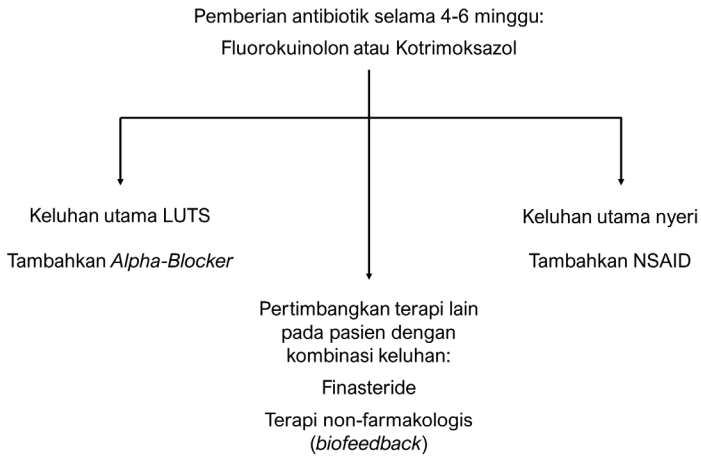
Fungsi sekretoris kelenjar prostat dapat dinilai melalui penghitungan kadar pH plasma seminal, asam sitrat, atau kadar γ -glutamin transpeptidase. Pada saat infeksi maupun inflamasi, konsentrasi plasma seminal faktor-faktor tersebut biasanya mengalami perubahan. Namun, penghitungan faktor-faktor tersebut tidak disarankan menjadi kriteria diagnosis infeksi kelenjar aksesoris pria.²²

6.3.1.4 Reactive oxygen species (ROS)

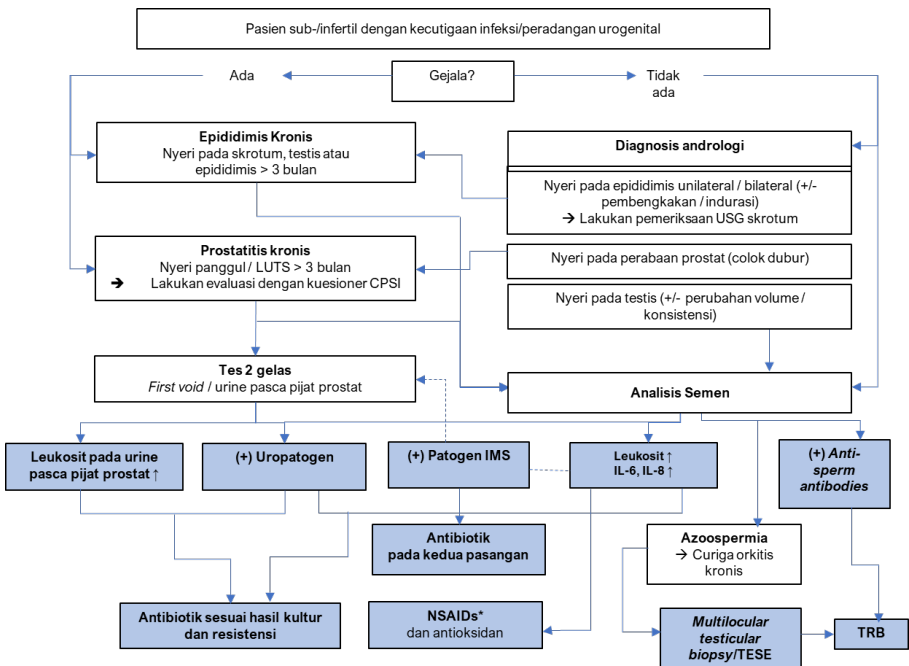
ROS umumnya ditemukan meningkat pada pasien dengan infeksi *C. trachomatis* atau *M. hominis* asimtomatik, yang selanjutnya akan menurun pada saat terapi. Namun, kadar ROS pada pria infertil dengan infeksi *C. trachomatis* atau *M. hominis* asimtomatik terhitung rendah sehingga sulit untuk dibuat kesimpulan yang jelas. Infeksi urogenital kronis juga berhubungan dengan peningkatan kadar leukosit, walaupun belum diketahui secara pasti peranan indikator ini dalam prostatitis.²³

Tabel 13. Tatalaksana Prostatitis Berdasar Klasifikasinya¹³

Tipe	Terapi
Tipe 1	Pemberian antibiotik empiris golongan penisilin, sefalosporin generasi ketiga, atau fluoroquinolone berdasarkan bakteri etiologinya Durasi pemberian fluorokuinolon minimal selama 14 hari, sementara pemberian azitromisin dan doksisisiklin sedikitnya selama 3 sampai 4 minggu
Tipe 2	Terapi antibiotik seperti pada tipe 1 namun diberikan 4 – 6 minggu Jika ditemukan bakteri intraseluler, berikan golongan makrolid atau tetrasiklin.
Tipe 3	<p>Lini 1: Antimikroba → Siprofloksasin 2x500mg selama 4 – 6 minggu <i>atau</i> Kotrimoksazol 160mg/800mg 2x selama 4 – 6 minggu</p> <p>Lini 2: Alfa blocker Tamsulosin 0.4mg 1 kali per hari <i>atau</i> Alfuzosin 10mg per hari selama 12 minggu</p> <p>Lini 3: Anti inflamasi Selekoksib 200mg 1 kali per hari selama 6 minggu Finasteride 5mg 1 kali per hari selama 6 bulan</p> <p>Lain-lain Antikonvulsan: Pregabalin atau Gabapentin Antidepresan trisiklik: Nortriptilin 10mg 1 kali per hari dengan titrasi hingga 75 – 100mg</p> <p>Non farmakologi: <i>Biofeedback, cognitive behavioral therapy, physical therapy, sacral neuromodulation, dan thermal therapy</i></p>



Gambar 1. Algoritma tatalaksana prostatitis NIH tipe III



Gambar 2. Algoritma tatalaksana infertilitas akibat infeksi

6.3.2 Kesimpulan

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Infeksi kelenjar aksesoris pria tidak secara jelas berhubungan dengan infertilitas pria.	Lemah
Terapi antibiotik hanya menghilangkan mikro organisme. Tidak ada efek positif pada proses inflamasi, dan tidak dapat mengembalikan gangguan fungsi dan disfungsi anatomis.	Lemah
Meskipun antibiotik untuk MAGI dapat meningkatkan kualitas sperma tetapi tidak akan meningkatkan probabilitas pembuahan.	Lemah
Sarankan pasangan pasien dengan kecurigaan penularan infeksi menular seksual untuk melakukan evaluasi dan penanganan.	Kuat

6.4 Epididimo-Orkitis

Epididimitis adalah peradangan pada epididimis. Epididimitis akut ditandai dengan pembengkakan dan nyeri yang bersifat mendadak pada epididimis. Sedangkan epididimitis kronis adalah peradangan dan nyeri pada epididimis yang terjadi lebih dari 3 bulan. Pada kunjungan poliklinik saat ini, setidaknya terdapat 600.000 kasus epididimitis per tahun terjadi di Amerika dengan frekuensi tertinggi pada usia 18 – 35 tahun.²⁴ Epididimitis paling sering disebabkan oleh bakteri. Mikroorganisme penyebab epididimitis pada kelompok anak dan orangtua adalah organisme coliform penyebab bakteriuria. Pada pria yang lebih muda dari 35 tahun yang aktif secara seksual, organisme yang paling sering menyebabkan epididimitis adalah organisme yang biasanya menyebabkan uretritis seperti *N. gonorrhoeae*, dan *C. trachomatis*.⁵ Pada pasien berusia dibawah 14 tahun atau setelah usia 35 tahun, epididimitis sering disebabkan oleh infeksi dari patogen traktus urinarius pada umumnya seperti *E. coli*.²⁴

Diagnosis epididimo-orkitis ditegakan berdasarkan temuan klinis dan penunjang. Epididimo-orkitis akut baik infeksi maupun non-infeksi muncul dengan gambaran klinis yang hampir sama.⁵ Pada pemeriksaan fisik, ditemukan proses peradangan dan nyeri baik lokal pada epididimis maupun melibatkan testis. Pasien biasanya memiliki riwayat nyeri yang lama dan terlokalisir pada epididimis. Keluhan dapat disertai dengan demam dan keluhan LUTS (*lower urinary tract symptoms*).

Pada kondisi kronis, gejala yang muncul lebih dominan nyeri, tanpa adanya gejala sistemik seperti demam. Pada pemeriksaan urinalisis, dapat ditemukan adanya leukosituria (dapat menyingkirkan kemungkinan torsio). Peningkatan vaskularisasi pada USG Doppler dapat menjadi suatu gambaran peradangan.²⁵

6.4.1 Pengaruh Epididimo-Orkitis Terhadap Fertilitas

Berdasarkan perspektif etiopatogenesis, terdapat hubungan antara infertilitas pada pria dengan infeksi pada epididimis dan testis. Menurunnya kualitas sperma pada fase akut bersifat reversibel dalam 3 – 6 bulan. Walau demikian, terdapat penelitian menunjukkan 10% penderita mengalami azoospermia menetap dan 30% lainnya mengalami oligozoospermia.²⁶ Analisis protein menunjukkan, walaupun dengan pemberian antibiotik, tetap terdapat penurunan kualitas sperma. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor virulen bakteri seperti hemolysin.²⁷ Selain itu, atrofi testis juga menyebabkan gangguan spermatogenesis permanen.²⁸ Penelitian terhadap pasien epididimitis akut, ditemukan risiko terjadinya azoospermia. Dari 5 – 15% prevalensi kejadian azoospermia, kejadian obstruksi terjadi sekitar 40% dengan proporsi kejadian obstruksi akibat infeksi / peradangan sekitar 18-47%.³

6.4.2 Regimen Terapi Epididimo-Orkitis²⁹

Etiologi	Regimen
Peradangan akut tanpa kecurigaan gonore	Fluorokuinolon per oral 1 kali per hari selama 10 – 14 hari <i>atau</i> Doksisiklin 200mg per oral, dilanjutkan 2x100mg selama 10- 14 hari
Peradangan akut dengan kecurigaan gonore	Seftriakson 500mg i.m. dosis tunggal Doksisiklin 200mg dosis inisial kemudian 2x100mg selama 10 – 14 hari
Epididimitis akut pada pria tidak aktif secara seksual	Fluorokuinolon per oral 1 kali per hari selama 10 – 14 hari

6.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Terapi infeksi kelenjar aksesoris pria pada meningkatkan kualitas sperma, walaupun temuan ini tidak selalu berkaitan dengan peningkatan peluang konsepsi.	Lemah
Belum ada bukti yang cukup berkaitan dengan peran antibiotik atau antioksidan dalam terapi infertilitas pria dengan leukositospermia untuk meningkatkan luaran fertilitas.	Lemah
Rujuk pasangan pasien dengan infeksi kelenjar aksesoris pria akibat transmisi seksual, baik yang telah diketahui atau baru dicurigai, untuk dilakukan evaluasi dan terapi.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Calogero AE, Duca Y, Condorelli RA, La Vignera S. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy. *Andrology*. 2017;5(6):1064–72.
2. La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl*. 2011;34(5 PART 2).
3. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(19):339–46.
4. WHO_BRN_6676_(part2).pdf.
5. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Canada. Elsevier; 2021.
6. Wetmore CM, Manhart LE, Lowens MS, Golden MR, Whittington WLH, Xet-Mull AM, et al. Demographic, behavioral, and clinical characteristics of men with nongonococcal urethritis differ by etiology: A case-comparison study. *Sex Transm Dis*. 2011;38(3):180–6.
7. Horner PJ, Blee K, Falk L, van der Meijden W, Moi H. 2016 European guideline on the management of non-gonococcal urethritis. *Int J STD AIDS*. 2016;27(11):928–37.
8. Bartoletti R, Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Köves B, Cai T, Tandogdu Z, et al. Management of Urethritis: Is It Still the Time for Empirical Antibiotic Treatments? *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):29–35.
9. Widaty S, Soebono H, Nilasari H, Listiawan MY, Siswati AS, Triwahyudi D, et al. *Panduan Praktik Klinis*. Vol. 74, *Journal of Organic Chemistry*. 2017.
10. Ness RB, Markovic N, Carlson CL, Coughlin MT. Do men become infertile after having sexually transmitted urethritis? An epidemiologic examination. *Fertil Steril*. 1997;68(2):205–13.
11. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - An evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia*. 2003;35(5):258–62.
12. Robinson AJ, Grant JBF, Spencer RC, Potter C, Kinghorn GR. Acute Epididymitis: Why Patient and Consort must be Investigated. *Br J Urol*. 1990;66(6):642–5.
13. Dickson G. Prostatitis: Diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician*. 2013;42(4):216–9.
14. Rochester M, Armitage J, Sanders M, Christmas P. Self Management Activation Randomised Trial for Prostatitis (SMART-P): Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2011;12(1):210.
15. Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641–52.
16. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health*. 2021;

17. Duarsa GWK. LUTS, Prostatitis, BPH dan Kanker Prostat. Peran Inflamasi dan tatalaksana. Airlangga University Press; 2020.
18. Moskovtsev SI, Lecker I, Mullen JBM, Jarvi K, Willis J, White J, et al. Cause-specific treatment in patients with high sperm DNA damage resulted in significant DNA improvement. *Syst Biol Reprod Med*. 2009;55(2–3):109–15.
19. Liu KS, Mao XD, Pan F, An RF. Effect and mechanisms of reproductive tract infection on oxidative stress parameters, sperm DNA fragmentation, and semen quality in infertile males. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021;19(1):97.
20. Gimenes F, Souza RP, Bento JC, Teixeira JJV, Maria-Engler SS, Bonini MG, et al. Male infertility: A public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol*. 2014;11(12):672–87.
21. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 1993;16(1):1–13.
22. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Tumino D, Morgia G, Favilla V, et al. Markers of semen inflammation: Supplementary semen analysis? *J Reprod Immunol [Internet]*. 2013;100(1):2–10.
23. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, Schoonjans F, Comhaire FH. The Relation Between Reactive Oxygen Species and Cytokines in Andrological Patients With or Without Male Accessory Gland Infection. Organization. 1996;17.
24. Duarsa GWK. Infeksi Genitalia Pria Etiopatogenesis dan Tata Laksana. Airlangga University Press; 2018. 1–25 p.
25. Khanna K, Liu DR. Epididymitis and orchitis. *Fleisher Ludwig's 5-Minute Pediatr Emerg Med Consult*. 2012;79(7):583–7.
26. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, et al. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol*. 2012;30(1):23–30.
27. Nicholson A, Rait G, Murray-Thomas T, Hughes G, Mercer CH, Cassell J. Management of epididymo-orchitis in primary care: Results from a large UK primary care database. *Br J Gen Pract*. 2010;60(579).
28. Pilatz A, Wagenlehner F, Bschleipfer T, Schuppe HC, Diemer T, Linn T, et al. Acute epididymitis in ultrasound: Results of a prospective study with baseline and follow-up investigations in 134 patients. *Eur J Radiol*. 2013;82(12):e762–8.
29. Bonkat G, Bartoletti R., Cai T, Bruyere F, Geerlings SE, Köves B, et al. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology. *Eur Assoc Urol* 2021;1–66.

BAB VII

INFERTILITAS PRIA IDIOPATIK

Doddy M Soebadi, M Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi

7.1 Pendahuluan

Infertilitas pria dapat disebabkan oleh berbagai kondisi. Beberapa dapat diidentifikasi dan dapat kembali. Identifikasi etiologi analisis semen yang abnormal tidak dapat dilakukan pada sekitar 30% pria. Kondisi ini disebut infertilitas pria idiopatik.¹ Hal-hal yang dapat mempengaruhi infertilitas pria idiopatik antara lain polusi lingkungan, *Reactive Oxygen Species* (ROS) / kerusakan DNA sperma, atau kelainan genetik dan epigenetik.² Tidak ditemukan bukti infertilitas pria, selain sindrom OAT (*OAT Syndrome/OATS*) idiopatik, ditemukan pada 44% pria infertil.³ OATS adalah kondisi klinis dimana terjadi penurunan pada 3 aspek kualitas sperma, yaitu jumlah, motilitas, dan morfologi. Beberapa kondisi dapat menyebabkan OATS, walau etiologi kasus tidak diketahui pada sebagian besar kasus.^{4,5}

7.2 Terapi Empiris

Berbagai macam terapi empiris pada infertilitas pria idiopatik telah digunakan, akan tetapi hanya sedikit bukti ilmiah dari terapi empiris. Androgen, hCG/*human menopausal gonadotropin*, bromokriptin, β -blocker, kortikosteroid sistemik, dan suplementasi magnesium tidak efektif dalam tatalaksana sindrom OAT. FSH dan anti-estrogen dalam kombinasi dengan testosteron mungkin menguntungkan pada sekelompok pasien.⁶ Studi meta-analisis melibatkan 15 penelitian menjelaskan efek positif pemberian FSH dibandingkan dengan plasebo pada konsentrasi sperma dan angka kehamilan, baik *unassisted* dan *assisted reproductive technology* (ART).⁷

7.3 Gaya Hidup

Beberapa studi mendapatkan bahwa faktor gaya hidup dan lingkungan berdampak pada infertilitas idiopatik, selain faktor genetik. Oleh karena itu, perbaikan gaya hidup dapat menimbulkan dampak positif pada parameter sperma.^{4,5}

7.4 Penurunan Berat Badan

Beberapa studi mencari hubungan antara penurunan berat badan dan fertilitas pria. Beberapa diantaranya menduga bahwa penurunan berat badan dapat

meningkatkan parameter sperma.⁴ Meski demikian, data yang didapat dari studi uji klinis acak terkontrol menunjukkan hasil yang berlawanan. Sebuah meta-analisis dari 28 studi kohort dan 1.022 pasien menunjukkan bahwa operasi bariatrik tidak berhubungan dengan peningkatan kualitas dan fungsi sperma pada pria dengan obesitas morbid. Namun, perlu diingat bahwa penurunan berat badan dapat memperbaiki hipogonadisme sekunder terkait obesitas, dapat memberikan hasil fertilitas yang lebih baik. Penurunan berat badan juga penting dalam meningkatkan status kesehatan pria.^{8,9}

7.5 Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik secara reguler direkomendasikan oleh WHO untuk mencegah dan menurunkan risiko penyakit kronik.¹⁰ Sebuah meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa aktivitas fisik intensitas sedang (20 – 40 METs-h/minggu) atau tinggi (40 – 80 METs-h/minggu) dapat meningkatkan parameter sperma dan profil hormon.¹¹

7.6 Merokok

Data epidemiologi menunjukkan bahwa satu dari tiga pria usia produktif mempunyai kebiasaan merokok, dengan prevalensi terbesar di Eropa.¹² Studi meta-analisis dari 20 studi dan 5.865 partisipan menyimpulkan hubungan yang berlawanan antara merokok dan parameter sperma. Studi eksperimental pada tikus turut menunjukkan bahwa nikotin dapat merusak sperma secara *dose - dependent*. Hal ini dapat membaik dengan berhenti merokok atau pemberian *N-acetyl cystein*.^{13,14} Kerusakan dapat berupa berkurangnya persentase sperma dengan motilitas normal dan morfologi normal.¹⁵ Sebuah laporan kasus menunjukkan perbaikan parameter sperma tiga bulan pasca program penghentian merokok. Beberapa studi lain melaporkan hasil serupa, berupa dampak positif terkait keberhasilan program ART pasca penghentian merokok.^{16,17}

7.7 Radiasi

Radiasi dapat dibagi menjadi radiasi pengion dan non-pengion. Radiasi non-pengion dapat dibedakan menjadi frekuensi *extremely low frequency (ELF)* atau aliran listrik 60 Hz *Electromagnetic Field (EMFs)* dan *radio frequency RF-EMF*.¹⁸ Paparan medan magnet *Extremely Low Frequency (ELF)* dengan intensitas 100-120 μT dapat berpengaruh negatif terhadap infertilitas pria.¹⁹ Sementara RF-EMF

dapat menginduksi stres oksidatif dan meningkatkan kadar ROS. Radiasi seperti *X-rays*, *γ-rays* dan *α-particles* termasuk dalam radiasi pengion. Organ paling radiosensitif adalah testis dengan tambahan sel epitel germinal dan spermatogonia lebih radiosensitif dibandingkan dengan sel lain di dalam tubuh.¹⁸ *X-rays* terbukti menurunkan motilitas sperma baik pada dosis 100 mGy dan 200 mGy.²⁰

7.8 Obat

Obat-obatan dapat menyebabkan disfungsi seksual, gangguan spermatogenesis dan gangguan maturasi pada epididimis. Hal ini dapat terjadi melalui mekanisme non-hormon atau modifikasi hormon pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad. Sebagian besar efek ini reversibel setelah penghentian obat. Kriopreservasi dianjurkan pada pemberian obat-obatan yang mengganggu parameter atau DNA sperma seperti *sulfasalazine*, *azathioprine*, *mycophenolate mofetil* dan *methotrexate*.²¹ Finasteride 5 mg/hari dapat menyebabkan penurunan volume semen, sementara data 1 mg/hari masih belum dapat disimpulkan.¹

7.8.1 Konsumsi Alkohol

Data meta-analisis terbaru yang dihimpun dari 15 studi *cross-sectional* dan 16.395 pria menunjukkan bahwa konsumsi alkohol secara moderat tidak berhubungan dengan parameter kualitas sperma.²² Namun, bila dikonsumsi lebih sering, maka dapat ditemukan dampak negatif pada fertilitas pria. Konsumsi etanol kronik (>2 gelas/hari) dapat menurunkan kadar testosteron, dan dapat dikembalikan melalui penghentian konsumsi alkohol.^{22,23}

7.8.2 Terapi antioksidan

Inflamasi merupakan reaksi tubuh untuk melawan stimulus berbahaya. Namun, inflamasi kronik dapat memicu serangkaian efek biokimiawi dan metabolik negatif yang berhubungan dengan beberapa kondisi medis tertentu. Stres oksidatif dianggap sebagai salah satu faktor penting dalam patogenesis infertilitas idiopatik. *Reactive Oxygen Species (ROS)*, produk final stres oksidatif, dapat mengganggu fungsi sperma di beberapa tahap, termasuk peroksidasi lipid membran plasma dapat berpengaruh terhadap motilitas sperma, sementara reaksi akrosom, dan maturasi kromatin dapat meningkatkan fragmentasi DNA.²⁴ Kadar ROS pada semen berhubungan secara negatif dengan hasil TRB.²⁵ Walau demikian, penggunaan terapi antioksidan pada kasus infertilitas pria masih belum dapat disimpulkan.

Dari meta-analisis dari tinjauan sistematis database Cochrane yang mencakup 34 studi uji acak terkontrol dan 2.874 sampel yang menggunakan beberapa komponen antioksidan, data menunjukkan bahwa terapi antioksidan memiliki dampak positif terhadap angka kelahiran hidup dan angka kehamilan di pasangan subfertil yang menjalani program TRB.²⁶ Hasil serupa ditemukan meta-analisis terbaru terhadap 61 studi dengan populasi total 6.264 sampel pria infertile berusia 18 – 65 tahun.²⁷ Namun, studi-studi tersebut masih memiliki keterbatasan, salah satunya adalah data diambil dari uji klinis acak terkontrol berkualitas rendah yang memiliki risiko bias tinggi akibat metode randomisasi yang tidak dilaporkan dengan baik, kegagalan dalam pelaporan luaran klinis, termasuk angka kehamilan dan angka kelahiran hidup, *attrition rate* yang tinggi, dan potensi analisis yang tidak presisi akibat *event rate* yang rendah dan sampel yang sedikit. Dengan demikian, belum ada kesimpulan yang jelas mengenai antioksidan spesifik atau regimen terapi yang dapat digunakan untuk meningkatkan parameter sperma dan angka kehamilan.²⁷

7.8.3 Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

SERM telah banyak diajukan sebagai salah satu terapi empiris pada infertilitas pria idiopatik. Mekanisme aksi SERM adalah menghambat reseptor estrogen di hipotalamus, menyebabkan stimulasi sekresi GnRH serta gonadotropin pada hipofisis. Peningkatan kadar gonadotropin selanjutnya dapat menstimulasi spermatogenesis sehingga menjadi basis penggunaan SERM pada pasien dengan penurunan jumlah sperma.¹⁶ Dari sebuah meta-analisis yang mencakup 11 uji klinis acak terkontrol dan 459 pasien, dihasilkan kesimpulan bahwa SERM tidak berhubungan dengan peningkatan angka kehamilan.²⁸ Temuan ini dikonfirmasi oleh sebuah *review* Cochrane, dengan jumlah studi dan populasi pasien yang lebih besar. Walau demikian, *review* ini menunjukkan dampak positif SERM pada parameter hormonal. Studi Chua, dkk, menunjukkan penggunaan SERM berhubungan dengan peningkatan angka kehamilan, parameter sperma, dan parameter hormonal secara statistik. Namun, temuan ini perlu diketahui bahwa kualitas studi yang digunakan dalam meta-analisis ini terhitung rendah dan sedikit studi yang melibatkan kelompok kontrol dengan plasebo.²⁹ Dapat disimpulkan, walaupun berbagai temuan positif terkait penggunaan SERM pada pria dengan infertilitas idiopatik telah banyak dilaporkan, belum ada rekomendasi jelas yang

dapat dibuat mengingat bukti ilmiah kuat yang tersedia. Lebih jauh, komplikasi dari penggunaan SERM belum banyak dilaporkan dari studi-studi yang ada saat ini.¹⁶

7.8.4 Inhibitor Aromatase

Aromatase adalah salah satu enzim sitokrom p450 dan banyak ditemukan pada testis, prostat, otak, tulang, dan jaringan adiposa. Peranan enzim ini adalah mengkonversi testosteron dan androstenedion menjadi estradiol dan estron. Estradiol akan memberikan umpan balik (*feedback*) negatif ke hipotalamus dan hipofisis untuk menurunkan sekresi gonadotropin sehingga terjadi penurunan stimulasi spermatogenesis. Dengan demikian, peranan inhibitor aromatase adalah mengurangi produksi estrogen dengan cara menghambat kerja isoenzim 2A6 dan 2C19 kompleks enzim aromatase sitokrom p450 sehingga proses umpan balik negatif ke hipotalamus berkurang dan sekresi GnRH serta FSH dapat meningkat.^{28,30-33} Aktivitas aromatase berhubungan dengan infertilitas pria, terutama pada kasus disfungsi testis dengan kadar testosteron rendah dan/atau rasio testosteron/estradiol rendah. Penggunaan inhibitor aromatase telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan produksi testosteron endogen dan meningkatkan spermatogenesis pada kasus infertilitas, walaupun digunakan sebagai pilihan *off-label*.³⁴ Baik golongan inhibitor aromatase steroid (testolacton) maupun non-steroid (anastrozol dan letrozol) secara statistik mampu meningkatkan parameter semen dan hormon pada pasien infertilitas pria dengan tolerabilitas yang cukup baik. Walau demikian, penggunaan terapi ini di lingkup klinis membutuhkan uji klinis acak terkontrol untuk menentukan tingkat efikasi dan keamanannya.^{32,34}

7.9 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Pada pria dengan OATS, perubahan gaya hidup, termasuk penurunan berat badan, peningkatan aktivitas fisik, penghentian kebiasaan merokok, dan penurunan konsumsi alkohol, dapat meningkatkan kualitas sperma dan peluang konsepsi.	Lemah
Belum ada rekomendasi jelas terkait penggunaan antioksidan dalam kasus infertilitas pria idiopatik, meskipun terapi ini dapat meningkatkan parameter semen.	Lemah
Belum ada rekomendasi yang dapat dibuat terkait penggunaan SERM dalam kasus infertilitas pria idiopatik.	Lemah
Belum ada rekomendasi yang dapat dibuat terkait penggunaan inhibitor aromatase dalam kasus infertilitas pria idiopatik, sekalipun sebelum tindakan operatif testis.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline [Internet]. [cited 2021 Oct 11]. Available from: <https://www.auanet.org/documents/Guidelines/PDF/Male-Infertility-Guideline.pdf>
2. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019;37(3):296.
3. Pierik FH, Dohle GR, Vreeburg JTM, Weber FA. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl*. 2000;7.
4. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. 2018;12.
5. Tournaye H. Novel concepts in the aetiology of male reproductive impairment. :10.
6. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU guidelines on Male Infertility. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/>
7. Santi D, Granata ARM, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2015 Sep;4(3):R46–58.
8. Rastrelli G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. :15.
9. Lee Y, Dang JT, Switzer N, Yu J, Tian C, Birch DW, et al. Impact of Bariatric Surgery on Male Sex Hormones and Sperm Quality: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019 Jan;29(1):334–46.
10. WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Global recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. Available from: <https://www.who.int/>
11. Ibañez-Perez J. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. :21.
12. Sharma R. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. 2016;11.
13. Oyeyipo IP, Raji Y, Emikpe BO, Bolarinwa AF. Effects of Nicotine on Sperm Characteristics and Fertility Profile in Adult Male Rats: A Possible Role of Cessation. 2011;12(3):7.
14. Waskito D, Renaldo J, Soebadi DM. The effect of n-acetyl cysteine to sperm motility, viability, and concentration of sprague dawley rats with nicotine inhalation exposure. *Indones J Urol* [Internet]. 2019 Jan 9 [cited 2021 Oct 11];26(1). Available from: <http://juri.urologi.co.id/index.php/juri/article/view/548>
15. Nugroho PE, Rizaldi F, Soesanto WD. The effects of nicotine exposure per inhalation to the change of motility and morphology of the rat's sperm. *Indones J Urol* [Internet].

- 2019 Jul 2 [cited 2021 Oct 11];26(2). Available from: <http://uri.urologi.co.id/index.php/juri/article/view/511>
16. Santos EP, Sardi M, Palaoro L, Mendeluk G. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. 2011;5.
 17. Vanegas JC. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. 2017;11.
 18. Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec;16(1):118.
 19. Subagyo Sukiman. Pengaruh paparan medan magnet extremely low frequency (elf) 100-120 μ t terhadap perubahan ekspresi sel germinal di tubulus seminiferus mencit balb/c : Penelitian Eksperimental Laboratorik. [Internet]. repository unair; 2006. Available from: <https://repository.unair.ac.id/32124/13/gdlhub-gdl-s3-2007-sukimansub-3625-disk06-7.pdf>
 20. Hariyoto BO, Soeprijanto B, Soebadi DM, Soetojo S, Rizaldi F. Effects of x-ray radiation exposure on sperm motility and morphology changes of wistar strain rats. *Indones J Urol*. 2020 Jan 22;27(1):95–102.
 21. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology*. 2017 Jul;5(4):640–63.
 22. Ricci E. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016;10.
 23. NIAAAA. Helping Patients Who Drink Too Much: A clinician's guide. :40.
 24. Sidorkiewicz I, Zaręba K, Wołczyński S, Czerniecki J. Endocrine-disrupting chemicals—Mechanisms of action on male reproductive system. *Toxicol Ind Health*. 2017 Jul;33(7):601–9.
 25. Agarwal A, Allamaneni SSR, Nallella KP, George AT, Mascha E. Correlation of reactive oxygen species levels with the fertilization rate after in vitro fertilization: A qualified meta-analysis. *Fertil Steril*. 2005 Jul;84(1):228–31.
 26. Mg S. Antioxidants for male subfertility. 2012;104.
 27. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019(3):CD007411
 28. Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. :23.
 29. Chua ME, Escusa KG, Luna S, Tapia LC, Dofitas B, Morales M. Revisiting oestrogen antagonists (clomiphene or tamoxifen) as medical empiric therapy for idiopathic male infertility: a meta-analysis. *Andrology*. 2013 Sep;1(5):749–57.
 30. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017;97:49.
 31. Schulster M, Bernie A, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*. 2016;18(3):435.

32. Ring J, Lwin A, Köhler T. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl.* 2016;18(3):357.
33. Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive Function of Obese Males. *Horm Metab Res.* 2017 Aug;49(8):572-9
34. Giudice FD, Busetto GM, Berardinis ED, Sperduti I, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl.* 2020;22(4):360-7

BAB VIII

HIPOGONADISME DAN TERAPI HORMONAL

Doddy M Soebadi, M Ayodhia Soebadi, Fikri Rizaldi

8.1 Pendahuluan

Hipogonadisme ditandai dengan gangguan fungsi testis yang dapat mempengaruhi spermatogenesis dan/atau sintesis testosteron. Gejala hipogonadisme tergantung dari tingkat defisiensi androgen dan apakah gonadism berkembang sebelum atau sesudah pubertas dari karakteristik seks sekunder.¹

Prevalensi hipogonadisme meningkat dengan usia. Penyebabnya antara lain obesitas sentral, komorbiditas seperti diabetes dan kesehatan yang buruk.² Pada laki-laki usia tua yang sehat, terdapat sedikit penurunan testosteron. Insidensi hipogonadisme pada pria secara umum usia 40-79 tahun adalah 2,1 – 5,7%. Insidensi hipogonadisme sekitar 12,3 kasus per 1000 penduduk pertahun.²⁻⁴ Proporsi andropause pada pasien usia 40-90 tahun di Jakarta, Indonesia sekitar 70,94%. Pembagian ringan, sedang, berat antara lain 54,52%, 38,98% dan 6,5%. Dari data ini didapatkan 64,97% dapat menerima kondisinya. Kondisi yang lebih berat dan tidak mempunyai pasangan dapat menyebabkan pasien tidak menerima kondisi atau penyakit hipogonadisme.⁵ Beberapa populasi khusus seperti diabetes tipe 2, sindrom metabolik, obesitas, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal dan kanker mempunyai prevalensi hipogonadisme cukup tinggi.⁶ Sindrom Klinefelter (Trisomi 47, XXY) adalah penyebab paling sering hipogonadisme primer (hipergonadotropik hipogonadisme) dengan prevalensi global 1/500 – 1000 bayi laki-laki.⁷

Kadar testosteron yang rendah cukup sering ditemukan pada laki-laki dengan obesitas. Kadar testosteron yang rendah berhubungan dengan peningkatan lemak visceral dan deposisi lemak pada hati-otot. Penelitian *in vitro* menunjukkan hipogonadisme mengganggu penyerapan glukosa dan trigliserida ke dalam depot lemak subkutan.⁹ Pemberian terapi *testosteron undecanoate* intramuskular selama 8 tahun berhubungan dengan penurunan berat badan substansial dan pengurangan lingkar pinggang.⁹

Tanda dan gejala dari hipogonadisme sebelum dan sesudah pubertas terdapat pada Tabel 14.

Tabel 14. Tanda dan gejala dari hipogonadisme yang timbul sebelum dan sesudah pubertas.¹⁰

Organ/fungsi yang dipengaruhi	Sebelum pubertas komplit	Sesudah pubertas komplit
Laring	Tidak ada perubahan suara	Tidak ada perubahan suara
Rambut	<i>Horizontal pubic hairline</i> <i>Straight frontal hairline</i> Tidak tumbuhnya jenggot	Tidak adanya rambut tubuh sekunder
Kulit	Tidak ada produksi sebum Jarang timbul jerawat Pucat Kulit keriput	Produksi sebum berkurang Jarang timbul jerawat Pucat Kulit keriput
Tulang	<i>Eunuchoid tall stature</i> Osteoporosis	Osteoporosis
Sumsum tulang	Anemia ringan	Anemia ringan
Otot	Tidak berkembang	Hipotropi
Prostat	Tidak berkembang	Hipotropi
Penis	Infantil	Tidak ada perubahan ukuran
Testis	Kemungkinan terjadinya maldesensus testis Volume kecil	Volume testis berkurang
Spermatogenesis	Tidak terjadi	Berkurang
Libido dan potensi	Tidak berkembang	Hilang

8.2 Etiologi dan Patogenesis dari Hipogonadism Laki-Laki¹¹

Hipogonadisme disebabkan oleh kegagalan testikular atau gangguan pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad (HPG).

- a. Hipogonadisme primer (hipergonadotropik hipogonadisme) karena kegagalan testikular. Kegagalan testikular primer adalah penyebab paling sering pada kelainan ini dan ditandai dengan kadar testosteron rendah, gangguan spermatogenesis, dan peningkatan gonadotropin (FSH dan LH yang tinggi). Gambaran klinis yang sering muncul pada hipogonadisme primer antara lain pada sindrom Klinefelter dan tumor testis. Pada kondisi

ini terapi testosteron dapat dipertimbangkan. Akan tetapi terapi ini dapat mengganggu fertilitas dengan supresi pada aksis HPG.

- Sindroma Klinefelter mempengaruhi 0,2 % populasi pria. Sindroma ini adalah gangguan yang paling sering muncul pada hipogonadisme pria (kromosom 47, XXY pada 90% kasus).
 - Tumor testis adalah tumor paling banyak pada pria muda setelah pubertas. Pada kondisi ini terapi testosteron dapat dipertimbangkan. Faktor resiko antara lain kanker sel germinal kontralateral, maldesensus testis, disgenesis gonadal, infertilitas, atrofi testis dan kanker sel germinal familial.
- b. **Hipogonadisme Sekunder (hipogonadotropik) yang disebabkan karena tidak cukupnya GnRH dan/atau sekresi gonadotropin (FSH, LH).** Defek sentral hipotalamus atau hipofisis dapat menyebabkan kegagalan testis sekunder. Normalisasi fertilitas dan testosteron dapat dicapai dengan terapi yang adekuat. Hipogonadisme sekunder antara lain:
- **Hiperprolaktinemia.** Penyakit ini disebabkan adenoma **hipofisis yang mensekresi prolaktin (prolaktinoma)** atau pengobatan yang mempunyai efek dopamin antagonis seperti fenotiazine, imipramin, risperidone, metoklopramid. Penyebab lain seperti gagal ginjal kronis atau hipotiroid.
 - Hipogonadotropik hipogonadisme idiopatik / *isolated* / kongenital (IHH, CHH)
 - Sindrom Kallmann (hipogonadotropik hipogonadisme dengan anosmia, prevalensi 1 dalam 10.000 pria). Penyakit ini disebabkan oleh gangguan migrasi dan *homing* pada saraf yang mensekresi GnRH.
- c. *Adult-onset hypogonadism* atau *late-onset hypogonadism* (LOH). penyakit ini ditandai dengan kadar testosteron yang rendah dan level gonadotropin yang bervariasi. Hal ini disebabkan oleh kegagalan testis primer dan sekunder.
- d. Resistensi Androgen. Bentuk ini cukup jarang, antara lain defek gen *androgen receptor* (AR) disertai sindrom insensitivitas androgen baik minimal, parsial atau komplisit.

Klasifikasi hipogonadisme mempunyai implikasi pada pemberian terapi. Hipogonadisme sekunder dapat diberikan stimulasi hormon dengan hCG dan FSH

atau terapi pulsatile GnRH. Terapi ini dapat mengembalikan fertilitas pada sebagian besar kasus. Evaluasi secara detail dilakukan untuk mendeteksi kelainan seperti tumor hipofisis, penyakit sistemik, atau tumor testis. Kondisi hipogonadisme primer dan sekunder dapat dilihat pada pria usia tua, obesitas, kadar testosteron yang turun akibat fungsi hipotalamus-hipofisis atau testis yang menurun.¹¹

Kondisi-kondisi yang sering terjadi pada kategori ini dapat dilihat pada Tabel 15.

Tabel 15. Klasifikasi hipogonadisme laki-laki¹²

HIPOGONADISME PRIMER (hipergonadotropik hipogonadisme)	
Kongenital	
Penyebab umum	Penyebab lain
Sindroma Klinefelter	Kelainan kromosom <ul style="list-style-type: none"> - <i>XX male syndrome</i> - <i>47 XYY syndrome</i> - <i>48 XXYY syndrome</i> 21 Trisomi (sindrom Down) Sindrom Noonan Translokasi autosomal Defek biosintesis testosteron Hiperplasia adrenal kongenital Disgenesis gonadal Mutasi gen LHR Distrofi mitonik (tipe I dan II) Kriptorkismus (mutasi INSL3 dan LGR8) Anorchia kongenital bilateral <i>Sickle cell disease</i> Adrenoleukodistrofia
Kelainan Didapat	
Obat-obatan	Kelainan Lokal
Obat kemoterapi <i>Alkylating agent</i> Metotreksat Inhibitor sintesis testosteron <ul style="list-style-type: none"> - Ketokonazole 	Trauma atau kastrasi bedah bilateral Radiasi area testis Orkitis (termasuk <i>Mumps Orchitis</i>)

<ul style="list-style-type: none"> - Aminogluthethimide - Mitotane - Metirapon 	<p>Gangguan autoimun testikular</p> <p>Torsio testis</p> <p>Sirosis hepatis / alkohol</p> <p>Toksin lingkungan</p>
Penyakit sistemik	
<p>Penyakit sistemik kronis</p> <p>Gangguan organ kronis</p> <p>Sindrom Cushing</p> <p>Penuaan</p> <p>HIV</p>	<p>Keganasan</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limfoma - Kanker Testis <p>Cedera tulang belakang</p> <p>Vaskulitis</p> <p>Penyakit infiltratif (amiloidosis, leukemia)</p>
HIPOGONADISME SEKUNDER (hipogonadotropik hipogonadisme)	
Kongenital	
Penyebab Umum	Penyebab Lain
Hemokromatosis	<p>Defisiensi hormon hipofisis</p> <p><i>Idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism (IHH)</i></p> <p>Variasi IHH</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>IHH normosmic</i> - Sindrom Kallmann - Mutasi gen B LH terisolasi - Sindrom Prader-Willi
Kelainan Didapat	
Obat	Kelainan Lokal
<p>Estrogen</p> <p>Testosteron atau steroid anabolik androgenik</p> <p>Progestogen (<i>cyproterone acetate</i>)</p> <p>Obat yang menginduksi hiperprolaktinemia</p> <p>Opiat(es)</p> <ul style="list-style-type: none"> - GnRH agonis atau 	<p>Cedera otak oleh karena trauma</p> <p>Tumor hipofisis (mikro/makro-adenoma)</p> <p>Tumor hipotalamus</p> <p>Penyakit <i>pituitary stalk</i> latrogenik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pembedahan hipofisektomi

<p>antagonis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glukokortikoid 	<ul style="list-style-type: none"> - Radiasi area kranial atau hipofisis <p>Penyakit infeksi dan inflamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Lymphocytic hypophysitis</i> - Infeksi hipofisis - Lesi granulomatous - Sarkoidosis - Granulomatosis Wegener - Ensefalitis <p>Histiositosis Langerhans</p> <p>Hiperprolaktinemia oleh karena tumor hipotalamus-hipofisis</p>
Penyakit Sistemik	
<p>Penyakit sistemik kronis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gangguan metabolik - Infeksi HIV - Kegagalan organ kronis - Arthritis inflamasi kronis <p>Sindrom Cushing</p> <p>Gangguan pola makan</p> <p>Latihan <i>endurance</i></p> <p>Penyakit akut dan kritis</p> <p>Penuaan</p>	<p>Cedera tulang belakang</p> <p>Transfusi yang berhubungan dengan kadar besi berlebih (b-thalassemia)</p>
Resistensi Androgen / Penurunan Bioaktivitas Testosteron	
Kongenital	
<p>Defisiensi aromatase</p> <p>Penyakit Kennedy (atrofi otot bulbar dan spinal)</p> <p>Insensitivitas androgen parsial atau lengkap</p> <p>Defisiensi 5α reduktase tipe 2 (5αR)</p>	
Kelainan didapat	
Obat	Kelainan Lokal
<p>Obat-obatan penghambat AR (<i>Androgen Receptor</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-androgen Steroid 	Penyakit <i>Celiac</i>

<p>(<i>cyproterone acetate, spironolactone</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-androgen non-steroid (<i>flutamide, bicalutamide, nilutamide</i>) <p>Obat penghambat 5-α Reduktase (5αR) (<i>finasteride, dutasteride</i>)</p> <p>Obat penghambat reseptor estrogen (<i>clomiphene, tamoxifen, raloxifen</i>)</p> <p>Obat penghambat aktivitas aromatase (<i>letrozole, anastrozole, exemestane</i>)</p> <p>Meningkatnya SHBG</p>	
--	--

8.3 Diagnosis

Hipogonadisme ditandai dengan tanda dan gejala yang berhubungan dengan defisiensi androgen, kadar testosteron yang rendah (dalam dua kali pengukuran). Re-evaluasi terapi testosteron cukup penting oleh karena sebagian pria dapat sembuh dari hipogonadisme sekunder.¹¹

Gejala yang paling dominan pada hipogonadisme pria adalah penurunan keinginan - aktivitas seksual, disfungsi ereksi, merasa lemas dan perubahan *mood*. Testosteron rendah juga berhubungan dengan obesitas dan status kesehatan yang buruk. Referensi hasil laboratorium secara umum menunjukkan batas 12,1 nmol/L untuk testosteron serum total dan 243 pmol/L untuk testosteron bebas. Pemeriksaan testosteron menggambarkan variasi diurnal. Pemeriksaan dilakukan dua kali pada jam 07.00-11.00. Pemeriksaan lebih lanjut seperti *immuno-assay* dan *mass spectrometry based assay* dapat dilakukan apabila didapatkan perbedaan >20%.¹¹

Tabel 16. Tanda dan Gejala defisiensi androgen¹¹

Tanda dan Gejala Klinis
Volume testis yang menurun
Infertilitas Pria
Penurunan rambut pada badan
Ginekomastia
Penurunan massa bebas lemak dan kekuatan otot
Obesitas viseral
Sindrom metabolik
Resistensi insulin dan diabetes tipe 2
Penurunan densitas mineral tulang (osteoporosis) dengan fraktur trauma ringan
Anemia ringan
Gejala atau gangguan seksual
Penurunan aktivitas dan keinginan seksual
Disfungsi ereksi
Penurunan ereksi nokturnal
Gejala atau gangguan kognitif dan psikovegetatif
<i>Hot flushes</i>
Perubahan pada <i>mood</i> , mudah lelah dan marah
Gangguan tidur
Depresi
Gangguan fungsi kognitif

8.3.1 Hipogonadotropik Hipogonadisme Idiopatik / Kongenital

Hipogonadotropik hipogonadisme idiopatik (*idiopathic hypogonadotropic hypogonadism* = IHH) ditandai dengan gonadotropin dan tingkat steroid seks yang rendah tanpa disertai adanya kelainan anatomis atau fungsional dari aksis hipotalamus-hipofisis-gonad.¹³ IHH dapat merupakan kondisi tersendiri atau dapat berhubungan dengan anosmia/hiposmia (sindrom Kallmann). Faktor genetik yang menyebabkan defisit gonadotropin dapat mempengaruhi hipotalamus atau hipofisis. Mutasi pada gen kandidat (*X-linked* atau autosomal) dapat ditemukan pada 30% kasus kongenital dan harus diskroning sebelum merencanakan kehamilan.^{13,14}

Hipogonadotropik hipogonadism didapat dapat disebabkan beberapa obat, hormon, steroid anabolik, dan tumor. Pencitraan (CT-scan atau MRI) pada regio sella dan pemeriksaan endokrin yang lengkap diperlukan jika terdapat dugaan adanya tumor.¹

Kegagalan regulasi hormonal dapat ditentukan dengan mudah.¹⁵ Defisiensi endokrin dapat mengakibatkan rendahnya spermatogenesis dan rendahnya sekresi testosteron karena rendahnya sekresi LH dan FSH. Setelah mengeksklusi bentuk sekunder (obat, hormon, tumor), pilihan terapi tergantung dari tujuan terapi apakah untuk mencapai tingkat androgen yang normal atau mencapai fertilitas.¹

Tingkat androgen yang normal dan perkembangan karakteristik seks sekunder (pada kasus onset hipogonadisme terjadi sebelum pubertas) dan status eugonadisme dapat dicapai dengan terapi sulih androgen. Meski demikian, stimulasi produksi sperma membutuhkan penatalaksanaan dengan *human chorionic gonadotrophin* (hCG) yang dikombinasikan dengan FSH rekombinan. Pada kasus langka '*fertile eunuchs*' yang memiliki produksi FSH yang cukup tapi tanpa produksi LH yang cukup, penatalaksanaan dengan hCG saja sudah cukup untuk menstimulasi produksi sperma dan mencapai testosteron yang normal.

8.3.2 Hipergonadotropik Hipogonadisme

Banyak kondisi yang berhubungan dengan hipogonadotropik hipogonadism telah dicantumkan pada Tabel 16. Mayoritas kondisi-kondisi tersebut dapat mempengaruhi fungsi reproduksi dari testis dan hanya FSH yang naik. Akan tetapi, dilaporkan bahwa laki-laki dengan gangguan fertilitas memiliki risiko terjadinya gangguan fungsi sel Leydig yang lebih tinggi dan laki-laki dengan sindrom Klinefelter biasanya memperlihatkan tingkat LH yang tinggi dan mengakibatkan hipoandrogenisme seiring dengan bertambahnya usia.^{16,17} Paparan nikotin terbukti berpengaruh menurunkan kadar testosteron secara bermakna. Hal ini membaik dengan menghentikan paparan nikotin selama 15 hari.¹⁸ Berkurangnya konsentrasi testosteron di darah setelah biopsi testis pada TESE/ICSI telah menimbulkan pertanyaan akan kebutuhan follow-up endokrin jangka panjang pada pasien ini.¹⁹

Hipogonadisme mempengaruhi fungsi reproduksi dan endokrin dari testis yang terjadi setelah terapi analog GnRH atau operasi kastrasi pada kanker prostat.²⁰ Pemberian obat kemoterapi terbukti dapat menurunkan kadar testosteron. Pemberian vitamin E (α -tocopherol) dapat memberikan proteksi, terutama pada

pasien dengan pemberian obat cisplatin.²¹ Torsio atau trauma testis juga dapat menurunkan kadar testosteron. Pemberian nifedipine sebelum detorsi testis dapat mengurangi nekrotik sel epitel germinal dan mencegah penurunan testosteron plasma.²²

Diagnosis laboratorium hipogonadisme hipergonadotropik didasarkan pada nilai FSH yang tinggi, berkurangnya testosteron serum, dan naiknya tingkat LH.¹⁴ Tingkat testosteron harus dievaluasi dengan memperhatikan konsentrasi *sex hormone binding globulin* (SHBG). Berdasarkan tingkat testosteron total dan SHBG, testosteron bebas dan *bioavailable* dapat dihitung (<http://www.issam.ch/freetesto.htm>). Karena variasi diurnal, pengambilan darah untuk memeriksa testosteron harus dilakukan sebelum jam 11 pagi. Panduan penatalaksanaan untuk terapi pengganti androgen didasarkan dari tingkat testosteron total.¹¹

8.4 Terapi Hormonal

Terapi testosteron bertujuan untuk mengembalikan kadar testosteron pada pria dengan testosteron rendah dan mempunyai gejala defisiensi testosteron ke batas normal. Hal ini dapat memperbaiki fisiologis tubuh terkait androgen dan kualitas hidup seperti fungsi seksual, kekuatan otot, dan densitas tulang. Pada *Late-onset hypogonadism*, terapi testosteron dapat memperbaiki gejala yang timbul. Pada kasus ini, modifikasi gaya hidup, penurunan berat badan, terapi komorbiditas jauh lebih disarankan daripada terapi testosteron secara tunggal. Penurunan BMI pada pasien obesitas berhubungan dengan peningkatan kadar testosteron secara signifikan.¹¹ Pemberian pengobatan alternatif seperti *Nigella Sativa* dapat memperbaiki gangguan metabolik terutama pada pasien dengan obesitas sentral.²³ Pemberian testosteron juga dapat mencegah atrofi pada jaringan prostat. Atrofi prostat umum terjadi pada kondisi hipogonadisme.²⁴ Testosteron juga mempunyai fungsi dalam mempertahankan elastisitas otot polos kandung kemih. Rachman melaporkan penurunan otot polos dan rasio otot polos-jaringan kolagen pada tikus yang dilakukan kastrasi.²⁵

Pasien dengan hipogonadotropik hipogonadisme kongenital mempunyai respons yang baik dengan stimulasi hormon hCG dan FSH atau terapi pulsatile GnRH. Terapi ini dapat menginduksi pubertas, memperbaiki fertilitas pada sebagian besar kasus dan normalisasi mineral pada tulang.¹¹ *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) terlibat terutama dalam inisiasi spermatogenesis dan pertumbuhan testis pada saat pubertas. Peran FSH pasca pubertas masih belum

didefinisikan secara jelas. *Luteinizing Hormone* (LH) menstimulasi produksi testosteron di testis, namun karena waktu paruh yang pendek, agen ini tidak cocok untuk penggunaan secara klinis. *Human chorionic gonadotropin* (hCG) bekerja dengan cara yang serupa dengan LH dan dapat digunakan secara farmakologis untuk menstimulasi pelepasan testosteron pada pria dengan kegagalan aksis hipotalamus-hipofisis. hCG dapat menstimulasi spermatogenesis secara adekuat pada pria yang mengalami hipohipofisisisme setelah pubertas yang normal. Sehingga, tatalaksana pada pria dengan hipogonadisme sekunder bergantung pada apakah mereka mengalami kegagalan hipotalamus-hipofisis atau tidak sebelum atau setelah pubertas.²⁶

Disfungsi seksual pria merupakan gejala awal hipogonadisme pria. 23-26% pria dengan disfungsi ereksi adalah hipogonadisme. Testosteron dapat memperbaiki fungsi seksual secara moderat. Terapi gejala seksual akan sangat tergantung pada etiologi disfungsi. Pemberian testosteron pada pria dengan kadar hormon normal tidak mempunyai manfaat, akan tetapi terapi ini dapat memperbaiki respons PDE5i pada pria hipogonadisme. Keuntungan PDE5i adalah obat ini bekerja efektif dan cepat. Sementara, terapi testosteron membutuhkan waktu beberapa bulan untuk menjadi efektif. Penggunaan PDE5i dapat juga meningkatkan kadar testosteron dalam darah.¹¹

Indikasi dan kontraindikasi lain penggunaan testosteron adalah sebagai berikut.

Indikasi pemberian testosteron antara lain:¹¹

- Gangguan keterlambatan pubertas (idiopatik, sindrom Kallmann),
- Sindrom Klinefelter dengan hipogonadisme,
- Disfungsi seksual dan kadar testosteron rendah,
- Densitas tulang rendah pada pasien hipogonadisme,
- Pasien dewasa hipogonadisme dengan testosteron rendah yang tidak respons dengan terapi obesitas atau dengan komorbiditas,
- Hipohipofisisisme,
- Disgenesis testis dan hipogonadisme,
- DM tipe 2 dengan hipogonadisme

Kontraindikasi pemberian testosteron antara lain:¹¹

- Kanker prostat,
- Kanker payudara laki-laki,
- *Sleep apnea* berat,
- Infertilitas pria yang masih menginginkan keturunan,
- Hematokrit >0,54%,
- BPH dengan LUTS berat,
- Gagal jantung Berat (*New York Heart Association* kelas IV)

Terapi testosteron dapat diberikan dengan berbagai preparat. Preparat *short acting* lebih dianjurkan pada saat pemberian awal, sehingga efek samping dapat diobservasi lebih awal. Preparat yang tersedia antara lain oral, injeksi intramuskular dan gel transdermal.

A. Testosteron *undecanoate* (TU)

Preparat ini adalah yang paling banyak dipakai dan paling aman diberikan peroral. Obat ini jarang menyebabkan peningkatan testosteron di atas batas normal dan jarang memberikan efek samping. Pemberian peroral dipengaruhi oleh makanan berlemak. Preparat ini juga tersedia injeksi intramuskular dengan efek jangka panjang (3 bulan). Efek jangka panjang juga mempunyai efek *washout* yang juga panjang. Hal ini akan menyulitkan apabila ditemukan efek samping. Efek samping yang dilaporkan antara lain peningkatan hematokrit, peningkatan PSA (12%) dan nyeri pada tempat injeksi (6%). Fungsi seksual kembali normal pada pasien dengan hipogonadisme berat (< 8 nmol/L). Pada kasus ini, kepuasan saat berhubungan dan keinginan seksual timbul setelah enam minggu, sementara perbaikan fungsi ereksi dilaporkan setelah 30 minggu pengobatan.¹¹

B. Testosteron *cypionate* dan *enanthate*

Preparat ini tersedia dalam injeksi intramuskular *short acting* (2-3 minggu). Obat ini dapat menyebabkan fluktuasi kadar testosteron dari tinggi menjadi subnormal. Beberapa penelitian juga menyebutkan respons klinis yang tidak memuaskan. Pemberian dihindari pada populasi beresiko seperti diabetes tipe 2, merokok, obesitas dan kondisi trombofilik.

C. Testosteron transdermal

Preparat ini tersedia dalam gel 1% dan 2%. Obat ini dapat memberikan kadar testosteron normal dalam 24 jam. Efek samping yang dilaporkan antara lain transfer interpersonal. Hal ini dapat terjadi karena pemberian tidak sesuai prosedur. Pemberian gel 2% memberikan hasil testosteron normal pada 50% pasien sejak pemberian pertama. Kondisi ini meningkat menjadi 85% setelah tiga bulan. Pasien dengan BMI tinggi mungkin membutuhkan dosis yang lebih tinggi terkait farmakokinetik dari preparat testosteron transdermal.¹¹

8.4.1 Terapi Hormonal pada Hipogonadisme sekunder

8.4.1.1 Onset pre-pubertas

Penyebab kongenital yang mengakibatkan produksi gonadotropin yang rendah berhubungan dengan ukuran testis <4 mL dan/ atau kriptorkidismus. Ukuran testis <4 mL terjadi ketika mereka belum terpapar dengan gonadotropin sama sekali. Kondisi-kondisi ini memerlukan terapi kombinasi hCG dan FSH dengan pemberian subkutan atau GnRH melalui pemberian denyut menggunakan pompa subkutan.²⁷ Namun, tatalaksana GnRH memerlukan sekresi pulsatil dengan menggunakan alat spesifik baik dengan pemberian intravena maupun subkutan, yang dapat membatasi kepatuhan (*compliance*) pasien. Selain itu, terapi GnRH harus dibatasi pada subjek-subjek dengan aktivitas gonadotropik hipofisis residual.²⁶

Berkaitan dengan jenis tatalaksana gonadotropin, umumnya hCG diberikan terlebih dahulu dan dosis dititrasi untuk mencapai kadar testosteron dalam rentang fisiologis normal. Namun, FSH dapat diberikan pertama atau dikombinasi dengan hCG.¹⁵ hCG diberikan 2 kali per minggu dan pada pasien dengan hipogonadisme sekunder kongenital dalam dosis yang tinggi yaitu 1000 IU 2 kali per minggu. Kadar testosteron dapat diperiksa setiap 2 minggu dengan peningkatan dosis hingga rentang tengah testosteron yang ideal tercapai. Peningkatan dosis dapat berupa 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU, dan 5000 IU seluruhnya 2 hingga 3 kali per minggu, hingga kadar testosteron normal tercapai.²⁸⁻³¹ Kegagalan untuk mencapai status testosteron normal pada dosis yang tinggi dapat mengindikasikan bahwa terjadi kegagalan testis primer, kemungkinan akibat kriptorkidismus atau kegagalan perkembangan testis. hCG juga digunakan untuk menstimulasi penurunan testis ke skrotum pada subjek dengan kriptorkidismus. Ketika dosis hCG yang menghasilkan kadar testosteron normal telah dicapai dengan implikasi bahwa testosteron intratestis telah terjadi, FSH 75-150 IU 3 kali/minggu secara

subkutan dapat dimulai. Umumnya dosis yang lebih tinggi yaitu 150 IU per minggu diperlukan untuk dapat mencapai keberhasilan pada pria dengan ukuran testis < 4 mL. Respons trofik testis terhadap FSH bervariasi pada pasien dan dapat bervariasi dari tidak ada efek hingga tercapainya ukuran testis sebesar 12-15 mL.²⁸ Respons trofik umumnya merupakan indikasi peningkatan spermatogenesis. Produksi spermatogenesis baru dapat jelas setelah 3 bulan terapi FSH, namun dapat terjadi hingga 18 bulan sejak terapi.^{28,30,31} Kadar konsentrasi sperma *baseline* (awal) yang rendah tidak mengindikasikan respons yang buruk terhadap terapi gonadotropin.³² Analisis semen dapat dinilai dengan interval 3 bulan. Pasien-pasien dapat menjadi fertil dengan hitung sperma yang rendah jauh kurang dari 20 juta/mL karena terdapat proporsi sperma motil yang tinggi. Terapi FSH sebelum GnRH pada hipogonadisme sekunder juga efektif dalam menstimulasi pertumbuhan testis dan fertilitas pada pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme kongenital.³³ Volume testis awal yang lebih besar merupakan faktor prognostik terbaik untuk keberhasilan induksi spermatogenesis.³⁴

8.4.1.2 Onset sekunder pasca-pubertas

Jika hipogonadisme sekunder terjadi setelah pubertas, penggunaan hCG tunggal umumnya diperlukan terlebih dahulu untuk menstimulasi spermatogenesis. Dosis hCG subkutan yang diperlukan dapat lebih rendah dari yang digunakan pada individu dengan onset pre-pubertas, sehingga dosis awal sebesar 250 IU 2 kali per minggu diindikasikan, dan bila kadar testosteron normal tercapai, dosis hCG dapat ditingkatkan hingga 2000 IU 2 kali per minggu seperti pada onset pre-pubertas di atas. Analisis semen juga dilakukan setiap 3 bulan untuk menilai respons, kecuali bila pasangan menggunakan kontrasepsi. Bila terjadi kegagalan stimulasi spermatogenesis, FSH dapat ditambahkan (75 IU 3 kali per minggu, yang ditingkatkan hingga 150 IU 3 kali/minggu jika diindikasikan). Secara serupa, terapi kombinasi dengan FSH dan hCG dapat diberikan sejak awal terapi, yang mendorong luaran yang lebih baik pada pria dengan hipogonadisme sekunder. Tidak ada perbedaan luaran yang diamati ketika FSH urine dengan kemurnian tinggi (*urinary derived highly purified* FSH) dibandingkan dengan FSH rekombinan.³⁵

Volume testis awal yang lebih besar merupakan indikator prognostik yang baik untuk respons terapi terhadap gonadotropin. Data mengindikasikan bahwa terapi testosteron sebelumnya dapat berdampak secara negatif pada luaran terapi gonadotropin pada pria dengan hipogonadisme sekunder. Namun, observasi ini

disangkal oleh sebuah meta-analisis yang tidak mengkonfirmasi peran negatif dari terapi testosteron sehubungan dengan fertilitas di masa depan terutama pada setting pria secara spesifik.³⁵

Bila terdapat kondisi hiperprolaktinemia, supresi gonadotropin dapat mengakibatkan subfertilitas. Tatalaksana terlepas dari etiologi (termasuk adenoma hipofisis) adalah terapi agonis dopamin atau pemberhentian obat-obatan yang mengakibatkan kondisi ini. Agonis dopamin yang digunakan meliputi bromokriptin, kabergolin, dan quinagolide.¹²

8.4.2 Terapi Hormonal pada Hipogonadisme Primer

Tidak ada bukti yang signifikan bahwa terapi gonadotropin bermanfaat pada kondisi yang disertai dengan kegagalan testis klasik. Selain itu, tidak ada data yang mendukung penggunaan terapi hormonal lain (termasuk SERM atau AI) pada kasus hipogonadisme primer untuk meningkatkan spermatogenesis.^{36,37}

8.4.3 Terapi Hormonal pada Infertilitas dengan Faktor Pria Idiopatik

Terdapat beberapa bukti bahwa terapi FSH meningkatkan parameter sperma pada pria oligozoospermia idiopatik dengan kadar FSH dalam rentang normal (umumnya 1,5-8 mIU/mL). Selain itu, juga dilaporkan bahwa FSH dapat memperbaiki tingkat fragmentasi DNA sperma serta memperbaiki kadar AMH dan inhibin.³⁸ Terapi FSH dosis tinggi lebih efektif dalam mencapai respons testis dibandingkan dengan dosis rendah. *Database Cochrane* pada tinjauan sistematis (*systematic review*) yang melibatkan 6 uji klinis acak terkontrol dengan 456 partisipan, protokol terapi yang berbeda dan periode *follow up* yang berbeda menyimpulkan bahwa terapi FSH menghasilkan tingkat bayi lahir hidup dan kehamilan yang lebih tinggi dibandingkan dengan plasebo atau tanpa terapi.³⁹ Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan di antara kelompok ketika ICSI atau IUI dipertimbangkan.

Pada sebuah meta-analisis baru yang melibatkan 15 studi dengan >1.200 pasien, penemuan serupa setelah terapi FSH diamati, yang berkaitan dengan kehamilan spontan dan kehamilan setelah TRB.⁴⁰ Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa pada pria azoospermia yang menjalani TESE-ICSI, terdapat peningkatan tingkat pengambilan sperma (*sperm retrieval rate*) dan tingkat kehamilan serta fertilitasi yang lebih tinggi pada pria yang di terapi dengan FSH dibandingkan dengan subjek yang tidak di terapi. Pada pria dengan NOA, kombinasi terapi

hCG/FSH hanya menunjukkan peningkatan tingkat pengambilan sperma pada satu studi.⁴¹ Penggunaan hCG tunggal sebelum TESE pada NOA tidak menunjukkan manfaat apapun pada tingkat pengambilan sperma.⁴²

8.4.4 Penyalahgunaan Steroid Anabolik

Oligozoospermia atau azoospermia sebagai akibat penyalahgunaan anabolik harus di terapi secara inisial dengan pemberhentian steroid anabolik. Tidak ada indikasi umum untuk menatalaksana gangguan ini; manajemen didasarkan pada laporan kasus dan pengalaman klinis. Umumnya, jumlah dan kualitas sperma yang adekuat akan meningkat dalam periode 6-12 bulan. Bila setelah interval ini kondisi masih tetap bertahan, maka hCG tanpa atau dikombinasikan dengan FSH sebagai alternatif klomifen dapat digunakan untuk menstimulasi spermatogenesis.⁴³

8.5 Rekomendasi Terapi Pada Infertilitas Pria dengan Terapi Hormonal

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Hipogonadotropik hipogonadisme (hipogonadisme sekunder) termasuk penyebab kongenital di terapi dengan kombinasi hCG dan FSH (FSH rekombinan; FSH dengan kemurnian tinggi) atau GnRH pulsatil melalui terapi pompa untuk menstimulasi spermatogenesis.	Kuat
Pada pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme, lakukan induksi spermatogenesis dengan terapi obat yang efektif (hCG; <i>human menopausal gonadotropin</i> ; FSH rekombinan; FSH dengan kemurnian tinggi).	Kuat
Penggunaan terapi GnRH lebih mahal dan tidak menunjukkan manfaat ketika dibandingkan dengan gonadotropin pada tatalaksana hipogonadotropik hipogonadisme.	Kuat
Pada pria dengan oligozoospermia idiopatik dan nilai FSH dalam rentang normal, terapi FSH dapat memperbaiki luaran spermatogenesis.	Lemah
Tidak ada rekomendasi yang konklusif terkait penggunaan FSH dosis tinggi pada pria dengan infertilitas idiopatik sebelum (m)TESE, sehingga tidak dapat diadvokasikan secara rutin.	Lemah

Berikan terapi testosteron untuk pasien simtomatik dengan hipogonadisme primer dan sekunder yang tidak mempertimbangkan kemungkinan menjadi orang tua.	Kuat
Pada kondisi hiperprolaktinemia, terapi agonis dopamin dapat meningkatkan spermatogenesis.	Lemah
Pria muda dengan disfungsi testis dan pria >50 tahun dengan testosteron rendah sebaiknya diskruining untuk osteoporosis.	Kuat
Perbaiki gaya hidup, penurunan berat badan pada pasien obesitas dan terapi komorbiditas dilakukan sebelum memberikan terapi testosteron.	Kuat
<i>PDE5-inhibitor</i> dapat diberikan sebagai terapi awal pada pria hipogonadisme dan disfungsi ereksi. Testosteron dapat diberikan apabila hasil pengobatan tidak baik.	Kuat
Terapi Sulih Testosteron	
Informasikan secara detail kepada pasien akan keuntungan dan efek samping terapi. Pemilihan preparat adalah keputusan bersama dokter-pasien.	Kuat
Preparat <i>short-acting</i> lebih dianjurkan saat memberikan terapi awal. Preparat ini dapat dihentikan sewaktu-waktu saat terjadi efek samping.	Lemah
Jangan memberikan terapi testosteron pada pasien dengan infertilitas pria. Terapi ini dapat mensupresi spermatogenesis.	Kuat
Terapi <i>human chorionic gonadotropin</i> dapat digunakan untuk pasien hipogonadal hipogonadotropik dengan terapi fertilitas secara bersamaan.	Kuat
Pada <i>late-onset hypogonadism</i> , testosteron dapat diberikan apabila penurunan berat badan, modifikasi gaya hidup dan perbaikan komorbiditas tidak memberikan hasil.	Kuat
Faktor Resiko Terapi Sulih Testosteron	
Pemeriksaan hematologi, kardiovaskular, payudara dan prostat dilakukan sebelum pemberian terapi sulih testosteron.	Kuat

Evaluasi hematokrit, hemoglobin dan PSA dianjurkan sebelum dan saat pemberian terapi sulih testosteron.	Kuat
Pada pasien hipogonadisme pasca operasi kanker prostat lokal yang tidak aktif dapat diberikan terapi sulih testosteron. Terapi hanya diberikan pada pasien resiko rendah terhadap rekurensi kanker prostat (Skor Gleason < 8, patologis pT1-2, PSA preoperatif <10 ng/ml). Terapi dimulai satu tahun pasca operasi.	Lemah
Pemeriksaan faktor risiko kardiovaskular diperiksa sebelum memulai terapi sulih testosteron dan perbaikan terhadap fungsi kardiovaskular dilakukan sebelum terapi untuk hasil yang optimal.	Kuat
Terapi sulih testosteron diberikan hati-hati pada pasien hipogonadisme dengan gangguan jantung, tromboemboli atau gagal jantung kronis. Testosteron dijaga dalam rentang normal dan hematokrit tidak melebihi 0,54.	Kuat
Follow up	
Evaluasi respon terapi testosteron pada tiga, enam dan 12 bulan pasca dosis awal, kemudian evaluasi setiap tahun.	Kuat
Evaluasi testosteron, hematokrit pada tiga, enam dan 12 bulan pasca dosis awal, dilanjutkan evaluasi setiap tahun. Dosis dapat diturunkan atau perubahan preparat intramuskular menjadi topikal, apabila hematokrit >0,54%.	Kuat
Evaluasi prostat melalui pemeriksaan colok dubur dan <i>prostate specific antigen</i> (PSA) sebelum terapi sulih testosteron. Pemeriksaan PSA evaluasi pada tiga, enam dan 12 bulan pasca dosis awal.	Kuat
Evaluasi penyakit kardiovaskular dan tanda gangguan kardiovaskular sebelum dan saat pemberian terapi sulih testosteron.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU guidelines on Male Infertility. In: EAU Guideline 2019 [Internet]. European Association of Urology; [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#8>
2. Wu FCW, Tajar A, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, O'Neill TW, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis Disruptions in Older Men Are Differentially Linked to Age and Modifiable Risk Factors: The European Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul 1;93(7):2737–45.
3. Araujo AB, Travison TG, Ganz PA, Chiu GR, Kupelian V, Rosen RC, et al. Erectile Dysfunction and Mortality. *J Sex Med*. 2009;6(9):2445–54.
4. Haring R, Volzke H, Steveling A, Krebs A, Felix SB, Schofl C, et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur Heart J*. 2010 Jun 2;31(12):1494–501.
5. Taher A. Proportion and acceptance of andropause symptoms among elderly men: a study in Jakarta. *Acta Medica Indones*. 2005 Jun;37(2):82–6.
6. Zarotsky V, Huang M-Y, Carman W, Morgentaler A, Singhal PK, Coffin D, et al. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology*. 2014 Nov;2(6):819–34.
7. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Feb;88(2):622–6.
8. Kelly DM, Jones TH. Testosterone and obesity: Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015 Jul;16(7):581–606.
9. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016 Mar;174(3):R99–116.
10. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S, editors. *Andrology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-78355-8>
11. Dohle G, Arver S, Bettocchi C, Jones T, Kliesch S. EAU Guidelines on Male Hypogonadism 2019 [Internet]. European Association of Urology; [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/>
12. Salonia A, Bettocchi C, carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2021 [Internet]. European Association of Urology; 2021 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
13. Bianco SDC, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Oct;5(10):569–76.
14. Krausz C. Genetic aspects of male infertility. *Eur Urol Rev*. 2008 Jan 1;3:93–6.

15. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA, World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male / Patrick J. Rowe ... [et al.]. 2000; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42437>
16. Andersson A-M, Jørgensen N, Frydelund-Larsen L, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE. Impaired Leydig cell function in infertile men: a study of 357 idiopathic infertile men and 318 proven fertile controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jul;89(7):3161–7.
17. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2004 Jul 17;364(9430):273–83.
18. Ramadhan IP, Djojodimedjo T, Soebadi DM. Differences of testosterone levels to the duration of inhaled nicotine exposure in sprague-dawley male white rats. *Indones J Urol.* 2020 Jan 22;27(1):73–7.
19. Manning M, Jünemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet Lond Engl.* 1998 Jul 4;352(9121):37.
20. Daniell HW. Osteoporosis After Orchiectomy for Prostate Cancer. *J Urol.* 1997 Feb;157(2):439–44.
21. Rezia DK, Hakim L, Djatisoesanto W. The role of vitamin e (α -tocopherol) on testosterone level in sprague dawley rats following cisplatin treatment. *Indones J Urol [Internet].* 2019 Jan 9 [cited 2021 Oct 27];26(1). Available from: <http://juri.urologi.co.id/index.php/juri/article/view/545>
22. Mardihusodo HR, Rizaldi F, Hakim L. Effect of nifedipine on apoptosis, necrosis and viability of germinal epithelial cells in the contralateral testicle and plasma testosterone levels in male white rats (*rattus norvegicus*, wistar strain) after unilateral testicular torsion. *Indones J Urol.* 2019 Jul 2 [cited 2021 Oct 27];26(2).
23. Datau EA, Wardhana null, Surachmanto EE, Pandelaki K, Langi JA, Fias null. Efficacy of *Nigella sativa* on serum free testosterone and metabolic disturbances in central obese male. *Acta Medica Indones.* 2010 Jul;42(3):130–4.
24. Irawan Y, Sihombing AT. Effect of testosterone replacement on epithelial and stromal tissue in prostatic lobe in orchidectomized wistar. *Indones J Urol.* 2013 Jan 1 [cited 2021 Oct 27];20(1).
25. Rachman W. Effect of testosterone deprivation on smooth muscle collagen ratio in bladder wall of wistar rats. *Indones J Urol.* 2011 Jul;18(2).
26. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primer.* 2019 May 30;5(1):38.
27. El Meliegy A, Motawi A, El Salam MAA. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab J Urol.* 2018 Mar;16(1):140–7.
28. Jones TH, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of

- spermatogenesis in hypogonadotrophic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Feb;38(2):203–8.
29. Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Feb;82(2):658–65.
 30. Bouloux P, Warne DW, Loumaye E, FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):270–3.
 31. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. European Metrodin HP Study Group. *Fertil Steril*. 1998 Aug;70(2):256–62.
 32. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin Therapy in Men With Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism: The Response to Human Chorionic Gonadotropin Is Predicted by Initial Testicular Size. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988 Jun;66(6):1144–51.
 33. Dwyer AA, Sykiotis GP, Hayes FJ, Boepple PA, Lee H, Loughlin KR, et al. Trial of recombinant follicle-stimulating hormone pretreatment for GnRH-induced fertility in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):E1790-1795.
 34. Liu PY, Baker HWG, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):801–8.
 35. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014 Nov;2(6):794–808.
 36. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb 11;16(3):369–87.
 37. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Jun;55(4):266–71.
 38. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, Piomboni P, Caprio F, Pivonello R, et al. Recombinant FSH Improves Sperm DNA Damage in Male Infertility: A Phase II Clinical Trial. *Front Endocrinol*. 2018 Jul 10;9:383.
 39. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;(8):CD005071.
 40. Santi D, Granata ARM, Simoni M. FSH treatment of male idiopathic infertility improves pregnancy rate: a meta-analysis. *Endocr Connect*. 2015 Sep;4(3):R46–58.

41. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3 Pt B):E110-114.
42. Gul U. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Treatment Before Testicular Sperm Extraction in Non-Obstructive Azoospermia. *J Clin Anal Med.* 2016 Jan 1;7(1).
43. El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl.* 2016;26:2.

9.1 Definisi dan Etiologi

Azoospermia obstruktif (*obstructive azoospermia* = OA) adalah kondisi di mana tidak ditemukannya baik spermatozoa dan sel spermatogenesis pada semen dan urine pasca ejakulasi akibat obstruksi bilateral duktus seminalis.¹ OA lebih jarang terjadi dibanding *non-obstructive azoospermia* (NOA) dan terjadi pada 20-40% pria dengan azoospermia.² Pria dengan OA umumnya memiliki FSH normal, ukuran testis normal, dan pembesaran epididimis.³ Berkaitan dengan relevansi klinis, pria dengan *maturation arrest* terlambat dapat memiliki gonadotropin dan ukuran testis normal serta kemungkinan hanya dapat dibedakan dengan OA pada saat eksplorasi bedah.⁴

Obstruksi kongenital vas deferens dapat diakibatkan agenesis secara bilateral (*congenital bilateral absence of vas deferens/ CBAVD*) atau unilateral (CUAVD). Obstruksi pada pria dengan infertilitas primer lebih sering terjadi pada tingkat epididimis.⁴ Penyebab azoospermia obstruktif dapatan/*acquired* meliputi vasektomi, infeksi, trauma dan cedera iatrogenik.

Pria dengan OA ditemukan dengan ukuran testis dan FSH yang normal. Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan pembesaran epididimis. Obstruksi pada infertilitas pria primer sering ditemukan di tingkat epididimis; tempat lain obstruksi adalah duktus ejakulatorius dan vas deferens. Pada 25% pria dengan kecurigaan obstruksi, tidak ditemukan spermatozoa pada epididimis selama eksplorasi skrotum, mengindikasikan obstruksi intratestikular.⁵

9.2 Klasifikasi

9.2.1 Obstruksi Intratestikular

Obstruksi intratestikular terjadi pada 15% OA.² Bentuk kongenital (*dysjunction* antara rete testis dan duktulus eferen) lebih jarang terjadi daripada yang bentuk OA didapat (misalnya, obstruksi pasca-inflamasi atau pasca-trauma). Obstruksi didapat sering berkaitan dengan obstruksi epididimis dan vas deferens.⁶

9.2.2 Obstruksi Epididimis

Obstruksi epididimis merupakan penyebab tersering dari OA, terjadi pada 30-67% pria azoospermia dengan kadar FSH serum kurang dari dua kali batas

normal.²⁻⁵ Obstruksi epididimis kongenital biasanya bermanifestasi sebagai *congenital bilateral absence of the vas deferens* (CBAVD), yang berkaitan dengan paling tidak satu mutasi pada gen *cystic fibrosis* (CF) sebanyak 82% kasus.⁷ Bentuk ini sering bersamaan dengan tidak adanya bagian distal dari epididimis dan agenesis vesikula seminalis. Bentuk obstruksi kongenital lainnya (*dysjunction* antara rete testis dan duktulus eferen, agenesis/atresia epididimis) jarang ditemukan.⁵

Bentuk kongenital dari obstruksi epididimis termasuk infeksi kronik *sino-pulmonary* (sindrom Young), di mana obstruksi terjadi akibat adanya hambatan mekanik akibat debris dalam lumen epididimis proksimal. Bentuk yang didapat sekunder dari epididimitis akut (*gonococcus*) dan subklinis (*chlamydia*) sering ditemukan.⁸ Trauma akut atau kronik dapat menyebabkan kerusakan epididimis.⁵

9.2.3 Obstruksi Vas Deferens

Obstruksi vas deferens merupakan penyebab tersering obstruksi akibat vasektomi, dengan kemungkinan adanya gangguan sel germinal dan fibrosis.⁸ Sekitar 2-6% pria pasca operasi vasektomi kemudian menjalani *reversal*. Dari mereka yang menjalani vasovasostomi, 5-10% mengalami obstruksi epididimis akibat ruptur tubulus, sehingga membutuhkan tindakan epididimo-vasostomi. Obstruksi vasal dapat juga terjadi setelah tindakan herniotomi.⁹ *Congenital bilateral absence of vas deferens* (CBAVD) adalah bentuk obstruksi vas deferens kongenital paling sering, diikuti dengan *Cystic Fibrosis*. Agenesis unilateral atau defek parsial berkaitan dengan anomali duktus seminalis kontralateral atau agenesis ginjal pada 80% dan 26% kasus secara berurutan.¹⁰ Angka keberhasilan anatomik *vasectomy reversal* menggunakan teknik mikroskopik dua lapis adalah sekitar 98,5%.¹¹

9.2.4 Obstruksi Duktus Ejakulatorius

Obstruksi duktus ejakulatorius ditemukan pada sekitar 1-5% kasus OA. Obstruksi ini dapat diklasifikasikan sebagai bentuk kistik, pasca inflamasi atau batu pada salah satu atau kedua duktus.¹² Obstruksi kistik biasanya bersifat kongenital (yaitu kista duktus Mullerian, kista sinus urogenital atau duktus ejakulatorius). Kelainan ini terletak secara medial di prostat dan di antara duktus ejakulatorius. Pada kelainan sinus urogenital salah satu atau kedua duktus ejakulatorius berakhir ke dalam kista,¹³ sedangkan pada anomali duktus Mullerian, duktus ejakulatorius mengalami lateralisasi akibat desakan dari kistanya.¹⁴ Kista intraprostatik

paramedian atau lateral berasal dari Wolffii dan jarang ditemukan dalam praktek klinis. Obstruksi pasca-inflamasi duktus ejakulatorius biasanya sekunder dari adanya uretra-prostatitis akut, non-akut, atau kronik.⁴

Obstruksi total kongenital atau didapat pada duktus ejakulatorius biasanya berkaitan dengan volume semen yang rendah, penurunan atau tidak adanya fruktosa seminalis dan pH asam. Diameter vesikula seminalis (anterior-posterior > 15 mm) dan duktus ejakulatorius (lebar >2,3 mm) dikatakan melebar atau lebih dari normal.¹⁵

9.2.5 Obstruksi Fungsional Duktus Seminalis Distal

Obstruksi fungsional duktus seminalis distal dapat dikaitkan dengan neuropati lokal.¹⁶ Kelainan ini sering dikaitkan dengan disfungsi urodinamik karena pola vasografik dari atonia *ampullo-vesicular* atau hipertonia duktus ejakulatorius. Gangguan transpor sperma dapat bersifat idiopatik atau karena cedera medulla spinalis, *multiple sclerosis*, limfadenektomi retroperitoneal, pembedahan pelvis, dan *selective serotonin re-uptake inhibitor* (SSRI), alfa *blocker* dan pengobatan antipsikotik tipikal.¹⁷

Tabel 17. Penyebab obstruksi pada sistem urogenital⁴

Epididimis
Infeksi (epididimitis akut/kronik)
Trauma
Obstruksi iatrogenik pasca bedah (yaitu MESA; hidrokelektomi; pembedahan skrotum lainnya)
Obstruksi epididimis kongenital (umumnya bermanifestasi sebagai CBAVD)
Bentuk kongenital lain dari obstruksi epididimis (sindrom <i>Young</i>)
Vas deferens
Vasektomi
Vasotomi/vasografi (dengan teknik yang tidak tepat)
Obstruksi iatrogenik pasca bedah (yaitu pembedahan skrotum; herniorafi)
CBAVD atau agenesis unilateral (CUAVD)
Duktus ejakulatorius
Kista (utrikular Mullerian, prostat, vesikula seminalis)
Infeksi (epididimitis akut/ kronik)
Trauma

Obstruksi iatrogenik pasca bedah

Obstruksi fungsional

Disfungsi neurogenik lokal idiopatik/ didapat

9.3 Diagnosis

9.3.1 Riwayat klinis

Anamnesis mengikuti standar anamnesis pada kasus infertilitas pria, yang meliputi:⁴

- Hematospermia
- Nyeri pasca ejakulasi
- Riwayat uretritis atau prostatitis sebelumnya atau saat ini
- Gejala berkemih obstruktif atau iritatif
- Riwayat nyeri atau operasi atau pembesaran skrotum sebelumnya
- Riwayat herniotomi inguinal atau trauma sebelumnya
- Infeksi sinus dan paru-paru kronis

9.3.2 Pemeriksaan Fisik

Selain pemeriksaan fisik umum pada kasus infertilitas pria, temuan dari pemeriksaan fisik berikut ini mengindikasikan ke arah OA:⁴

- Volume testis >15 mL setidaknya pada salah satu testis (walaupun volume testis yang lebih kecil dapat ditemukan pada beberapa pasien dengan OA yang disertai *partial testicular failure*)
- Epididimis yang membesar dan terdilatasi
- Nodul-nodul pada epididimis atau vas deferens
- Agenesis atau atresia parsial vas deferens
- Tanda uretritis
- Abnormalitas prostat

9.3.3 Analisis Semen

Pemeriksaan harus dilakukan setidaknya 2 kali dengan interval antar pemeriksaan berkisar antara 7 hari – 1 bulan.^{1,7,11} Interval waktu antar pemeriksaan dapat disesuaikan dengan kondisi masing-masing pasien. Azoospermia berarti tidak adanya spermatozoa setelah sentrifugasi dengan pembesaran 400x. Observasi berulang yang cermat dari beberapa sediaan diperlukan setelah pencairan semen terjadi. Jika tidak ada spermatozoa yang ditemukan dalam

preparat basah, keseluruhan sampel semen harus disentrifugasi (600 rpm selama 15 menit). *Pellet* harus diperiksa untuk mencari spermatozoa.⁴

Volume semen <1,5 mL disertai pH asam dan kadar fruktosa yang rendah menunjukkan obstruksi duktus ejakulatorius atau CBAVD. Jika didapatkan volume semen yang rendah, spermatozoa harus dicari dalam urine pasca ejakulasi, karena adanya spermatozoa dapat mengkonfirmasi adanya gangguan ejakulasi. Tidak adanya spermatozoa dan sel germinal imatur dalam sediaan *pellet* semen dapat merupakan akibat dari obstruksi total duktus seminalis proksimal atau distal.⁴

9.3.4 Kadar Hormon

Kadar FSH serum mungkin normal tapi tidak mengeksklusi azoospermia akibat gangguan testis (*spermatogenic arrest*). FSH dalam batas normal didapat pada 40% pria dengan kegagalan spermatogenesis primer. Inhibin B adalah suatu penanda dari integritas sel Sertoli, yang mencerminkan kondisi spermatogenesis, namun tidak memberikan nilai diagnostik tambahan dibandingkan kadar FSH.¹⁸

Kadar hormon FSH dan inhibin-B yang normal, tidak mengeksklusi penyebab azoospermia testis lainnya (misal NOA). Nilai FSH di atas 10,36 mIU/mL mempunyai nilai sensitivitas 82,1% dan nilai spesifisitas 79,5% untuk memprediksi azoospermia non obstruktif, sementara hasil testosteron dinilai tidak konklusif.¹⁹

9.3.5 Pemeriksaan Genetik

Ketidakkampuan untuk meraba vas pada satu atau kedua sisi meningkatkan kecurigaan terhadap mutasi CFTR. Semua pasien dengan agenesis vas deferens unilateral atau bilateral atau agenesis vesikula seminalis ditawarkan untuk menjalani pemeriksaan CFTR.²⁰

9.3.6 Ultrasonografi

USG skrotum dapat membantu menemukan tanda obstruksi (dilatasi rete testis, pembesaran epididimis dengan lesi kistik, dan tidak adanya vas deferens) dan untuk mengeksklusi tanda-tanda disgenesis testis (mikrokalsifikasi dan struktur non-homogen testis).⁵

TRUS diperlukan pada pasien dengan volume semen rendah dan dengan kecurigaan obstruksi distal (pH asam dengan kadar testosteron serum normal dan adanya vas deferens). TRUS sebaiknya dilakukan pada resolusi dan probe

transducer biplanar frekuensi tinggi (>7 MHz). Pelebaran vesikula seminalis (diameter anterior-posterior >15 mm) dan *roundish*, daerah *anechoic* dalam vesikula seminalis adalah kelainan TRUS yang lebih sering dikaitkan dengan obstruksi duktus ejakulatorius, khususnya ketika volume semen <1,5 mL. Anomali lainnya dalam kasus azoospermia obstruktif adalah kista duktus Mullerian atau kista duktus sinus-urogenital / duktus ejakulatorius dan klasifikasi duktus ejakulatorius. TRUS dapat juga digunakan untuk aspirasi cairan vesikula seminalis.⁵

9.3.7 Biopsi Testis

Biopsi testis dapat dikombinasikan dengan TESE untuk kriopreservasi.²¹ Meskipun beberapa studi mengatakan bahwa biopsi testis diagnostik merupakan prediktor prognostik paling penting dari spermatogenesis dan pengambilan sperma, biopsi testis (termasuk aspirasi jarum halus/ *fine needle aspiration* (FNA)) tidak direkomendasikan tanpa melakukan pengambilan sperma terapeutik secara simultan, karena ini akan memerlukan prosedur invasif lebih lanjut setelah biopsi. Pasien dengan kegagalan spermatogenik seperti *Sertoli cell only syndrome*/SCOS dapat mempunyai beberapa area fokal dengan spermatogenesis.²² Nilai FSH 1,94-19,7 mIU/mL dan nilai LH 1,38-17,69 mIU/mL dapat menjadi nilai prediksi spermatogenesis yang baik.²³ Sistem skoring untuk biopsi testis terdapat pada table 18.

Tabel 18. Sistem skoring untuk biopsi testis (Skor Johnson)⁵

Skor	Kriteria histologi
10	Spermatogenesis sempurna
9	Sedikit gangguan pada spermatogenesis, banyak <i>late spermatids</i> , disorganisasi epitel
8	<5 spermatozoa per tubulus, sedikit <i>late spermatids</i>
7	Tidak terdapat spermatozoa, tidak ada <i>late spermatids</i> , banyak <i>early spermatids</i>
6	Tidak terdapat spermatozoa, tidak ada <i>late spermatids</i> , sedikit <i>early spermatids</i>
5	Tidak terdapat spermatozoa atau spermatid, banyak spermatosit
4	Tidak terdapat spermatozoa atau spermatid, sedikit spermatosit
3	Hanya spermatogonia
2	Tidak terdapat sel germinal, hanya sel Sertoli
1	Tidak terdapat epitel seminiferous

9.4 Tatalaksana

9.4.1 Obstruksi intratestikular

Pada kasus ini, rekanalisasi duktus seminalis tidak mungkin dilakukan sehingga TESE atau *fine-needle aspiration* dapat direkomendasikan. Baik TESE maupun *fine-needle aspiration* dapat menyebabkan kembalinya sperma pada hampir seluruh pasien OA.⁴

9.4.2 Obstruksi epididimis

Aspirasi sperma epididimis melalui pembedahan mikro (*microsurgical epididymal sperm aspiration/ MESA*) atau aspirasi sperma epididimis perkutan (*percutaneous epididymal sperm aspiration/ PESA*) diindikasikan pada pria dengan CBAVD.²⁴ Metode ekstraksi sperma pada testis (*testicular sperm extraction/TESE*) dan teknik-teknik perkutan seperti aspirasi sperma testis (*testicular sperm aspiration/ TESA*) juga merupakan pilihan. Baik lokasi pengambilan sperma dari epididimis ataupun testis, maupun etiologi obstruksi tidak mempengaruhi luaran ICSI, yang meliputi tingkat fertilisasi, kehamilan atau keguguran.²⁵ Umumnya, satu prosedur MESA memberikan bahan yang cukup untuk beberapa siklus ICSI dan menghasilkan tingkat kehamilan dan fertilisasi yang tinggi.²⁶ Tindakan bedah mikro epididimovasovasostomi (EV) direkomendasikan pada pasien-pasien dengan OA akibat obstruksi didapat pada epididimis dan memiliki pasangan wanita dengan cadangan ovarium yang baik.¹⁶ EV dapat dilakukan dengan berbagai teknik yang berbeda seperti *end-to-side* dan intususepsi.²⁷

Rekanalisasi anatomis pasca operasi membutuhkan 3-18 bulan. Tinjauan sistematis baru melaporkan bahwa waktu yang diperlukan untuk patensi vas deferens pasca EV bervariasi dari 2,8 hingga 6,6 bulan. Angka kegagalan jangka panjang (*late failure*) bersifat heterogen dan bervariasi antara 1-50%.⁽²⁸⁾ Pada kasus-kasus di mana rekanalisasi tidak mungkin terjadi, spermatozoa epididimis dapat diaspirasi intraoperatif dengan MESA dan dilakukan kriopreservasi untuk prosedur ICSI lebih lanjut. Sebelum operasi mikro, spermatozoa epididimis dapat diaspirasi dan dikriopreservasi untuk keperluan ICSI jika operasi gagal. Angka patensi terdapat pada kisaran 60-80% dan kehamilan kumulatif sekitar 10-43%. Tingkat keberhasilan rekanalisasi dipengaruhi oleh keadaan pre-operatif dan intra-operatif.²⁷ Angka kehamilan pasien azoospermia dengan tindakan PESA-ICSI

25%, sementara TESE-ICSI 20,8% di Jakarta, Indonesia.²⁹ Angka kehamilan ICSI juga lebih tinggi secara signifikan pada usia istri / pasangan kurang dari 37 tahun.³⁰ Faktor lain yang berhubungan dengan keberhasilan ICSI adalah jumlah siklus ICSI dan morfologi sperma.³¹

9.4.3 Obstruksi vas deferens pasca vasektomi

Obstruksi vas deferens setelah vasektomi memerlukan *vasectomy reversal* secara *microsurgery*. Rerata patensi pasca-prosedur dan tingkat kehamilan adalah 90-97% dan 52-73%.²⁷ Vasovasostomi dengan bantuan robot memiliki tingkat keberhasilan yang serupa akan tetapi penelitian lebih besar diperlukan untuk menetapkan manfaatnya bila dibandingkan dengan prosedur *microsurgery* standar, termasuk analisis biaya.⁴

Tidak adanya spermatozoa pada cairan vas deferens intra-operatif mengindikasikan adanya obstruksi epididimis sekunder, terutama jika cairan seminalis dari vasa proksimal tampak kental menyerupai pasta gigi; pada kasus ini EV dengan bedah mikro dapat diindikasikan.³² Pengambilan sperma secara simultan dapat dilakukan untuk kriopreservasi di masa depan dan untuk penggunaan ICSI; selain itu, pasien diberikan konseling secara tepat.

Durasi obstruksi merupakan faktor yang mempengaruhi pemilihan tindakan vasovasostomi atau vasoepididimostomi³³, namun tidak mempengaruhi hasil dari teknik reproduksi berbantu (IVF/ICSI) pasca vasektomi. Sebuah studi terhadap 1469 prosedur vasektomi, menunjukkan bahwa keberhasilan *vasectomy reversal* dipengaruhi oleh durasi vasektomi. Jika durasi masih <3 tahun, 3-8 tahun, 9-14 tahun, dan >15 tahun maka tingkat patensi dan kehamilan secara berturut-turut adalah 97% dan 76%, 88% dan 53%, 79% dan 44%, 71 dan 30%.³⁴ Selain itu, jumlah sperma motil juga berkurang seiring dengan lamanya waktu vasektomi.³⁵ Usia pasangan wanita juga memengaruhi tingkat keberhasilan kehamilan, dengan peningkatan usia pasangan wanita semakin rendah angka keberhasilan kehamilan.³⁶ Rerata waktu hingga patensi adalah 1,7-4,3 bulan dan *late failure* jarang ditemui (0-12%).⁴

Pada saat intra-operatif, skala Silber digunakan untuk menentukan tindakan yang akan dilakukan. Tabel 19. Menunjukkan hubungan antara derajat Silber dengan luaran klinis. Dengan skala Silber 1,2, dan 3 tindakan yang umum dilakukan adalah vasovasostomi, sedangkan untuk derajat 4 dan 5 yang dilakukan adalah epididimovasostomi.³⁶

Tabel 19. Tingkat patensi dan kehamilan berdasarkan derajat Silber³⁶

Derajat / Skala Silber	Karakteristik cairan semen dari vas deferens	Patensi (%)	Tingkat kehamilan (%)
Derajat 1	Sebagian besar normal, motil	94%	63%
Derajat 2	Sebagian besar normal, non-motil	91%	54%
Derajat 3	Sebagian besar sperma hanya kepala tanpa ekor sperma	96%	50%
Derajat 4	Sperma tanpa ekor	75%	44%
Derajat 5	Tidak ada Sperma	60%	31%

9.4.4 Obstruksi vas deferens pada tingkat inguinal

Umumnya tidak memungkinkan untuk memperbaiki defek vas deferens bilateral besar akibat eksisi involunter atau vas deferens pada saat pembedahan hernia di masa kanak-kanak atau orkidopeksi sebelumnya. Pada kasus-kasus ini, TESE/ MESA/ PESA atau aspirasi sperma vas deferens proksimal dapat dilakukan untuk kriopreservasi untuk ICSI di masa depan. Pasien-pasien dengan kanker prostat yang masih menginginkan fertilitas di masa depan sebaiknya diberikan konseling terkait kriopreservasi.³²

9.4.5 Obstruksi duktus ejakulatorius

Tatalaksana pada obstruksi duktus ejakulatorius bergantung pada etiologinya. Reseksi transuretral pada duktus ejakulatorius (*transurethral resection of the ejaculatory ducts/ TURED*) dapat dilakukan pada obstruksi pasca inflamasi dan obstruksi kistik. Reseksi dapat membuang bagian verumontanum. Pada kasus-kasus obstruksi akibat kista intra-prostat *midline*, insisi, *unroofing* (membuang bagian atap kista) atau aspirasi diperlukan.¹⁴ TRUS intraoperatif membuat prosedur ini lebih aman. Bila evaluasi traktus seminalis distal dilakukan pada saat prosedur, pemberian pewarnaan metilen biru ke dalam vesikula seminalis (kromotubasi) dapat membantu untuk mengkonfirmasi pembukaan duktus intraoperatif. Tingkat kehamilan setelah TURED adalah sekitar 20-25%.^{12,14}

Terapi alternatif pada obstruksi duktus ejakulatorius meliputi veskuloskopi seminalis untuk membuang debris atau kalkuli, dilatasi balon dan insisi laser untuk kalsifikasi pada TRUS. Alternatif TURED adalah MESA, PESA, TESE, dan aspirasi

sperma vas deferens proksimal serta aspirasi vesikula seminalis dengan panduan ultrasonografi.⁴ Jika terjadi obstruksi fungsional saluran seminalis distal, TURED sering gagal untuk memperbaiki output sperma. Spermatozoa dapat dikembalikan dengan *antegrade seminal tract washout*. Spermatozoa yang didapatkan dari setiap tindakan operasi sebaiknya di kriopreservasi untuk membantu prosedur reproduksi.⁵ Komplikasi pasca TURED dapat meliputi restenosis, nyeri, epididimo-orkitis, retensi urine, refluks urine ke dalam duktus ejakulatorius dan vesikula seminalis berakibat penurunan viskositas cairan ejakulat, hematuria makroskopik, dan inkontinensia yang dapat terjadi pada 4-26% tindakan.³³⁻³⁵ Restenosis diikuti azoospermia dapat terjadi pada penderita obstruksi parsial hingga 27%.³³⁻³⁵

9.5 Kesimpulan

Lesi obstruktif pada duktus seminalis dicurigai pada pasien azoospermia atau oligozoospermia berat dengan ukuran testis normal dan parameter endokrin normal.⁴

9.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Lakukan epididimovasotomi atau vasovasostomi <i>microsurgery</i> pada azoospermia yang disebabkan oleh obstruksi di tingkat epididimis atau vas deferens pada pria dengan pasangan wanita yang memiliki cadangan ovarium yang baik.	Kuat
Pada azoospermia obstruktif, SSR dapat dilakukan dari testis ataupun epididimis.	Lemah
Pada pasangan yang menginginkan kehamilan pasca vasektomi, konseling perlu dilakukan bahwa semua opsi rekonstruksi bedah, tindakan bedah pengambilan sperma, dan rekonstruksi bersamaan dengan pengambilan sperma untuk kriopreservasi dapat dilakukan.	Lemah
Gunakan teknik pengambilan sperma seperti MESA, TESE dan teknik perkutan (PESA, TESA) sebagai tambahan pada pembedahan rekonstruktif. ICSI dapat langsung dilakukan pada pasien dengan kondisi tidak memungkinkan untuk	Kuat

pembedahan, cadangan ovarium pasangan terbatas atau preferensi pasien.	
Penderita azoospermia obstruktif pada vas deferens atau epididimis dapat menjalani tindakan rekonstruksi bedah mikro untuk mengembalikan spermatozoa dalam ejakulasi.	Lemah
Infertilitas pria dengan azoospermia dan obstruksi duktus ejakulatorius dapat dilakukan reseksi transuretra duktus ejakulatorius (TURED) atau tindakan bedah pengambilan sperma.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA, World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. WHO; 2000. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42437>
2. Wosnitzer MS, Goldstein M. Obstructive Azoospermia. *Urol Clin North Am*. 2014 Feb;41(1):83–95.
3. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *J Urol*. 2002 Jan;167(1):197–200.
4. Salonia A, Bettocchi C, carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2021 [Internet]. European Association of Urology; 2021 [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/>
5. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU guidelines on Male Infertility. In: EAU Guideline 2019 [Internet]. European Association of Urology; [cited 2021 Oct 16]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#8>
6. Hendry W. Male Infertility. Hargreave TB, editor. Berlin: Springer Verlaag; 1997. p. 319–36.
7. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl*. 1994 Feb;15(1):1–8.
8. Schoysman R. Vaso-epididymostomy—a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil*. 1990 Oct;21(5):239–45.
9. Borovikov A. Treatment of large vasal defect. In: Goldstein M, editor. *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia, Saunders; 1995. p. 77–95.
10. Schlegel PN, Shin D, Goldstein M. Urogenital anomalies in men with congenital absence of the vas deferens. *J Urol*. 1996 May;155(5):1644–8.
11. Birowo P. Lost to Follow-up Among Patients who Underwent Vasectomy reversal with Double Layer Microscopic Techniques in 2011-2015. *KnE Med* [Internet]. 2016 Oct 4 [cited 2021 Nov 1];1(1). Available from: <http://knepublishing.com/index.php/KnE-Medicine/article/view/549/1735>
12. Moody JA, Ahmed K, Yap T, Minhas S, Shabbir M. Fertility management in testicular cancer: the need to establish a standardized and evidence-based patient-centric pathway. *BJU Int*. 2019 Jan;123(1):160–72.
13. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic Utricle Cysts (Müllerian Duct Cysts). *J Urol*. 1978 Jun;119(6):765–7.
14. Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M, Hwang K. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):427–43.
15. Font M, Pastuszak A, Case J, Lipshultz L. An infertile male with dilated seminal vesicles due to functional obstruction. *Asian J Androl*. 2017;19(2):256.
16. Peng J, Zhang Z, Yuan Y, Cui W, Song W. Pregnancy and live birth rates after microsurgical vasoepididymostomy for azoospermic patients with epididymal obstruction. *Hum Reprod*. 2017 Feb;32(2):284–9.
17. Adamopoulos DA, Koukkou EG. 'Value of FSH and inhibin-B measurements in the

diagnosis of azoospermia'- A clinician's overview: What's behind azoospermia? *Int J Androl.* 2010 Feb;33(1):e109–13.

18. Radpour R, Gourabi H, Dizaj AV, Holzgreve W, Zhong XY. Genetic Investigations of CFTR Mutations in Congenital Absence of Vas Deferens, Uterus, and Vagina as a Cause of Infertility. *J Androl.* 2008 Apr 17;29(5):506–13.
19. Basukarno A. Cut-off Value of Testosterone and FSH Level In Patient With Azoospermia. *KnE Med .* 2016;1(1).
20. Abdel Raheem A, Garaffa G, Rushwan N, De Luca F, Zacharakis E, Abdel Raheem T, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia: A predictor of a positive sperm retrieval. *BJU Int.* 2013 Mar;111(3):492–9.
21. Kalsi J, Thum M-Y, Muneer A, Abdullah H, Minhas S. In the era of micro-dissection sperm retrieval (m-TESE) is an isolated testicular biopsy necessary in the management of men with non-obstructive azoospermia?: Surgical management of non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* 2012 Feb;109(3):418–24.
22. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, Ord T, Asch R. Pregnancy with sperm aspiration from the proximal head of the epididymis: A new treatment for congenital absence of the vas deferens. *Fertil Steril.* 1988 Sep;50(3):525–8.
23. Ardiyansyah F, Utomo T. Correlation of follicle stimulating hormone and luteinising hormone with testicular sperm biopsy result. *Indones J Urol [Internet].* 2014 Jul 3 [cited 2021 Nov 1];21(2).
24. Esteves SC, Lee W, Benjamin DJ, Seol B, Verza S, Agarwal A. Reproductive Potential of Men with Obstructive Azoospermia Undergoing Percutaneous Sperm Retrieval and Intracytoplasmic Sperm Injection According to the Cause of Obstruction. *J Urol.* 2013 Jan;189(1):232–7.
25. Schroeder-Printzen I. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2000 Dec 1;15(12):2531–5.
26. Yoon Y, Lee H, Park S, Moon H, Kim D, Song S-H, et al. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2019;21(1):67.
27. Farber NJ, Flannigan R, Li P, Li PS, Goldstein M. The Kinetics of Sperm Return and Late Failure Following Vasovasostomy or Vasoepididymostomy: A Systematic Review. *J Urol.* 2019 Feb;201(2):241–50.
28. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol.* 1995 Dec;154(6):2070–3.
29. Gde Sanjaya IP, Birowo P, Rasyid N, Sini IR, Wiweko B. Efficacy of surgical sperm retrieval in azoospermic patient and its contribution to in vitro rertilization program. *Indones J Urol [Internet].* 2015 Oct 1 [cited 2021 Nov 1];22(2).
30. Hadibrata E, Utomo T. The Quality Of Sperm And Female Age As Factors Influencing Pregnancy In Intracytoplasmic Sperm Injection (Icsi). *Indones J Urol.* 2020 Jan 22;27(1):5–11.
31. Putra D eka, Utomo T. Factors Associated With Intracytoplasmic Sperm Injection Outcome In Men With Azoospermia And Severe Oligozoospermia. *Indones J Urol.*

2016;23(1)

32. Tran S, Boissier R, Perrin J, Karsenty G, Lechevallier E. Review of the Different Treatments and Management for Prostate Cancer and Fertility. *Urology*. 2015 Nov;86(5):936–41.
33. Silber SJ. Pregnancy after vasovasostomy for vasectomy reversal: a study of factors affecting long-term return of fertility in 282 patients followed for 10 years. *Hum Reprod* 1989;4:318–22.
34. Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol*. 1991 Mar;145(3):505-11.
35. Mui P, Perkins A, Burrows PJ, Marks SF, Turek PJ. The need for epididymovasostomy at vasectomy reversal plateaus in older vasectomies: a study of 1229 cases. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):25-9.
36. Patel AP, Smith RP. Vasectomy reversal: a clinical update. *Asian J Androl*. 2016 May-Jun;18(3):365-71.

BAB X

AZOOSPERMIA NON-OBSTRUKTIF

Akmal Taher, Nur Rasyid, Ponco Birowo, Widi Atmoko

10.1 Definisi

Azoospermia non-obstruktif (*Non-obstructive azoospermia* = NOA) adalah kondisi tidak ditemukannya spermatozoa pada semen setelah dilakukan sentrifugasi dengan volume cairan ejakulat yang normal. Temuan ini dapat dikonfirmasi setelah minimal dua kali pemeriksaan analisis semen yang sudah disentrifugasi.¹

10.2 Epidemiologi dan Etiologi

Azoospermia non-obstruktif merupakan bentuk infertilitas pria yang paling berat.² Sampai saat ini belum terdapat data yang menggambarkan prevalensi NOA di Indonesia. Meski demikian, sebuah penelitian di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa sebesar 53% dari 1.656 pria infertil mengalami azoospermia.³ Kondisi NOA diperkirakan menyumbang sekitar 2/3 dari seluruh kasus azoospermia.⁴ Sebagian besar penyebab NOA adalah kelainan kongenital dengan hanya 15% kasus merupakan kelainan didapat.²

Berdasarkan letak kelainannya, penyebab NOA secara umum dapat dikategorikan menjadi pre-testikular dan testikular. Kelainan pada pre-testikular terjadi akibat gangguan hormonal pada jaras hipotalamus-hipofisis-gonad yang menyebabkan testis normal tidak mendapat stimulasi efektif untuk dapat memproduksi sperma. Kondisi ini seringkali ditandai dengan gambaran hormon berupa hipogonadisme hipogonadotropik. Beberapa kondisi yang berkaitan dengan kondisi tersebut antara lain Sindrom Kallman, Sindrom Prader-Willi, tumor hipofisis (terkait dengan prolaktinoma), serta penyalahgunaan steroid.⁵

Di sisi lain, penyebab testikular atau sering disebut sebagai defisiensi testikular (kegagalan spermatogenesis) disebabkan oleh kelainan intrinsik pada testis yang menyebabkan gangguan pada proses spermatogenesis.⁵ Beberapa penyebab defisiensi testikular dapat dilihat pada tabel 20.⁶

Tabel 20. Penyebab defisiensi testikular⁶

Kongenital
<ul style="list-style-type: none">• Anorkia• Disgenesis testis/kriptorkismus• Abnormalitas genetik (anomali kariotipe misalnya sindrom Klinefelter, mikro delesikromosom-Y, dan mutasi gen lainnya)
Didapat (<i>acquired</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Trauma testis• Torsio testis• Pasca inflamasi (orkitis)• Faktor dari luar / eksogen seperti obat-obatan sitotoksik, radiasi, terpapar panas berlebihan• Penyakit sistemik (sirosis hati, gagal ginjal)• Varikokel• Terapi bedah yang mencederai pembuluh darah testis• Tumor testis
Idiopatik
<ul style="list-style-type: none">• Etiologi yang tidak diketahui (<i>unknown</i>)• Patogenesis yang tidak diketahui

10.3 Diagnosis

Pasien dengan NOA, penilaian komprehensif dilakukan bertujuan untuk mengidentifikasi penyebab kelainan genetik, penyebab azoospermia yang dapat diobati, prognosis dan potensi komorbiditas (contoh: kanker testis dan hipogonadisme). NOA juga sangat penting untuk dibedakan dengan OA karena perbedaan prognosis di antara keduanya. NOA seringkali terkait dengan berbagai kondisi yang parah yang menyebabkan kelainan testis intrinsik dan tidak dapat ditatalaksana.⁷

Pemeriksaan diagnosis pada NOA mencakup anamnesis, pemeriksaan fisik, analisis semen, pemeriksaan hormon, serta pemeriksaan penunjang lain pada beberapa kasus sesuai dengan hasil evaluasi diagnosis awal.⁷ Pada pasien NOA, pemeriksaan pasangan wanita, mencakup fungsi ovulasi dan patensi serta struktur organ reproduksi, juga sangat dianjurkan.⁸

10.3.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Anamnesis pada NOA meliputi antara lain riwayat penyakit (contoh: kriptorkismus, riwayat pengobatan gonadotoksik untuk kanker, riwayat trauma dan infeksi pada testis), tanda-tanda kelainan lain seperti tumor hipofisis atau tumor sel germinal testis, penyakit komorbid (misalnya, metabolik endokrin), riwayat perkembangan seksual, serta karakteristik sosio-demografik².

Azoospermia non-obstruktif juga dapat menjadi penanda awal dari tumor hipofisis atau tumor sel germinal testis.¹⁰ Pasien dengan NOA juga terbukti memiliki risiko lebih tinggi terjadinya kanker.¹¹ Selain itu, kelainan sistemik lain seperti sindrom metabolik, diabetes mellitus tipe 2, osteoporosis dan penyakit kardiovaskular sering terdapat pada pasien dengan NOA dibandingkan dengan pria normozoospermia. Pria dengan azoospermia memiliki risiko lebih tinggi terhadap mortalitas.¹² Oleh sebab itu, beberapa penelitian membuat stratifikasi risiko pada pria infertil berdasarkan penyakit komorbid yang diderita.¹³

Pada pasien NOA, pemeriksaan fisik terutama terfokus pada tanda-tanda perkembangan seksual. Pada pria dengan gangguan hormonal dapat memiliki ekstremitas yang panjang serta distribusi rambut yang berkurang pada tubuh. Palpasi dan pengukuran kedua testis juga sangat penting. Hampir sekitar 85% parenkim testis terlibat dalam proses spermatogenesis, semakin kecil ukuran testis maka semakin rendah produksi sperma.^{14,15} Meski demikian, pada pasien dengan histologi berupa *maturation arrest*, umumnya memiliki testis berukuran normal sehingga tidak dapat dijadikan acuan klinis untuk NOA.¹⁶ Selain itu, pada NOA penting juga untuk menilai ada tidaknya vas deferens, varikokel, maupun kriptorkismus.¹⁷

10.3.2 Pemeriksaan Penunjang

10.3.2.1 Analisis Semen

Gambaran hasil analisis semen yang sering ditemukan pada NOA adalah ejakulat dengan volume normal (>1,5 ml) dan pH basa (>7,2), yang mana menandakan fungsi vesikula seminalis dan duktus ejakulatorius paten, serta hasil azoospermia pada pemeriksaan semen pasca sentrifugasi.¹⁷ Metode pemeriksaan yang direkomendasikan adalah semen disentrifugasi pada 3000 g selama 15 menit dan diperiksa di bawah mikroskop optik fase kontras pada pembesaran 200x. Seluruh sampel diwarnai dan diperiksa ulang di bawah mikroskop.¹ Diagnosis azoospermia ditegakkan berdasarkan temuan dari dua kali

pemeriksaan analisis semen, dengan interval 7 hari – 1 bulan, menyesuaikan kondisi pasien.¹

10.3.2.2 Pemeriksaan Genetik

Pemeriksaan genetik dilakukan pada pasien dengan NOA untuk mendeteksi kelainan genetik. Pasien sebaiknya dilakukan analisis kariotipe¹⁸, skrining mikrodelesi kromosom Y¹⁹ dan pemeriksaan gen CFTR untuk menyingkirkan mutasi gen dan CBAVD. Konseling genetik mengenai kemungkinan kondisi genetik yang mungkin diturunkan dilakukan terhadap pasangan tersebut.²⁰

Pemeriksaan mikrodelesi kromosom Y di Jakarta, Indonesia terhadap 71 pria dengan azoospermia dan oligospermia berat didapatkan hasil paling banyak adalah delesi parsial AZFa sebanyak 15,49% diikuti oleh delesi komplit AZFb dan AZFc. Tipe delesi non-spesifik juga ditemukan termasuk gen DBY pada 2,81% kasus. Gambaran histologi terkait dengan tipe delesi adalah *spermatogenesis arrest* pada delesi AZFa dan AZFb dan sindrom SCO (*Sertoli cell-only*) pada delesi gen DBY.²¹

Konseling genetik pasien NOA terutama difokuskan pada dampak kelainan genetik terhadap kesehatan pasien, keberhasilan tatalaksana, dan risiko yang mungkin terjadi pada kesehatan dan fertilitas pasien dan keturunan.⁷

10.3.2.3 Pemeriksaan Kadar Hormon

Semua pasien dianjurkan menjalani pemeriksaan hormonal lengkap untuk menyingkirkan hipogonadisme, yang ditemukan pada sekitar 30% pasien dengan NOA.²² Pemeriksaan jenis hipogonadisme (hipogonadotropik hipogonadisme, hipergonadotropik hipogonadisme, hipogonadisme terkompensasi) sangat penting untuk membedakan pendekatan diagnostik dan terapeutik pada pasien.²³ Penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 90% kasus azoospermia dapat dibedakan antara NOA dan OA dari hasil pemeriksaan fisik serta hormon sehingga tidak membutuhkan biopsi testis lebih lanjut.¹⁷

Bergantung pada etiologinya, NOA dapat didapatkan kadar FSH, LH dan testosteron rendah bila disebabkan oleh gangguan pada hipotalamus maupun hipofisis dan dapat juga didapatkan hasil FSH dan LH yang normal atau tinggi serta testosteron normal atau rendah bila disebabkan oleh defisiensi testikular.⁷ Di sisi lain, pada NOA akibat defisiensi testikular sering didapatkan penurunan kadar rasio testosteron:estrogen akibat adanya konversi perifer testosteron menjadi estrogen sehingga mengurangi kadar testosteron intra-testikular.¹⁷

Sebuah studi menunjukkan bahwa kadar FSH diatas 10,36 mIU/mL memiliki

sensitivitas dan spesifisitas sebesar 82,1% dan 79,5% untuk memprediksi NOA.²⁴ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar FSH secara umum berhubungan dengan jumlah spermatogonia:⁶

- Jika spermatogonia sedikit atau tidak ada, FSH biasanya meningkat
- Jika jumlah spermatogonia normal namun terdapat gangguan perkembangan total pada spermatosit atau spermatid, FSH berada pada nilai normal

Penggunaan FSH dan LH untuk menggambarkan proses spermatogenesis masih belum diketahui secara pasti. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar FSH tidak mencerminkan status spermatogenesis secara akurat.²⁵⁻²⁷ Di sisi lain, satu studi di Yogyakarta, Indonesia menunjukkan bahwa kadar FSH (1,94 – 19,7 mIU/mL) dan LH (1,38 – 17,69 mIU/mL) berkorelasi dengan spermatogenesis dan dapat menjadi kriteria untuk biopsi testis.²⁸

Di sisi lain, hasil pemeriksaan kadar testosteron dapat rendah pada pasien NOA bila terjadi insufisiensi sel Leydig atau karena peningkatan estradiol pada pasien obesitas.¹⁷ Meski demikian, penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa kadar testosteron tidak dapat digunakan untuk memprediksi antara azoospermia obstruktif dan non-obstruktif. Populasi dengan kadar testosteron yang lebih tinggi tetap perlu melakukan pemeriksaan lain untuk memastikan kondisi pasien.²⁴

10.3.2.4 Pemeriksaan Radiologi

USG skrotum dapat menunjukkan tanda-tanda disgenesis testis (contoh: testis non-homogen dan atau mikrokalsifikasi) dan tumor testis. Volume testis dapat menjadi prediktor fungsi spermatogenesis²⁹ dan biasanya rendah pada pasien dengan NOA. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa perfusi testis yang terdeteksi pada pemeriksaan USG Doppler dapat memprediksi pengambilan sperma melalui pembedahan TESE dan membantu biopsi testi³⁰ Namun, hingga saat ini, data masih tidak konsisten mengenai penggunaan USG Doppler rutin untuk mengevaluasi sebelum tindakan TESE. Pada studi multisenter terbaru, didapatkan ukuran tubulus seminiferus pada pemeriksaan USG berkorelasi signifikan dengan luaran untuk SSR dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 76,7% dan 80,7% secara berturut-turut dengan batas nilai 250 μ m.³¹

10.3.2.5 Pemeriksaan Biopsi Testis

Pemeriksaan biopsi testis dianggap sebagai “baku emas” dalam diagnosis NOA meskipun penggunaannya tidak dianjurkan secara rutin sebagai modalitas

diagnosis.¹⁷ Spermatogenesis dapat tersebar secara fokal sehingga pada 50-60% pasien NOA, spermatozoa dapat ditemukan dan digunakan untuk ICSI.³²

Gambaran histopatologi yang dapat ditemukan adalah hipospermatogenesis, *maturiation arrest* sel germinal, aplasia sel germinal, sklerosis tubulus, maupun kombinasi. Pada *maturiation arrest*, spermatogenesis tidak terjadi secara sempurna dan berhenti pada fase tertentu, seperti misal saat masih dalam fase spermatosit primer, spermatosit primer sekunder maupun spermatid. Oleh sebab itu, spermatozoa yang matur tidak dapat ditemukan. Di sisi lain, pada sindrom SCO, ditandai dengan tidak ditemukannya sel germinal.³³ Penelitian di Jakarta, Indonesia, pola histologi yang paling banyak didapatkan pada pasien azoospermia adalah *maturiation arrest* sebesar 41%.³⁴

10.4 Tatalaksana

Tatalaksana NOA bergantung pada etiologi yang mendasari, namun secara umum masalah infertilitas pria dengan NOA ditangani dengan SSR kemudian diikuti dengan TRB. Sebagai alternatif, pada beberapa kasus tertentu, seperti pada hipogonadisme hipogonadotropik dapat dilakukan terapi medis. Pendekatan tatalaksana untuk NOA dilakukan secara multidisiplin dengan melibatkan dokter spesialis yang mendalami bidang reproduksi pria.⁷

10.4.1 Terapi Medis dan Hormonal untuk NOA

Berbeda dengan NOA akibat defisiensi testikular yang secara umum tidak efektif diterapi hormon, NOA akibat hipogonadisme sekunder (hipogonadotropik hipogonadisme) merupakan salah satu penyebab NOA yang dapat diterapi hormon. Terapi dengan kombinasi hCG dan FSH atau GnRH dengan dosis denyut memiliki efikasi yang sangat baik untuk memicu spermatogenesis pada hipogonadisme sekunder.³⁵ Hasil meta-analisis terhadap pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme dan azoospermia menunjukkan keberhasilan terapi hormonal berupa setidaknya satu spermatozoa pada ejakulat adalah sebesar 75% (69-81) dan 75% (60-80) untuk terapi gonadotropin dan GnRH secara berturut-turut.³⁶

Pada pria dengan ASIH (*anabolic steroid-induced hypogonadism*), penghentian penggunaan androgen atau steroid eksogen direkomendasikan. Waktu yang dibutuhkan untuk mengembalikan proses spermatogenesis dapat berbeda pada masing-masing individu, umumnya 6-12 bulan. Pada kasus ASIH, pemberian HCG dengan dosis 1.500 – 5.000 IU sebanyak 2-3 kali perminggu

selama tiga sampai enam bulan dengan atau tanpa FSH dapat membantu stimulasi proses spermatogenesis dengan tingkat keberhasilan 44-100%.³⁷⁻³⁹ Pada pria dengan NOA dengan hipergonadotropik hipogonadisme dapat juga diberikan aromatase inhibitor dan atau anti estrogen untuk mencegah konversi perifer testosteron menjadi estrogen. Aromatase inhibitor menghambat enzim aromatase yang mengubah testosteron menjadi estrogen pada jaringan perifer. Meski demikian, belum ada bukti mendukung penggunaan obat-obatan tersebut untuk meningkatkan spermatogenesis.⁴⁰⁻⁴²

10.4.2 Terapi Hormonal Sebelum Pendekatan Pembedahan

Stimulasi spermatogenesis dengan mengoptimalkan testosteron intratestikular (*intratesticular testosterone* = ITT) dianjurkan untuk meningkatkan kemungkinan keberhasilan SSR pada pria dengan NOA pada saat pembedahan. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa terapi dengan hCG dapat meningkatkan ITT dan sel Leydig di dalam testis.⁴³ Selain itu, pada pasien azoospermia dengan peningkatan kadar gonadotropin, pemberian HCG dan atau FSH dapat menyebabkan "*gonadotropins reset*" berupa penurunan konsentrasi plasma FSH dan peningkatan fungsi sel Sertoli.⁴⁹

Uji retrospektif menunjukkan bahwa pengobatan dengan HCG dan FSH rekombinan dapat meningkatkan keberhasilan SSR sebesar 10-15% pada tindakan mTESE.⁴⁴ Keberhasilan SSR juga didapatkan meningkat secara signifikan dibanding kelompok yang tidak menerima terapi hormonal pada pasien yang menjalani prosedur mTESE ulang.⁴⁵ Gambaran histologi berupa hipospermatogenesis pada NOA merupakan prediktor keberhasilan pengambilan sperma pada operasi lanjutan setelah terapi hormonal.^{44,45} Penggunaan klomifen sitrat juga dapat meningkatkan sekresi hipofisis dengan menghambat inhibisi estradiol sehingga memicu peningkatan FSH dan LH pada pasien dengan NOA.⁴⁶

Di sisi lain, beberapa penelitian tidak menunjukkan manfaat penggunaan terapi hormonal sebelum tindakan SSR pada pasien NOA, terutama NOA idiopatik.⁴⁷⁻⁴⁸ Oleh sebab itu, uji prospektif lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan efek pengobatan hormonal sebelum operasi mTESE pada pasien NOA yang gagal mendapatkan sperma pada tindakan cTESE (*conventional TESE*) atau mTESE sebelumnya. Dengan demikian, penggunaan terapi hormonal sebelum pembedahan secara rutin tidak dianjurkan dalam praktik sehari-hari.⁴⁹

10.4.3 Pembedahan pada NOA

Terapi pembedahan untuk NOA sebagian besar bertujuan untuk mengambil sperma langsung dari testis (baik secara unilateral atau bilateral). Terapi ini merupakan bagian dari teknologi reproduksi berbantu, termasuk IVF dan ICSI. Terapi pembedahan apapun yang ditujukan untuk pengambilan sperma harus dianggap bukan biopsi rutin dan sederhana sebab biopsi diagnostik sebelum operasi, kecuali untuk TRB, tidak direkomendasikan, terlebih untuk membedakan OA dan NOA.⁴⁹

10.4.3.1 Indikasi dan Teknik Pengambilan Sperma

Spermatogenesis dalam testis bersifat fokal, yang berarti bahwa spermatozoa biasanya dapat ditemukan pada terlokalisasi dan terisolasi pada area-area tertentu. Hasil penelitian yang ada menunjukkan tingkat keberhasilan pengambilan sperma sebesar 50% pasien dengan NOA. Belum ada faktor definitif yang telah terbukti untuk keberhasilan pengambilan sperma.⁵⁰

Terdapat korelasi antara temuan histologi pada biopsi testis dan kemungkinan ditemukannya sel sperma matur selama pengambilan sperma di testis. Temuan hipospermatogenesis pada biopsi testis menunjukkan akurasi yang baik dalam memprediksi pengambilan sperma setelah dilakukan satu atau beberapa kali tindakan TESE dibandingkan dengan sindrom SCO. Meski demikian, biopsi diagnostik tidak direkomendasikan dalam pemeriksaan klinis⁵¹

Korelasi antara pemeriksaan hormonal, termasuk FSH, LH, inhibin B dan AMH dengan keberhasilan SSR didapatkan hasil yang bervariasi dan data retrospektif masih kontroversial. Selain itu, terdapat hasil yang bertentangan mengenai volume testis sebagai prediktor terhadap keberhasilan pengambilan sperma. Oleh karena itu, tidak ada variabel klinis yang saat ini dianggap sebagai prediktor yang dapat diandalkan untuk pengambilan sperma selama pemeriksaan TRB.⁴⁹

Dalam kasus mikrodeselesi AZFa dan AZFb, kemungkinan pengambilan sperma adalah nol sehingga menjadi kontraindikasi prosedur TESE.⁵² Sebaliknya, pasien dengan sindrom Klinefelter dan riwayat UDT telah terbukti memiliki peluang lebih tinggi untuk temuan sperma saat pembedahan. Teknik bedah untuk pengambilan sperma pada pria dengan NOA termasuk *testicular sperm aspiration* (TESA), cTESE dan mTESE.⁵³

10.4.3.2 Teknik Pembedahan untuk SSR

- **Aspirasi Jarum Halus**

Teknik aspirasi jarum halus (*fine needle aspiration* = FNA) merupakan prosedur prognostik yang bertujuan untuk memilah pasien dengan NOA untuk dilakukan tindakan TESE dan ICSI. Prosedur ini dilakukan dengan anestesi lokal dan aspirasi perkutan menggunakan jarum berukuran 23G di beberapa tempat, antara 4 sampai 18.⁵⁴ Jaringan yang diambil dikirim untuk evaluasi sitologi dan histologi untuk menentukan adanya sperma matur dan histologis testis. Selain itu, mengingat bahwa spermatogenesis fokal dapat terjadi di dalam testis pasien dengan NOA, FNA dapat memberikan informasi pada area dengan kemungkinan lebih tinggi untuk pengambilan sperma, sehingga berfungsi sebagai panduan untuk operasi pengambilan sperma lebih lanjut dalam prosedur TRB.⁴⁹

Turek et al. menunjukkan bahwa jumlah lokasi aspirasi yang lebih banyak dapat meningkatkan kemungkinan penemuan sperma.⁵⁵ Tingkat dan jenis prosedur pengambilan sperma selanjutnya dapat disesuaikan dengan hasil FNA *mapping*. TESA atau TESE direkomendasikan jika sperma didapatkan pada beberapa lokasi, sedangkan teknik yang lebih tepat dan berpotensi lebih invasif, seperti mTESE, dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan hasil temuan sperma sedikit pada FNA. Di Indonesia, sebuah laporan kasus menunjukkan bahwa penggunaan FNA *mapping* sebelum prosedur microTESE dapat meningkatkan keberhasilan SSR pada pria dengan NOA akibat mikrodelesi kromosom Y yang sudah gagal menjalani SSR sebelumnya.⁵⁶

Meski demikian, tidak ada penelitian yang membandingkan hasil diagnostik dari FNA dengan mTESE. Selain itu, FNA yang positif akan membutuhkan tindakan bedah lebih lanjut, yang dapat meningkatkan risiko kerusakan testis dan perlu mempertimbangkan manfaat dan biaya tersebut. Oleh karena itu, FNA *mapping* tidak dapat direkomendasikan sebagai intervensi terapeutik utama pada pria dengan NOA sampai penelitian lebih lanjut.⁴⁹

- ***Testicular Sperm Aspiration* (TESA)**

TESA adalah prosedur invasif minimal berupa pengambilan jaringan testis menggunakan jarum biopsi dengan anestesi lokal. Angka pengambilan sperma yang dilaporkan dengan TESA berkisar dari 11 sampai 60% berdasarkan profil pasien dan teknik pembedahan. Data menunjukkan penggunaan jarum yang lebih besar (18-21G) bisa menghasilkan peluang lebih tinggi untuk pengambilan

sperma. Komplikasi setelah TESA sangat jarang terjadi, yang paling sering yaitu perdarahan minor dengan hematoma skrotum dan nyeri pasca tindakan.⁵⁷

Sebagai prosedur yang tidak terlalu invasif dan relatif murah, TESA telah diusulkan sebagai pendekatan lini pertama sebelum mengirim pasien ke prosedur yang lebih invasif. Sampai saat ini tidak ada penelitian yang membandingkan tingkat pengambilan sperma dari TESA, cTESE atau mTESE. Sebuah meta-analisis terbaru melaporkan bahwa tingkat keberhasilan TESE dua kali lebih tinggi (95% CI 1,8-2,2) dibandingkan dengan TESA. Oleh sebab itu, prosedur TESA tidak lagi direkomendasikan pada pria dengan NOA.⁴⁹

- **Conventional TESE (cTESE)**

TESE konvensional memerlukan sayatan pada skrotum dan biopsi terbuka pada testis. Angka keberhasilan pengambilan sperma adalah sekitar 50%. Meski demikian, analisis data yang membandingkan cTESE dengan mTESE menunjukkan tingkat pengambilan sperma yang lebih rendah dari 35% (95% CI 30-40) untuk cTESE.⁵⁸

Kemungkinan penemuan sperma pada TESE juga bervariasi sesuai dengan histologi testis. Data dari studi yang membandingkan cTESE dengan mTESE telah menunjukkan bahwa angka temuan sperma lebih tinggi dengan mTESE pada pasien dengan temuan histologis sindrom SCO. Pada kasus seperti ini, tingkat keberhasilan adalah berkisar antara 22,5 hingga 41% dan 6,3 hingga 29% untuk mTESE dan cTESE, secara berurutan.⁵⁹ Sebaliknya, tidak ada perbedaan antara kedua teknik dengan temuan histologi pada sperma matur. Sebuah studi menunjukkan keuntungan yang tidak signifikan dengan mTESE pada keadaan hipospermatogenesis. Berdasarkan temuan ini, beberapa peneliti telah menganjurkan bahwa cTESE bisa menjadi teknik pilihan pada pasien dengan temuan histologis matur atau hipospermatogenesis.⁵⁹

Conventional TESE memiliki tingkat komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan teknik lain.²⁸ Sebanyak 51,7% pasien telah ditemukan dengan hematoma intratestikular di skrotum tiga bulan pasca operasi, dengan fibrosis testis pada 30% pasien dalam jangka waktu 6 bulan.⁶⁰

Sebuah meta-analisis terbaru menunjukan risiko hipogonadisme setelah TESE karena terjadi atrofi testis, pasien dengan NOA mengalami penurunan rata-rata 2,7 nmol/L kadar testosteron total dalam 6 bulan pasca cTESE, yang membaik dalam jangka waktu antara 18 sampai 26 bulan.⁵⁰

- **Microdissection TESE (mTESE)**

Microdissection TESE ditujukan untuk mengidentifikasi lokasi spermatogenesis fokal di dalam testis dengan melakukan biopsi fokal pada daerah tubulus yang terdilatasi (dan *opaque*) dengan menggunakan pembesaran optik (20-25x). Dasar penggunaan teknik ini adalah untuk meningkatkan kemungkinan pengambilan sperma dengan jumlah sampel yang lebih rendah dan risiko komplikasi yang lebih rendah.⁴⁹

Sperm retrieval rate (SRR) yang dilaporkan melalui analisis data pada mTESE adalah 52% (95% CI 47-58). Secara spesifik, SRR tindakan mTESE 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan cTESE.⁴⁹ Dalam sebuah studi, sperma berhasil diambil pada 46,5% kasus menggunakan mTESE setelah sebelumnya gagal dengan cTESE atau TESA. Selain itu, mTESE trifokal (*pole* testis superior, media, dan inferior) juga dilaporkan memiliki angka keberhasilan sangat baik (66,2%) pada “*low chance*” NOA, yang ditandai dengan volume testis rendah (<8 ml) dan kadar FSH tinggi (>12.4,IU/l). Terlebih, risiko komplikasi mTESE lebih rendah dibandingkan dengan cTESE, baik dalam hal hematoma maupun fibrosis.⁶¹

Di sisi lain, hasil meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan tingkat keberhasilan antara kedua prosedur dengan angka keberhasilan sebesar 46% (43-49) untuk cTESE dan 46% (43-49) untuk mTESE. Keberhasilan tersebut tidak bergantung pada usia maupun kadar hormon, melainkan sebanding dengan volume testis. Sperma yang berhasil diambil dari TESE menghasilkan angka kelahiran hidup hingga 28% per siklus ICSI.⁵⁷

Sampai saat ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan keberhasilan antara mTESE dengan cTESE. Oleh sebab itu, belum ada rekomendasi yang jelas mengenai pemilihan teknik yang lebih baik di antara keduanya. Beberapa variabel harus dipertimbangkan pada saat konseling pasien untuk memilih satu teknik tertentu termasuk keahlian operator, histologi testis, biaya prosedur, risiko komplikasi, dan fasilitas.⁴⁹

10.4.4 Tatalaksana lain untuk NOA

10.4.4.1 NOA dengan varikokel

Varikokel ditemukan pada sekitar 5% pria dengan NOA. Sampai saat ini masih menjadi perdebatan apakah temuan varikokel pada pasien NOA merupakan sebuah kebetulan atau memang sebagai sebab-akibat sehingga diperlukan terapi

pembedahan untuk memperbaiki fungsi sperma.⁶¹ Tujuan varikokelektomi pada pasien NOA terutama untuk meningkatkan angka keberhasilan SSR atau bila memungkinkan meningkatkan jumlah spermatozoa pada ejakulat.¹⁷

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa 43,9% pria NOA yang menjalani terapi untuk varikokel ditemukan sperma pada ejakulat sehingga tidak membutuhkan prosedur SSR.⁶² Penelitian lain di Indonesia juga menunjukkan bahwa angka keberhasilan SSR secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan NOA dan varikokel klinis yang menjalani varikokelektomi dibanding dengan yang tidak.⁶³ Perbaikan varikokel diketahui paling optimal dilakukan pada kasus NOA dengan maturasi spermatogenesis fase lanjut.⁶⁴ Selain itu, motilitas sperma progresif (>37,5%) sebelum varikokelektomi juga merupakan faktor prediktor yang signifikan (OR 2,7) terhadap kejadian kehamilan spontan pasca varikokelektomi.⁶⁵

10.5 Follow-up

Follow-up setelah tindakan TESE

Jika dibandingkan dengan cTESE, mTESE dilaporkan memiliki lebih sedikit komplikasi pasca operasi dan efek negatif pada fungsi testis. Dalam meta-analisis terbaru mengenai komplikasi TESE, pria dengan sindrom Klinefelter dan NOA mengalami penurunan kadar testosteron total terbesar setelah 6 bulan pasca TESE (penurunan rata-rata 4,1 dan 2,7 nmol, secara berurutan/L) dan kembali ke kadar awal pada 18 sampai 26 bulan pasca TESE.⁶⁶ Oleh karena itu, perlu dilakukan *follow-up* jangka panjang setelah tindakan TESE untuk mendeteksi hipogonadisme, terutama untuk pasien dengan sindrom Klinefelter. Penilaian kadar testosteron dapat dilakukan pada pria asimtomatik setelah 18 bulan pasca TESE atau pada pria yang memiliki gejala hipogonadisme setelah operasi.⁶⁷

Selain itu, pada *follow-up* hasil ICSI, luaran ditemukan lebih buruk jika sperma diambil dari pria dengan NOA dibandingkan dengan sperma yang diperoleh dari cairan ejakulasi pria dengan OA: ⁶⁸⁻⁷⁰

- Angka kelahiran pada NOA lebih rendah dibandingkan OA (19% vs 28%);⁷¹
- Angka fertilisasi dan implantasi pada NOA lebih rendah dibandingkan OA
- Angka keguguran pada NOA lebih tinggi dibandingkan OA (11,5% vs 2,5%).⁷²

10.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Pasien dengan NOA harus menjalani pemeriksaan secara komprehensif, termasuk pemeriksaan riwayat kesehatan, profil hormon, dan apabila memungkinkan menjalani pemeriksaan genetik untuk menilai etiologi dan penyakit komorbid. Konseling genetik diperlukan pada pasangan dengan kelainan genetik sebelum dilakukan protokol teknologi reproduksi berbantu.	Kuat
SSR dapat dilakukan pada pria yang berencana melakukan teknologi reproduksi berbantu. Pada pasien dengan mikrodelesi AZFa dan AZFb komplit, SSR dikontraindikasikan karena tidak ada kemungkinan untuk mendapatkan sperma.	Kuat
Aspirasi jarum halus dan aspirasi sperma testikular (TESA) tidak dapat menjadi pilihan pada pasien dengan azoospermia non-obstruktif karena angka keberhasilannya jauh lebih rendah dibanding cTESE atau mTESE.	Lemah
Aspirasi jarum halus merupakan prosedur prognostik sebelum ekstraksi testikular definitif pada pasien dengan azoospermia non-obstruktif tidak direkomendasikan untuk praktik klinis rutin sehari-hari.	Lemah
TESE merupakan teknik pilihan untuk mendapatkan sperma pada azoospermia pasien non-obstruktif.	Lemah
Lakukan varikokelektomi pada pasien NOA dengan varikokel klinis.	Lemah

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2010
2. Alkandari MH, Zini A. Medical management of non-obstructive azoospermia: A systematic review. Arab J Urol. 2021 Jul 24;19(3):215-220.
3. Birowo P. Semen parameter profile of infertile men visiting andro-urology clinic. EJKI. 2020;8(20:88)
4. Esteves SC, Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):1-4.
5. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. Clinics (Sao Paulo). 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15-26.
6. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, et al. Guidelines on Male Infertility. EAU;2015
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2018 Dec;110(7):1239-1245.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Jun;103(6):e44-50
9. Kasman, A.M. Male Infertility and Future Cardiometabolic Health: Does the Association Vary by Sociodemographic Factors?. Urology. 2019 Nov;133:121-128
10. Ozturk, H. Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up. Asian J Androl, 2013;15: 845
11. Eisenberg, M.L. Increased risk of cancer among azoospermic men. Fertil Steril, 2013;100: 681
12. Del Giudice, F. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. Urology, 2021;147: 143
13. Choy, J.T. Male infertility as a window to health. Fertil Steril, 2018;110: 810
14. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. Clinics (Sao Paulo). 2011;66(4):691-700.
15. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Ramsay JW. Male-factor infertility: do we really need urologists? A gynaecological view. BJU Int. 2004 Jun;93(9):1188-90.
16. Hung AJ, King P, Schlegel PN. Uniform testicular maturation arrest: a unique subset of men with nonobstructive azoospermia. J Urol. 2007 Aug;178(2):608-12;
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2018; Dec;110(7):1239-1245.
18. Clementini, E. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod, 2005;20: 437
19. Kohn, T.P. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. Eur Urol, 2019; 76: 626

20. Chillon, M. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1475
21. Birowo P, Putra DE, Dewi M, Rasyid N, Taher A. Y-Chromosomal Microdeletion in Idiopathic Azoospermic and Severe Oligozoospermic Indonesian Men. *Acta Med Indones*. 2017 Jan;49(1):17-23.
22. Bobjer, J. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. *Int J Androl*, 2012 35: 688
23. Ventimiglia, E. Primary, secondary and compensated hypogonadism: a novel risk stratification for infertile men. *Andrology*. 2017;5: 505
24. Basunarko A, Birowo P, Rasyid N. Cut off value of testosterone and FSH level in patient with azoospermia. *KNE Medicine*. 2016;1;145-52
25. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995 Mar;63(3):631-6.
26. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):1940-5.
27. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 May;38(5):787-93.
28. Ardiansyah F, Utomo T. Correlation of follicle stimulating hormone and luteneizing hormone with testicular sperm biopsy result. 2014;21(2):1-5
29. Lotti, F. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*, 2015;21: 56
30. Nowroozi, M.R. Assessment of testicular perfusion prior to sperm extraction predicts success rate and decreases the number of required biopsies in patients with non-obstructive azoospermia. *Int Urol Nephrol*, 2015;47: 53
31. Nariyoshi, S. Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*, 2020; 113: 97
32. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1):88-93.
33. Cito G, Coccia ME, Dabizzi S, Morselli S, Della Camera PA, Cocci A, Criscuoli L, Picone R, De Carlo C, Nesi G, Micelli E, Serni S, Carini M, Natali A. Relevance of testicular histopathology on prediction of sperm retrieval rates in case of non-obstructive and obstructive azoospermia. *Urologia*. 2018 May;85(2):60-67.
34. Birowo P, Jelita N, Sari P, Rasyid N. Hubungan Kadar FSH dengan Gambaran Spermatogenik pada Pasien Azoospermia Berdasarkan Kriteria Johnson. *EJKI*. 2017; 5 (3): 176-82
35. El Meliegy A, Motawi A, El Salam MAA. Systematic review of hormone replacement therapy in the infertile man. *Arab J Urol*. 2018 Mar;16(1):140–7
36. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014 Nov;2(6):794-808.

37. Isidori AM, Caprio M, Stollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Oct;84(10):3673-80.
38. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH 3rd, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol.* 1995 May;153(5):1628-30.
39. McBride JA, Coward RM. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):373-80.
40. Büchter D, Behre HM, Kliesch S, Nieschlag E. Pulsatile GnRH or human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin as effective treatment for men with hypogonadotropic hypogonadism: a review of 42 cases. *Eur J Endocrinol.* 1998 Sep;139(3):298-303.
41. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 2003 Jun;79 Suppl 3:1659-61.
42. Corona G, Rattelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Feb 11;16(3):369–87.
43. Oka, S. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2017;5: 232
44. Shiraiishi, K. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2012;27: 331.
45. Shiraiishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.* 2012 Feb;27(2):331-9.
46. Hussein, A. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005;26: 787
47. Gul U. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Treatment Before Testicular Sperm Extraction in Non-Obstructive Azoospermia. *J Clin Anal Med.* 2016 Jan 1;7(1).
48. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Jun;55(4):266–71
49. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G EAU guidelines on sexual and reproductive health. *EAU*;2021
50. Bernie, AM. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2015;104: 1099
51. Abdel Raheem, A. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* 2013;111: 492.
52. Krausz, C. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci.* 2006;11: 3049
53. Ramasamy, R. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.* 2013;189: 638.

54. Beliveau, M.E. The value of testicular 'mapping' in men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*, 2011;13: 225
55. Turek, P.J. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. *J Urol*, 2000;163: 1709
56. Birowo P, Tendi W, Rasyid N, Turek PJ, Sini IR, Rizal M. Successful Targeted Testicular Sperm Extraction Using Microsurgical Technique (microTESE) Following Fine Needle Aspiration (FNA) Mapping in a Non-Obstructive Azoospermia (NOA) Patient: A Case Report. *J Reprod Infertil*. 2021 Jan-Mar;22(1):65-69.
57. Corona, G. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019;25: 733
58. Donoso, P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*, 2007;13: 539.
59. Deruyver, Y. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in nonobstructive azoospermia: A systematic review. *Andrology*, 2014;2: 20
60. Amer, M. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*, 2000;15: 653
61. Myaoka R, Esteves S. A critical appraisal on the role of varicocele in male infertility. *Adv Urol*. 2012; 2012:597594
62. Esteves S, Miyaoka R, Roque M, et al. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Urol*; 2016 Mar-Apr;18(2):246-53.
63. Birowo P, Prasetyo DT, Pujianto DA, Atmoko W, Rasyid N, Sini IR. Effect of varicocele repair on sperm retrieval rate and testicular histopathological patterns in men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2022 Jan-Feb;24(1):85-89.
64. Putra DE, Birowo P, Widyahening I, Rasyid N, et al. The role of varicocele repair in non-obstructive azoospermic men: A systematic review. *KnE Medicine*. 2016;1(1).
65. Duarsa GW, Krishna IKO, Tirtayasa PM, Yudiana IW, et al. Progressive sperm motility is associated with spontaneous pregnancy after varicocelectomy. *Med J Indones*. 2018;27(4):256-61.
66. Eliveld, J. The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2018; 24: 442
67. Takada, S. Androgen decline in patients with nonobstructive azoospermia after microdissection testicular sperm extraction. *Urology*, 2008;72: 114
68. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology* 2001 Jul;58(1):69-75.
69. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2003 Mar;79(3):529-33.
70. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. *Proceedings EAA*

International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'. October 2-4, Florence, Italy, 2003.

71. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119-23.
72. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4): 122-6.

BAB XI

TEKNOLOGI REPRODUKSI BERBANTU (TRB)

Ricky Adriansjah, Bob Bachsinar, Medianto, Ponco Birowo

11.1 Pendahuluan

TRB merupakan prosedur reproduksi berbantu yang melibatkan penanganan secara *in vitro* dari oosit dengan sperma, atau dari embrio, dengan tujuan kehamilan.^{1,2}

Beberapa contoh yang termasuk dalam TRB yaitu *in vitro fertilization* (IVF), *gamete intrafallopian transfer* (GIFT), *pronuclear stage tubal transfer* (TET), and *zygote intrafallopian transfer* (ZIFT). Menurut ASRM (Asian) & CDC, saat ini teknik IUI (*Intrauterine Insemination*) tidak termasuk dalam TRB.

Berikut ini adalah langkah-langkah siklus TRB³:

1. Stimulasi farmakologis untuk pertumbuhan beberapa folikel ovarium, sementara pada saat yang sama obat lain diberikan untuk menekan siklus alami menstruasi dan mengatur kelenjar hipofisis.
2. Pemantauan secara interval untuk menilai pertumbuhan folikel.
3. Merangsang ovulasi: ketika folikel telah mencapai ukuran yang sesuai, obat diberikan untuk pematangan akhir sel telur.
4. Pengambilan sel telur (dengan USG trans-vaginal) dan, dalam beberapa kasus infertilitas pada pria, dilakukan pengambilan sperma.
5. Proses fertilisasi, dapat dilakukan dengan IVF atau ICSI.
6. Prosedur laboratorium untuk kultur embrio.
7. Embrio kemudian ditempatkan di dalam uterus. Pertimbangan langkah ini yaitu kesiapan endometrium, waktu terbaik untuk transfer embrio, jumlah embrio yang akan ditransfer, jenis kateter yang akan digunakan, penggunaan USG, dll.
8. Kemudian pada fase luteal, beberapa terapi hormonal dapat dilakukan.

Terapi fertilisasi merupakan terapi yang kompleks dan setiap siklus membutuhkan beberapa langkah. Penanganan yang salah pada salah satu langkah akan menyebabkan kegagalan konsepsi.¹

11.2 In-vitro Fertilisation (IVF)

IVF melibatkan penggunaan hiperstimulasi ovarium terkontrol untuk mengambil banyak oosit selama setiap siklus dari pasangan wanita. Perkembangan folikel

dipantau dengan USG, dan sel telur diambil sebelum ovulasi dengan menggunakan jarum (yang dipandu USG) untuk aspirasi. Oosit kemudian dicampur dengan semen yang diproses untuk IVF. Embrio yang sedang berkembang diinkubasi selama dua sampai tiga hari dalam kultur dan kemudian ditempatkan secara trans-servikal ke dalam rahim.³

Penyempurnaan metode kriopreservasi embrio telah menghasilkan luaran perinatal yang lebih baik dengan transfer embrio beku (*frozen embryo transfer* = FET) dibanding transfer embrio (ET) segar. FET dikaitkan dengan risiko komplikasi kehamilan yang lebih rendah dibanding ET segar. Pendekatan individual tetap disesuaikan untuk memilih opsi FET atau ET segar.^{7,8}

Pada umumnya, hanya 20% sampai 30% embrio yang ditransfer dapat terjadi kehamilan. PR dan DR per aspirasi untuk IVF non-donor adalah 24,0% dan 17,6%. Berdasarkan pedoman NICE, IVF disesuaikan terhadap kasus infertilitas yang tidak dapat dijelaskan untuk wanita yang belum hamil setelah dua tahun melakukan hubungan seksual secara teratur.^{5,9}

11.3 Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

ICSI adalah prosedur di mana satu sperma disuntikkan langsung ke dalam sel telur menggunakan kaca mikropipet.³

Perbedaan antara ICSI dan IVF adalah metode yang digunakan untuk mencapai konsepsi. Dalam IVF, oosit diinkubasi dengan sperma dalam cawan Petri, dan gamet jantan membuahi oosit secara alami. Dalam ICSI, kompleks oosit-kumulus mengalami proses denudasi dimana sel kumulus oofor dan korona radiata dikeluarkan secara mekanis atau dengan proses enzimatik. Langkah ini penting untuk memungkinkan evaluasi mikroskopis oosit mengenai tahap kematangannya, karena ICSI hanya dilakukan pada oosit metafase II. Kaca mikropipet dan jarum suntik digunakan untuk imobilisasi dan mengambil sperma yang secara morfologis normal yang dipilih untuk injeksi. Spermatozoa di aspirasi ke dalam jarum suntik, yang dimasukkan melalui zona pelusida ke dalam sitoplasma oosit. Spermatozoa kemudian dilepaskan di situs sitoplasma yang cukup jauh dari badan kutub pertama. Selama proses ini, oosit difiksasi dengan kaca mikropipet.¹⁰

Dengan teknik ini oosit dapat dibuahi secara independen dari morfologi dan/atau motilitas spermatozoa yang disuntikkan. ICSI saat ini merupakan teknologi reproduksi bantuan yang paling umum digunakan, terhitung 70-80% siklus yang dilakukan.¹¹

Prosedur ini dilakukan jika terjadi kegagalan pembuahan setelah IVF standar atau jika jumlah sel sperma yang tersedia tidak mencukupi. Fertilisasi yang tidak tergantung pada kualitas fungsional spermatozoa telah memperluas penerapan ICSI pada spermatozoa imatur yang diambil melalui pembedahan dari epididimis dan testis.¹² ICSI adalah pengobatan alami untuk pasangan dengan infertilitas faktor pria yang berat dan juga digunakan untuk sejumlah indikasi faktor non-pria.¹³

Selain itu, denudasi oosit memungkinkan penilaian kematangan inti oosit. ICSI juga lebih sering dilakukan dengan diagnosis pre-implantasi dan baru-baru ini telah digunakan terhadap pasangan dengan HIV, di mana dibutuhkan untuk meminimalkan paparan oosit ke sejumlah besar spermatozoa.¹²

PR dan DR per aspirasi untuk ICSI adalah masing-masing 26,2% dan 19,0%. Untuk semua usia dan dengan semua jenis sperma yang digunakan, pembuahan setelah ICSI sekitar 70% sampai 80% dan tingkat kehamilan klinis hingga 45%.^{11,12}

Bukti yang ada tidak mendukung ICSI sebagai preferensi dibandingkan IVF pada TRB faktor non-laki-laki; Namun, pada pasangan dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan, ICSI menunjukkan tingkat kegagalan pembuahan yang lebih rendah dibanding IVF. Secara keseluruhan, hasil kehamilan dari ICSI sebanding antara sperma epididimis dan testis serta antara sperma epididimis segar dan sperma beku-dicairkan pada pria dengan OA.^{13,14}

Hasil injeksi sperma dengan sperma testis segar atau beku-dicairkan juga telah dibandingkan pada pria dengan NOA. Dalam meta-analisis dari 11 penelitian dan 574 siklus ICSI, tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik yang diamati antara sperma testis segar dan sperma beku yang dicairkan sehubungan dengan angka pembuahan (RR 0,97, 95% CI 0,92-1,02) dan angka kehamilan (RR 1,00, 95% CI 0,75-1,33). Namun, tidak ada meta-analisis yang dilakukan pada data mengenai angka implantasi, angka keguguran, dan angka kelahiran yang rendah.¹⁵

11.3.1 Sperma Testis pada Pria dengan Peningkatan Fragmentasi DNA pada Sperma Ejakulat

Penggunaan sperma testis untuk ICSI dikaitkan dengan peningkatan hasil dibandingkan dengan sperma ejakulat pada pria dengan fragmentasi DNA sperma yang tinggi. Pria dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan dengan peningkatan fragmentasi DNA dapat dipertimbangkan untuk dilakukan TESE

setelah TRB tidak berhasil, meskipun pasien harus diberi tahu bahwa angka kelahiran hidup kurang dilaporkan dalam literatur dan pasien harus mempertimbangkan risiko melakukan prosedur invasif dalam potensi normozoospermia atau kondisi yang tidak dapat dijelaskan. Keuntungan penggunaan sperma testis pada pria dengan kriptozoospermia belum dikonfirmasi dalam studi acak skala besar.¹⁶

Dalam hal pendekatan praktis, ahli urologi dapat menawarkan penggunaan sperma testis pada pasien dengan fragmentasi DNA yang tinggi. Namun, pasien harus diberi konseling karena rendahnya bukti untuk tindakan ini. Selanjutnya, sperma testis hanya boleh digunakan sekali pada pasien dengan penyebab umum stres oksidatif telah disingkirkan termasuk varikokel, faktor makanan / gaya hidup dan infeksi kelenjar aksesori.³

Tabel 21. Metode fertilisasi terhadap infertilitas faktor pria dan faktor wanita

Metode Fertilisasi	
Infertilitas faktor pria	
Sperma berasal dari pria azoospermia	ICSI
OAT berat	ICSI sangat direkomendasikan
OAT moderat	IVF atau ICSI
Teratozoospermia terisolasi	IVF atau ICSI
Asthenozoospermia absolut	ICSI
Globozoospermia	ICSI
<i>Anti-sperm antibodies</i>	IVF atau ICSI
Fragmentasi DNA sperma	ICSI
Infertilitas faktor non-pria	
Infertilitas yang tidak dapat dijelaskan	Sama efektifnya. Pasangan sebaiknya diberi tahu bahwa angka pembuahan lebih tinggi pada ICSI dibandingkan dengan IVF, tetapi setelah pembuahan tercapai, angka kehamilan tidak lebih baik dibandingkan dengan IVF.

	Perlu dicatat bahwa dengan tidak adanya faktor pria, ICSI tidak boleh ditawarkan sebagai lini pertama.
Faktor non-pria umum	Sama efektifnya, lebih direkomendasikan IVF
Kualitas oosit yang buruk dan wanita usia tua	Sama efektifnya, lebih direkomendasikan IVF
Pengujian genetik pre-implantasi	ICSI
Responden yang buruk	Sama efektifnya, lebih direkomendasikan IVF
Ligasi tuba	IVF
Pasangan <i>Sero-discordant</i>	IVF dan ICSI

ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilisation; OAT = oligo-astheno-teratozoospermia

ICSI dilakukan dengan menggunakan sperma yang layak. Sejumlah teknik pengolahan semen telah dikembangkan untuk memilih fraksi sperma yang optimal untuk ICSI. Sentrifugasi gradien (*density gradient centrifugation* = DGC) dan prosedur *swim-up* telah digunakan sebagai teknik persiapan semen standar untuk ICSI selama lebih dari dua dekade. Namun, teknik pemilihan sperma tradisional ini tidak dapat memilih fraksi sperma dengan integritas DNA dan karakteristik fungsional yang optimal. Teknik seleksi sperma tingkat lanjut telah diperkenalkan untuk mengoptimalkan pemilihan sperma berkualitas tinggi untuk ICSI. Metode seleksi ini didasarkan pada muatan permukaan sperma (elektroforesis dan potensial Zeta), apoptosis (pemilahan sel sperma yang diaktifkan secara magnetik [MACS] dan kaca wol), kematangan membran (pengikatan asam hialuronat), atau penilaian sperma ultra-morfologis.¹⁷

11.4 Intra-Cytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection (IMSI)

IMSI pertama kali diperkenalkan pada tahun 2002 sebagai modifikasi dari teknik ICSI.¹⁸ Teknologi ini memperkenalkan pembesaran sperma hingga lebih dari 6.000 kali lipat ukurannya, yang tujuannya adalah untuk melakukan pemeriksaan morfologi organel motil sperma (MSOME), metode ini digunakan untuk memilih spermatozoa yang memiliki morfologi terpilih pada pasangan dengan faktor pria

paling berat. Boov et al. menunjukkan bahwa, untuk pasien dengan riwayat kegagalan ICSI, penambahan IMSI menghasilkan angka kehamilan 60%, dibandingkan dengan 30% pada pasien yang tidak menggunakan IMSI. Selain itu, angka kehamilan setelah IVF-IMSI secara signifikan lebih tinggi dan angka keguguran secara signifikan lebih rendah, dibandingkan dengan prosedur IVF-ICSI rutin (60,0% vs 25,0%, dan 14% vs 40%). Namun, meta-analisis meninjau sembilan uji klinis acak terkontrol yang mengevaluasi 2.014 pasangan dan menyimpulkan bahwa bukti saat ini tidak cukup mendukung penggunaan IMSI.¹⁹ Karena IMSI merupakan prosedur yang cukup mahal, diperlukan lebih banyak penelitian dengan ukuran sampel yang lebih besar untuk memastikan nilainya sebelum merekomendasikannya untuk TRB.

11.5 Teknik PICSI: Seleksi Berdasarkan Kematangan Membran Sperma

Oosit manusia dikelilingi oleh asam hialuronat, yang bertindak sebagai selektor alami. Faktanya, hanya sperma matang yang dapat mengekspresikan reseptor khusus HA yang dapat mencapai oosit dan membuahnya. Sperma tersebut memiliki bentuk normal, tingkat fragmentasi DNA yang rendah, dan frekuensi aneuploidi kromosom yang rendah. Pada beberapa penelitian telah dilakukan verifikasi apakah penyeleksian sperma berdasarkan ikatan HA dapat mempengaruhi luaran IVF. Sebuah meta-analisis dari enam studi acak prospektif dan satu studi retrospektif dengan menggunakan PICSI *sperm selection dish* (cawan kultur plastik dengan mikrodot gel hidro HA pada permukaan dalamnya) atau metode *Sperm Slow* (media kental yang mengandung HA). Tidak ada perbaikan dalam tingkat pembuahan kehamilan yang tercatat, meskipun kualitas embrio lebih unggul pada PICSI dibandingkan dengan ICSI konvensional.²⁰ Sebuah uji coba acak multisenter dengan sampel yang besar memberikan bukti konklusif terhadap penggunaan PICSI pada TRB (angka kelahiran hidup PICSI versus ICSI: OR 1,12, 95% CI 0,95-1,34). Pada sebuah studi TIMELAPSE tidak ditemukan perbedaan dalam dinamika perkembangan embrio dalam oosit yang dibuahi melalui HA-ICSI vs ICSI konvensional.²¹

11.6 Magnetic-Activated Cell Sorting (MACS)

MACS adalah teknik seleksi sperma tingkat lanjut yang digunakan untuk mengisolasi sperma yang tidak menunjukkan tanda-tanda apoptosis sehingga dianggap memiliki tingkat kerusakan DNA yang lebih rendah. Penggunaan MACS setelah *density gradient centrifugation* (DGC) ditemukan dapat memperbaiki

morfologi sperma dan menurunkan fragmentasi DNA serta penanda apoptosis, tetapi mengurangi motilitas sperma yang dipilih. MACS gagal meningkatkan luaran ICSI dibandingkan dengan DGC atau swim-up, meskipun angka kehamilannya sedikit lebih tinggi (RR) 1,5, 95% CI 1,14-1,98) diamati pada pasien MACS dibandingkan dengan kelompok kontrol.²² Tidak ada perbedaan pada tingkat implantasi atau tingkat keguguran yang tercatat (masing-masing RR 1,03 [95% CI 0,8-1,31] dan 2 [95% CI 0,19-20,9]).²¹

Dari uji coba terkontrol secara acak pada bayi yang dikandung melalui siklus IVF dengan donasi ovum dilaporkan tidak adanya perbedaan pada luaran secara obstetrik dan perinatal antara kehamilan atau bayi yang dikandung dengan sperma yang dipilih melalui MACS.²³

11.7 Keamanan

Risiko paling signifikan pada pre-implantasi TRB adalah sindrom hiperstimulasi ovarium, kondisi tersebut berpotensi mengancam jiwa sebagai akibat stimulasi ovarium yang berlebihan selama pelaksanaan teknik TRB, berkisar antara 0,6% - 5%.²³

Masalah lainnya termasuk risiko kehamilan kembar dikarenakan pemindahan embrio yang lebih dari satu berisiko terhadap ibu dan bayi, seperti kelahiran kembar dan prematur. Komplikasi maternal yang paling umum diantaranya pre-eklamsia, diabetes gestasional, plasenta previa, solusio plasenta, perdarahan postpartum, dan persalinan dan persalinan prematur. Risiko kematian janin pada trimester ketiga, kematian perinatal, kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah meningkat seiring dengan banyaknya janin dalam kehamilan. Konsekuensi yang signifikan dari janin yang lahir prematur (*cerebral palsy*, *retinopathy*, dan *broncho-pulmonary dysplasia*) serta pertumbuhan janin terhambat (polisitemia, hipoglikemia, dan enterokolitis nekrotikans).²⁴

Jumlah rata-rata embrio yang ditransfer dalam siklus ICSI dan IVF non-donor pada tahun 2011 yaitu sebesar 1,91, dibandingkan dengan tahun 2008 sebesar 2,09, tahun 2009 sebesar 2,00 dan pada tahun 2010 sebesar 1,95. Angka tersebut mencerminkan penurunan yang berkelanjutan dari tahun ke tahun. Jumlah rata-rata embrio yang ditransfer dalam siklus FET menurun dari 1,72 pada tahun 2008 menjadi 1,65 pada tahun 2009 dan 1,60 pada tahun 2010 kemudian menjadi 1,59 pada tahun 2011.²⁵

Angka kelahiran multipel secara umum untuk ET segar telah menurun dari 21,5% pada 2010 menjadi 20,5% pada 2011 dan pada siklus FET dari 12,0% menjadi 11,5%.⁵

Pada tahun 2011, tingkat keguguran dini adalah sebesar 20,1% pada ET segar, dibandingkan dengan FET yaitu sebesar 25,4%. Angka tersebut menunjukkan variasi regional yang luas. Angka kelahiran multipel pada ET segar non-donor adalah 19,6% (kembar) dan 0,9% (triplet dan jumlah yang lebih tinggi); Pada siklus FET non-donor, angka kelahiran kembar dan triplet dan jumlah yang lebih tinggi masing-masing adalah 11,1% dan 0,4%.⁵

Angka persalinan prematur dan kematian perinatal lebih rendah pada FET dibandingkan dengan ET segar. Angka persalinan prematur ET segar adalah 19,1%, dan FET adalah 13,1%. Angka kematian perinatal per 1.000 kelahiran ET segar adalah 16,3 dan FET adalah 8,6.

Teknik ICSI memiliki potensi efek samping morbiditas neonatus, komplikasi obstetrik dan malformasi kongenital yang lebih tinggi dibandingkan dengan konsepsi spontan. Selain itu, berdasarkan hasil pengamatan didapatkan kelainan epigenetik dan gangguan perkembangan saraf pada bayi ICSI dibandingkan dengan bayi dengan konsepsi alami.

Di antara bayi tunggal yang lahir pada usia kehamilan 37 minggu atau lebih dengan teknik IVF memiliki risiko berat badan lahir rendah 2,6 kali (95% CI 2,4-2,7) dibandingkan pada populasi umum (risiko absolut dari berat lahir rendah pada konsepsi spontan dibandingkan dengan teknik IVF 2,5% vs 6,5%).²⁷ Tiga puluh sembilan persen bayi tunggal dengan teknik IVF memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian cacat lahir non-kromosomal (RR disesuaikan 1,39, 95% CI 1,21-1,59) terutama pada gastrointestinal dan muskuloskeletal dibandingkan dengan semua kelahiran tunggal lainnya. Tidak ada prosedur TRB (ICSI, ET segar, atau FET) yang ditemukan secara substansial meningkatkan risiko kejadian cacat lahir.

Analisis luaran hasil penelitian TRB Massachusetts melaporkan terdapat peningkatan risiko kejadian cacat lahir sebesar 50% pada bayi dengan teknik IVF jika dibandingkan dengan kehamilan spontan (rasio prevalensi disesuaikan 1,5, 95% CI 1,3-1,6) dan terjadi peningkatan risiko kejadian cacat lahir sebesar 30% (rasio prevalensi disesuaikan 1,3, 95% CI 1,1-1,5) pada bayi ICSI dibandingkan dengan kehamilan spontan. Tidak ditemukan perbedaan risiko kanker pada anak hasil konsepsi dengan teknik TRB maupun hasil konsepsi spontan.²⁸⁻²⁹

Hasil penelitian status kesehatan antara ICSI dan IVF masih kontradiktif sehingga belum dapat dinilai secara komperhensif. Beberapa peneliti menemukan bahwa bayi IVF memiliki risiko kejadian cacat lahir yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan bayi ICSI. Sedangkan, terdapat dua meta-analisis yang menggambarkan bahwa tidak ada perbedaan risiko malformasi kongenital pada IVF maupun ICSI.³⁰

Data terkait luaran saat masa remaja dan masa dewasa pada bayi yang dikonsepsi dengan menggunakan teknik ICSI maupun IVF masih sangat langka. Namun, nampaknya tidak terdapat perbedaan luaran antara dua teknik tersebut. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui luaran kondisi kesehatan saat masa remaja dan masa dewasa sebelum dapat disimpulkan mengenai keamanan jangka panjang dari ICSI jika dibandingkan dengan IVF.³¹

11.8 Intra-uterine Insemination (IUI)

IUI adalah penanganan infertilitas yang melibatkan penempatan dari sperma yang telah dipersiapkan ke dalam kavum uterus pada saat ovulasi. Hal ini dapat dilakukan dengan stimulasi ovarium atau secara alami. Stimulasi ini bertujuan untuk meningkatkan jumlah folikel untuk fertilisasi dan untuk meningkatkan akurasi waktu inseminasi dibandingkan dengan siklus alami IUI. IUI umumnya dilakukan bila setidaknya ada satu tuba fallopi paten dengan sperma normal dan siklus ovulasi teratur (siklus tidak terstimulasi) serta pasangan wanita berusia kurang dari 40 tahun.^{3,4}

Angka kehamilan (*pregnancy rate* = PR) dan angka kelahiran (*delivery rate* = DR) per siklus IUI dengan menggunakan sperma pasangannya masing-masing adalah 12% dan 8%. PR dan DR yang dihasilkan menggunakan sperma donor per siklus masing-masing adalah 17,0% dan 12,3%.⁵ Keberhasilan tindakan untuk kehamilan menurun dengan bertambahnya usia, dengan tingkat kelahiran yang relatif stabil di semua kelompok usia. Angka kelahiran tertinggi dilaporkan pada pasien usia kurang dari 38 tahun (14% pada pasien usia kurang dari 35 tahun dan 12% pada pasien berusia 35-37 tahun). Angka keberhasilan terapi rendah untuk pasien yang berusia lebih dari 42 tahun. Angka kehamilan multipel (*multiple pregnancy rate* = MPR) untuk IUI sekitar 8%.⁶ IUI tidak dianjurkan pada pasangan dengan infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya, faktor infertilitas pada pria dan endometriosis ringan, kecuali pasangan tersebut memiliki pertimbangan dari segi agama, budaya atau sosial untuk melakukan IVF.³

IUI dengan stimulasi ovarium adalah tindakan yang aman, murah, sebagai alternatif untuk IVF dalam tatalaksana pasangan dengan infertilitas faktor pria ringan dan infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya. Sebuah penelitian menunjukkan MPR yang lebih rendah dan tingkat kelahiran hidup yang sebanding pada pasien yang dilakukan IUI dengan stimulasi hormonal bila dibandingkan dengan wanita yang menjalani IVF dengan transfer embrio tunggal.⁷ Selain itu, IUI merupakan terapi yang lebih hemat biaya daripada IVF untuk pasangan dengan subfertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan atau ringan.⁸

Menurut review tinjauan pustaka, indikator tingkat keberhasilan dari AIH (*Homologous Artificial Insemination*) terdiri dari skor morfologi lebih dari 4% bentuk normal, IMC (*Inseminating Motile Count*) lebih dari 1 juta, TMSC (*Total Motile Sperm Count*) lebih dari 5 juta, dan total motilitas lebih dari 30%.

Tabel 22. Indiator keberhasilan IUI berdasarkan AIH

Morfologi sperma menggunakan kriteria <i>strict</i>	> 4%
Hasil hitung motilitas inseminasi	> 1 juta
Total jumlah sperma yang motil	> 5 juta
Total motilitas dalam sampel	> 30%

Daftar Pustaka

1. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Dec 23;(12):CD010537.
2. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Aug 17;8(8):CD010537.
3. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. EAU;2021
4. Kandavel V, Cheong Y. Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Nov;53:3-10
5. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1067-1080.
6. Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 19;2:CD001838.
7. Bendsdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PM, Koks CA et al. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ*. 2015; 350: g7771
8. Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, et al. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2005;20: 3141
9. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*. 2014;102: 3
10. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109: 330
11. Rubino P, Viganò P, Luddi A, Piomboni P. The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects. *Hum Reprod Update*.2016;22: 194.
12. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction*. 2017;154: F93
13. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018;15: 535
14. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2008: Cd002807.

15. Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, Niederberger C. Impact of fresh versus cryopreserved testicular sperm upon intracytoplasmic sperm injection pregnancy outcomes in men with azoospermia due to spermatogenic dysfunction: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014; 101: 344
16. Abhyankar N, Kathrins M, Niederberger C. Use of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with cryptozoospermia: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016; 105: 1469.
17. Said TM, Land JA. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011; 17: 719
18. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A. Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVFICSI outcome. *J Androl*. 2002; 23: 1.
19. Teixeira DM, Barbosa MA, Ferriani RA, Navarro PA. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 2: Cd010167.
20. Beck-Fruchter R, Shalev E, Weiss A. Clinical benefit using sperm hyaluronic acid binding technique in ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016; 32: 286
21. Liu Y, Feenan K, Chapple V, Roberts P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a timelapse sibling oocyte study. *Hum Fertil (Camb)*. 2019; 22: 39
22. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013; 30: 479
23. Romany L, Garrido N, Cobo A, Aparicio-Ruiz B, et al. Obstetric and perinatal outcome of babies born from sperm selected by MACS from a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34: 201
24. D'Angelo A, Amso N. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5: Cd002811.
25. Institute of Medicine Committee on Understanding Premature, Birth Assuring Healthy, Outcomes. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health, In: *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*, Behrman R.E. Editors. 2007, National Academies Press (US), National Academy of Sciences. Washington (DC).
26. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1067-1080.
27. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 330.

28. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med.* 2002; 346: 731
29. Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, et al. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril.* 2019; 111: 477
30. Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, Robsahm TE, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum Reprod.* 2019; 34: 740
31. Lie RT, Lyngstadaas A, Ørstavik KH, Bakketeig LS. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2005; 34: 696
32. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL, et al. Long-term follow-up of intracytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology.* 2017; 5: 610

BAB XII

GANGGUAN EJAKULASI

Syah Mirsyah Warli, Widi Atmoko

12.1 Definisi

Ejakulasi merupakan proses fisiologis yang kompleks dan melibatkan berbagai jalur hormon serta sistem saraf.¹ Ejakulasi terdiri dari komponen proses emisi dan ekspulsi. Proses ekspulsi pada ejakulasi antegrad adalah mengalirnya semen melewati meatus uretra akibat adanya rangsangan simpatis dan somatik yang memicu kontraksi otot peri-uretra dan leher kandung kemih serta relaksasi sfingter uretra eksterna. Di sisi lain, proses emisi merupakan bagian dari refleks simpatis medula spinalis yang memicu deposisi cairan seminalis ke uretra posterior.² Masalah pada fase manapun dalam proses ejakulasi dapat menyebabkan gangguan ejakulasi.¹

12.2 Epidemiologi

Banyak laporan mengenai gangguan ejakulasi sudah dipublikasikan namun epidemiologi gangguan ejakulasi secara pasti tidak diketahui karena adanya perbedaan terminologi dan definisi yang digunakan antar penelitian.³ Secara umum gangguan ejakulasi jarang terjadi. Meski demikian, gangguan ejakulasi penting untuk diketahui karena dapat menyebabkan infertilitas pria.⁴ Jenis gangguan ejakulasi terbanyak adalah ejakulasi prematur dengan jenis yang paling jarang adalah anejakulasi dan anorgasmia.⁵

12.3 Etiologi dan Klasifikasi

Kelainan psikologis, biologis maupun iatrogenik yang menyebabkan gangguan pada pusat kontrol ejakulasi atau saraf simpatis perifer yang mempersarafi vas deferens serta kandung kemih, saraf somatik eferen yang mempersarafi otot dasar panggul serta saraf somatik eferen yang mempersarafi penis dapat menyebabkan gangguan ejakulasi.⁶

Spektrum gangguan ejakulasi dapat sangat luas, dan bisa menyebabkan penurunan volume ejakulat sehingga menyebabkan masalah infertilitas pria terutama pada pria usia reproduksi. Jenis kelainan ejakulasi dapat berupa ejakulasi prematur, ejakulasi tertunda, anejakulasi, nyeri saat ejakulasi, ejakulasi retrograd, serta anorgasmia.⁵ Adanya kegagalan ejakulasi menandakan bahwa pasien masih

dapat mencapai orgasme namun terdapat gangguan fungsional, tidak seperti anejakulasi psikogenik yang umumnya disertai dengan anorgasmia.⁷

12.3.1 Ejakulasi Prematur

Prevalensi ejakulasi prematur tidak diketahui secara pasti karena definisi yang digunakan untuk masing-masing penelitian dapat berbeda. Ejakulasi prematur merupakan jenis gangguan ejakulasi terbanyak.⁵ Prevalensi ejakulasi prematur terbanyak yang dilaporkan adalah sebesar 31%.⁸ Di sisi lain, sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa prevalensi ejakulasi prematur pada pasien dengan LUTS bekisar antara 12-77%, dan lebih sering pada usia tua dengan prevalensi tertinggi pada usia 60-69 tahun.⁹

Ejakulasi prematur atau *premature ejaculation* (PE) ditandai dengan ejakulasi yang selalu atau hampir selalu terjadi sebelum atau sekitar 1 menit setelah penetrasi vagina (*lifelong PE*) atau penurunan waktu laten secara signifikan dan mengganggu, umumnya sekitar 3 menit atau kurang (ejakulasi prematur didapat) dan/atau ketidakmampuan menunda ejakulasi pada semua atau hampir semua penetrasi vagina dan menyebabkan gangguan personal seperti rasa tertekan, frustrasi, dan atau menghindari hubungan senggama.⁵

Dua jenis lain ejakulasi prematur adalah *variable PE* dan *subjective PE*. *Variable PE* ditandai dengan ejakulasi prematur yang inkonsisten dan ireguler dan menandakan variasi normal dari hubungan seksual, sedangkan *subjective PE* ditandai berupa persepsi subjektif dari ejakulasi yang terjadi lebih dini meskipun waktu laten ejakulasi intravagina masih dalam batas normal.¹⁰

Penyebab ejakulasi prematur masih belum diketahui dengan pasti. Meski demikian, beberapa penelitian mendukung adanya keterlibatan aspek biologis, aspek psikologis seperti rasa cemas, hipersensitivitas penis, serta disfungsi reseptor *5-hydroxytryptamine* (HT).¹¹⁻¹³ Patofisiologi yang berperan pada *lifelong PE* diperantarai oleh berbagai komponen seperti serotonin, dopamin, oksitosin, endokrin, genetik dan hingga epigenetik.¹⁴ Di sisi lain, ejakulasi prematur didapat disebabkan oleh masalah psikologis dan atau komorbiditas seperti disfungsi ereksi, prostatitis, LUTS dan hipertiroidisme.¹⁵⁻¹⁷

Ejakulasi prematur tidak secara langsung berhubungan dengan infertilitas, namun dapat terjadi bersamaan dengan disfungsi ereksi pada 1/3 kasus.¹⁶ Terlebih, ejakulasi prematur juga bisa terjadi akibat hipogonadisme sehingga menyebabkan penurunan kualitas semen.¹⁸

12.3.2 Ejakulasi Tertunda

Pada ejakulasi tertunda, diperlukan stimulasi abnormal pada penis yang ereksi untuk mencapai orgasme dengan ejakulasi.² Ejakulasi tertunda dapat dianggap sebagai bentuk ringan dari anorgasmia.⁴ Prevalensi ejakulasi tertunda adalah sekitar 3% di antara pria yang aktif secara seksual dengan proporsi ejakulasi tertunda didapat (*acquired*) lebih tinggi dibanding ejakulasi tertunda primer.⁸

Berdasarkan APA (*American Psychiatric Association*), ejakulasi tertunda merupakan satu dari dua gejala sebagai berikut, yakni ejakulasi yang tertunda, jarang atau bahkan tidak ada pada 75-100% kejadian yang terjadi selama setidaknya 6 bulan dan menyebabkan gangguan *distress*.¹⁹ Meski demikian, studi terakhir menunjukkan bahwa gangguan atau *distress* bukan merupakan faktor yang signifikan untuk diagnosis ejakulasi tertunda. Mirip dengan ejakulasi prematur, ejakulasi tertunda juga dapat berupa kelainan primer, didapat, maupun situasional.²⁰

Kondisi ejakulasi tertunda dapat disebabkan oleh faktor psikologis, organik (misalnya lesi parsial sumsum tulang belakang, kerusakan saraf penis iatrogenik), atau farmakologis (misalnya SSRI, antihipertensi, antipsikotik).⁴ Penyebab ejakulasi lebih lengkap ada pada tabel 23.⁵

Tabel 23. Etiologi ejakulasi tertunda dan anejakulasi⁵

Pria Lanjut Usia	Degenerasi saraf aferen penis
Kongenital	Kista duktus Mullerian Kelainan duktus Wolfian Sindrom Prune Belly Anus imperforata Kelainan genetik
Iatrogenik dan kelainan anatomi	TURP (<i>transurethral resection of prostate</i>) Insisi leher kandung kemih Sirkumsisi Obstruksi duktus ejakulatorius
Gangguan neurogenik	Neuropati diabetik Sklerosis multipel Trauma medulla spinalis Prostatektomi radikal Proktokolektomi

	Simpatektomi bilateral Aneurimektomi aorta abdominal Limfadenektomi para-aorta
Infeksi / Inflamasi	Urethritis Tuberkulosis organ genitourinaria Skistosomiasis Prostatitis Orkitis
Endokrin	Hipogonadisme Hipotiroidisme Kelainan hormon prolactin
Obat-obatan	Obat antihipertensi (thiazid dan diuretik) <i>Alpha-blocker</i> Antipsikotik dan antidepresan Alkohol Antiandrogen SSRI (<i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
Psikologis	Masalah psikoseksual

12.3.3 Anejakulasi

Anejakulasi merupakan ketiadaan total dari ejakulasi antegrad ataupun retrograd, dan disebabkan oleh kegagalan emisi semen dari vesikula seminalis, prostat dan saluran ejakulat ke dalam uretra.²¹ Anejakulasi sejati biasanya dikaitkan dengan sensasi orgasme normal dan berhubungan dengan gangguan sistem saraf pusat, perifer atau obat-obatan.²² Prevalensi anejakulasi pada populasi umum diperkirakan sekitar 0,14%.²³

Tanda dari anejakulasi adalah tidak terdapatnya ejakulasi antegrad dengan hasil urinalisis post-orgasme tidak didapatkan sperma dan pemeriksaan fruktosa negatif.²⁴ Anejakulasi adalah salah satu penyebab disfungsi seksual yang relatif jarang dan umumnya datang dengan masalah infertilitas.³ Secara umum, penyebab dan faktor risiko anejakulasi mirip dengan ejakulasi tertunda seperti yang terdapat pada tabel 23.⁵

12.3.4 Anorgasmia

Anorgasmia adalah ketidakmampuan mencapai orgasme dan dapat menimbulkan anejakulasi. Anorgasmia sering merupakan kondisi primer dan umumnya disebabkan faktor psikologis.²⁵ Penggunaan obat-obatan, obesitas, dan masalah psikologis seperti rasa cemas dan takut juga merupakan faktor risiko anorgasmia.⁵ Prevalensi anorgasmia sulit untuk diketahui secara pasti karena sebagian besar pria tidak dapat membedakan ejakulasi dan orgasme. Meski demikian dalam sebuah survei, dilaporkan sebesar 8% pria tidak dapat mencapai orgasme.⁸

12.3.5 Ejakulasi Retrograd

Ejakulasi retrograd didefinisikan sebagai ketiadaan total, atau kadang-kadang parsial dari ejakulasi antegrad sebagai akibat dari semen yang berbalik arah melalui leher kandung kemih menuju kandung kemih. Sensasi orgasme bisa normal atau berkurang.⁴

Penyebab ejakulasi retrograd dapat dibagi menjadi neurogenik, farmakologis, uretra, atau inkompetensi leher kandung kemih.⁴ Ejakulasi retrograd merupakan penyebab pada 0,3-2% kasus infertilitas pria.²⁶ Ejakulasi retrograd pada pasien yang datang ke klinik infertilitas salah satunya disebabkan oleh riwayat RPLND (*retroperitoneal lymph node dissection*) untuk tatalaksana kanker testis.³

Pada area retroperitoneal terdapat saraf yang berperan menghantarkan impuls dalam proses ejakulasi yaitu trunkus simpatis paravertebralis dan serat simpatis pasca-ganglion yang berjalan pada area dorsal vena cava inferior dan menyilang melewati aorta. Saraf tersebut bergabung menjadi saraf hipogastrik pada pleksus hipogastrik di sisi anterior aorta dan kauda arteri mesenterika inferior. Oleh sebab itu, RPLND sering dikaitkan dengan komplikasi gangguan ejakulasi.²⁷

Pada RPLND primer, prevalensi ejakulasi retrograd adalah sebesar 2-6,7% dan 1,2-61% pada operasi terbuka dan laparoskopi secara berturut-turut. Meski demikian, risiko komplikasi dapat diturunkan dengan berbagai teknik *nerve-sparing*.²⁷ Penyebab lain yang sering adalah neuropati diabetik, iatrogenik, trauma dan idiopatik seperti yang terlihat pada tabel 24.⁴

Tabel 24. Etiologi ejakulasi retrograd⁴

Neurogenik	Farmakologi
Cedera tulang belakang	Antihipertensi
Lesi kauda equina	<i>Alpha-blocker</i>
Sklerosis multipel	Antipsikotik dan antidepresan
Neuropati otonom (diabetes)	Alkohol

juvenil)	
Retroperitoneal limfadenektomi	
Simpatektomi	
Operasi Kolorektal dan anal	
Penyakit Parkinson	
Uretra	Inkompetensi leher kandung kemih
Ureterokel ektopik	Cacat kongenital / disfungsi hemitrigonum
Striktur uretra	Ekstrofi kandung kemih
Hiperplasia katup uretra atau verumontanum	Reseksi leher kandung kemih
Kekurangan dopamin β -hidroksilase bawaan	Prostatektomi

12.3.6 Ejakulasi Astenik

Ejakulasi astenik merupakan gangguan ejakulasi yang ditandai dengan gangguan pada fase ekspulsi dengan fase emisi yang masih normal. Pada ejakulasi astenik, sensasi orgasme berkurang dan kontraksi ritmik yang biasa terjadi pada ejakulasi juga menghilang. Meski demikian, ejakulasi astenik umumnya tidak mempengaruhi kualitas semen.⁴

12.3.7 Nyeri saat Ejakulasi (*Painful Ejaculation*)

Rasa nyeri atau tidak nyaman pada ejakulasi dapat terjadi saat maupun setelah ejakulasi, dapat meliputi penis, skrotum serta perineum.⁵ Sebanyak 1-10% populasi pria mengalami nyeri saat ejakulasi dan meningkat hingga 30-75% pada pasien dengan prostatitis kronis.²⁸ Meski demikian, patofisiologi nyeri saat ejakulasi masih belum diketahui secara pasti.²⁹

12.4 Diagnosis

12.4.1 Anamnesis

Pasien dan pasangannya menjalani anamnesis secara rinci, termasuk untuk menentukan awitan gangguan ejakulasi, riwayat penyakit termasuk untuk diabetes, neuropati, trauma, infeksi urogenital, riwayat operasi sebelumnya, masalah sensitivitas penis, serta pengobatan yang sedang dijalankan. Perhatian khusus diberikan pada karakteristik berkemih dan ejakulasi (adanya emisi ejakulasi

nokturnal, kemampuan ejakulasi dalam situasi tertentu, durasi ejakulasi, gangguan primer atau didapat), serta dengan aspek psikoseksual (pendidikan, hubungan afektif, dampak hubungan seksual terhadap kualitas hidup, riwayat trauma psikologis, riwayat terapi psikologis sebelumnya).⁴

Pada saat anamnesis dapat dibedakan ejakulasi prematur dengan disfungsi ereksi. Seringkali pasien dengan disfungsi ereksi mengalami ejakulasi prematur sekunder yang disebabkan oleh rasa cemas terkait dengan ereksinya.³⁰ Terlebih, sebagian pasien tidak mengetahui bahwa hilangnya ereksi setelah ejakulasi merupakan proses yang normal dan mungkin justru mengeluh masalah disfungsi ereksi ketika masalah utamanya adalah ejakulasi prematur.³¹

Untuk menilai ejakulasi prematur terdapat beberapa kuesioner yang bisa digunakan seperti *Premature Ejaculation Diagnostic Tool* (PEDT) untuk menilai kontrol, frekuensi, stimulasi, stress, serta masalah interpersonal pada ejakulasi prematur.³² Meski demikian belum terdapat PEDT dalam Bahasa Indonesia yang tervalidasi.

12.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan secara menyeluruh untuk mencari adanya kelainan yang terkait dengan gangguan ejakulasi atau disfungsi seksual lainnya seperti penyakit Peyronie, urethritis, prostatitis dan endokrinopati.⁵ Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan fisik genitalia dan colok dubur, termasuk evaluasi prostat, refleks bulbokavernosus dan tonus sfingter ani. Pemeriksaan neurologi lainnya yang minimal dilakukan meliputi:⁴

- sensitivitas skrotum, testis, dan perineum;
- refleks kremaster dan refleks abdominal;
- refleks osteotendineus pada kaki (seperti refleks patella dan achilles) dan refleks plantar.

Proses ejakulasi diatur oleh sistem saraf simpatis (kontraksi otot polos traktus seminalis) dan parasimpatis (sekresi cairan semen) yang berada pada segmen T10-L2 dan S2-S4 medula spinalis secara berturut-turut. Selain itu, fase ekspulsi ejakulasi diatur oleh sistem saraf somatik yang berasal dari segmen S2-S4. Segmen antara L2 dan S2 juga berperan sebagai jalur untuk menghubungkan antara 2 pusat ejakulasi di medulla spinalis.³³

Oleh sebab itu, pemeriksaan refleks seperti yang disebutkan di atas seperti refleks abdominal (T6-T12), refleks kremaster (L1-L2), refleks patella (L2-L4), refleks plantar (S1), refleks Achilles (S1-S2) dan refleks bulbokavernosus (S2-S3)

sangat penting sebagai penilaian awal untuk menilai ada tidaknya gangguan neurologi yang dapat menyebabkan gangguan ejakulasi.³⁴ Berdasarkan hasil pemeriksaan apabila pasien yang mengalami penurunan sensitivitas penis maka akan menjalani pemeriksaan lanjutan.

Pada ejakulasi prematur, perhitungan waktu laten ejakulasi intravagina (waktu yang diperlukan dari penetrasi vagina sampai mulainya ejakulasi intravagina) dengan menggunakan *stopwatch* hanya dilakukan untuk uji klinis, terutama saat menilai efikasi pengobatan. Metode tersebut tidak dianjurkan untuk pemeriksaan rutin sehari-hari.³⁵

12.4.3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang baik pemeriksaan laboratorium maupun pemeriksaan fisiologi spesifik lainnya disesuaikan dengan temuan spesifik berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik dan tidak dilakukan secara rutin.⁵

12.3.4.1 Urinalisis Pasca Ejakulasi

Pemeriksaan urine pasca ejakulasi dapat digunakan untuk melihat ada tidaknya semen dan sperma. Pemeriksaan ini berguna untuk membedakan apakah ada ejakulasi retrograd total atau parsial serta anejakulasi.^{4,5}

12.4.3.2 Pemeriksaan Hormonal

Pemeriksaan laboratorium tambahan dapat dilakukan bila terdapat indikasi untuk menyingkirkan penyebab organik seperti pemeriksaan testosteron, prolaktin, dan TSH.⁵

12.4.3.3 Pemeriksaan Analisis Sperma

Pemeriksaan analisis sperma dapat menunjukkan produksi sperma testis. Gangguan ejakulasi dapat menurunkan volume ejakulat. Oleh sebab itu, pada pria infertil dengan volume semen yang rendah harus dipikirkan adanya kemungkinan gangguan ejakulasi.⁵ Analisis semen dilakukan setelah 2-3 hari abstinensia karena volume dapat meningkat 11,9% per hari dalam 4 hari pertama pasca ejakulasi.³⁶

12.4.3.4 Pemeriksaan Mikrobiologi

Urine awal, urine porsi tengah, EPS dan/atau urine setelah pijat prostat, dikultur untuk mengetahui adanya infeksi prostat. Apabila leukosit meningkat dalam

semen, kultur semen juga disarankan.³⁷

12.4.3.5 Pemeriksaan Penunjang Tambahan

Pemeriksaan penunjang tambahan dapat berupa:⁴

- Tes neurofisiologis (*bulbocavernous evoked response* dan *dorsal nerve somatosensory evoked potential*)
- Tes untuk neuropati otonom
- Evaluasi psikoseksual
- Video-sistometri
- Sistoskopi
- *Transrectal ultrasonography* (TRUS)
- Uroflowmetri
- Stimulasi getar pada penis

12.5 Terapi

12.5.1 Terapi Etiologi

Jika memungkinkan, setiap pengobatan farmakologis yang mengganggu ejakulasi dihentikan. Pada ejakulasi dan yang disertai nyeri, tamsulosin dapat diberikan selama pengobatan antidepresan.³⁸ Pengobatan diberikan untuk infeksi urogenital (yakni dalam kasus-kasus nyeri ejakulasi). SSRI diberikan untuk ejakulasi prematur yang tampaknya terkait dengan tingkat serotonin.³⁹ Apabila terdapat disfungsi ereksi atau disfungsi seksual lain yang bersamaan dengan gangguan ejakulasi maka gangguan lain harus diselesaikan terlebih dahulu. Psikoterapi biasanya tidak terlalu efektif dalam gangguan ejakulasi.⁴

12.5.2 Pengobatan Simtomatik

12.5.2.1 Ejakulasi Prematur

Kondisi ini dapat diobati dengan anestesi topikal untuk meningkatkan waktu laten ejakulasi intravaginal, *off-label* penggunaan SSRI (misalnya Dapoxetine), atau terapi perilaku dan/atau psikoterapi.⁴ Sebagai alternatif tramadol *on-demand* juga dapat diberikan sebagai pengganti SSRI. Selain itu, *PDE5-inhibitor* monoterapi atau dengan kombinasi juga dapat diberikan pada pasien ejakulasi prematur (tanpa disfungsi ereksi). Pada ejakulasi prematur didapat, terapi psikologis dan kebiasaan dikombinasi dengan tatalaksana farmakologi dapat diberikan.⁵

12.5.2.2 Ejakulasi Retrograd

Apabila tidak ada cedera tulang belakang, kelainan anatomi uretra, atau penggunaan obat-obatan, terapi medikamentosa digunakan untuk menginduksi ejakulasi antegrad atau pasien dapat didorong untuk ejakulasi ketika kandung kemihnya penuh untuk meningkatkan penutupan leher kandung kemih.⁴⁰

Obat-obatan simpatomimetik merangsang pelepasan noradrenalin sekaligus mengaktivasi reseptor adrenergik beta dan alfa untuk memicu penutupan pada sfingter uretra interna sehingga dapat menjaga aliran antegrad semen. Meski demikian efek yang ditimbulkan berkurang seiring berjalannya waktu.⁴¹ Obat lain yang bisa digunakan adalah agonis alfa yang memperbaiki kontraksi leher kandung kemih, sehingga dapat digunakan pada pasien dengan aspermia.⁷ Penggunaan antimuskarinik monoterapi atau dikombinasi dengan simpatomimetik juga pernah dilaporkan dengan efikasi sebesar 22% dan 29 % secara berturut-turut.⁴² Beberapa obat-obatan yang dapat digunakan pada ejakulasi retrograde dapat dilihat pada tabel 25.⁴

Tabel 25. Terapi obat untuk ejakulasi retrograd⁴

Ejakulasi Retrograd
Efedrin sulfat, 10-15 mg empat kali sehari ¹⁰
Pseudoefedrin, 60 mg empat kali sehari ¹⁰
Midodrin, 5 mg tiga kali sehari ¹¹
Bromfeniramin maleat, 8 mg dua kali sehari ¹²
Imipramin, 25-75 mg tiga kali sehari ¹³
Desipramin, 50 mg setiap dua hari sekali ¹⁴

12.5.2.3 Anejakulasi

Tatalaksana medikamentosa untuk anejakulasi yang disebabkan oleh limfadenektomi dan neuropati terbukti tidak efektif. Demikian juga dengan terapi psikoseksual untuk anejakulasi. Pada kasus seperti ini, PVS (*penile vibration stimulation*) merupakan terapi lini pertama untuk dapat memicu refleksi ejakulasi. Apabila PVS gagal maka dapat dipertimbangkan penggunaan elektro-ejakulasi. Apabila elektro-ejakulasi gagal atau tidak dapat dilakukan maka SSR dapat dilakukan. Anejakulasi pasca operasi retroperitoneal untuk kanker testis maupun eksisi mesorektal total disebabkan oleh kerusakan saraf simpatis retroperitoneal serta plexus hipogastrik superior. Komplikasi tersebut dapat dicegah dengan melakukan prosedur limfadenektomi unilateral atau preservasi saraf autonom.^{43,44}

12.5.2.4 Anorgasmia

Penatalaksanaan anorgasmia dalam hal psikoseksual mirip dengan ejakulasi tertunda. Mengubah gaya hidup termasuk dalam hal cara masturbasi, melakukan lebih banyak tahapan untuk memperoleh intimasi serta mengurangi konsumsi alkohol. Beberapa teknik psikoterapi lain atau kombinasinya juga dapat dilakukan.^{5,45} Beberapa obat-obatan yang pernah dilaporkan untuk mengatasi anorgasmia adalah siroheptadin, yohimbin, buspiron, amantadin dan oksitosin, meskipun datanya sangat terbatas. Oleh sebab itu belum ada bukti kuat untuk merekomendasikan obat-obatan tersebut untuk menatalaksana anorgasmia.⁵

12.5.2.5 Ejakulasi Tertunda

Beberapa obat-obatan yang pernah dilaporkan dapat digunakan untuk menatalaksana ejakulasi tertunda antara lain cabergolin, bupropion, *alpha-agonist*, buspiron, oksitosin, testosteron, betanekol, amatin, siproheptadin, apomorfine dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi (Tabel 26). Meski demikian, sebagian besar penelitian berdasarkan penelitian kasus kontrol bukan uji klinis acak tersamar ganda. Selain medikamentosa, PVS juga dapat digunakan sebagai terapi tambahan.⁴

Terapi psikologis yang dapat dilakukan untuk ejakulasi tertunda antara lain stimulasi genital, edukasi seksual, *role-play* dengan pasangan, memberikan terapi untuk pasien dapat menyesuaikan fantasi seksual dengan realita.⁵

Tabel 26. Terapi obat untuk ejakulasi tertunda⁴

Ejakulasi Tertunda
Midodrine, 5-40 mg sekali sehari
Imipramin, 25-27 mg sekali sehari
Pseudoefedrin, 60-1200 mg sekali sehari
Yohimbin, 20-45 mg
Siproheptadin, 4-12 mg
Amantadin, 100-400 mg
Cabergolin, 0.5 mg dua kali seminggu

12.5.2.6 Nyeri saat Ejakulasi

Nyeri pada saat ejakulasi dapat ditatalaksana antara lain dengan psikoterapi, *muscle relaxant*, antidepresan, latihan otot dasar panggul, dan apabila terapi medikamentosa gagal, maka dapat dilakukan operasi seperti TURP, TURED dan neurektomi saraf pudendus.^{5,46,47} Meski demikian, tidak ada bukti yang cukup untuk mendukung terapi pembedahan dapat memperbaiki nyeri pada ejakulasi sehingga harus dilakukan dengan hati-hati.⁵

12.5.3 Terapi Infertilitas Pria terkait Gangguan Ejakulasi

Infertilitas yang disebabkan oleh gangguan ejakulasi jarang diobati berdasarkan penyebab dasarnya. Pengobatan biasanya dengan SSR untuk digunakan dalam Teknologi Reproduksi Berbantu. Pada kasus anejakulasi, ketika elektro-ejakulasi gagal atau tidak dapat dilakukan, sperma dapat diambil dari duktus seminalis dengan aspirasi dari vas deferens atau *washout* duktus seminalis terlebih dahulu. Ketika sperma tidak dapat diambil, obstruksi epididimis atau kegagalan testis harus dicurigai. Prosedur TESE kemudian dapat digunakan.^{9,43}

Di sisi lain, pada pasien dengan ejakulasi retrograd, 3 metode untuk pengambilan sperma dapat dilakukan selain dari SSR yang biasa dilakukan. Hal ini mencakup; 1) sentrifugasi dan resuspensi spesimen urine pasca ejakulasi; 2) Teknik Hotchkiss (modifikasi); dan 3) ejakulasi pada kandung kemih yang penuh⁵

1. Sentrifugasi dan resuspensi spesimen urine pasca ejakulasi

Untuk meningkatkan kondisi yang optimal untuk sperma, pasien diminta untuk meningkatkan asupan cairan dan mengkonsumsi natrium bikarbonat untuk mendilusi dan mengalkalinisasi urine. Sampel kemudian disentrifugasi dan disuspensi di medium yang dapat berupa serum albumin bovin, manusia maupun urine pasien untuk hasilnya kemudian digunakan untuk TRB. Tinjauan sistematis menunjukkan metode ini dapat menghasilkan luaran berupa kehamilan sebesar 15% per siklus ICSI.⁴²

2. Teknik Hotchkiss (Modifikasi)

Metode Hotchkiss mencakup mengosongkan kandung kemih sebelum ejakulasi menggunakan kateter dan kemudian dilakukan instilasi dengan Ringer Laktat untuk mengoptimalkan kandung kemih. Pasien kemudian melakukan ejakulasi dan semen diambil dengan menggunakan kateter ataupun berkemih spontan. Metode Hotchkiss modifikasi mencakup variasi pada medium instilasi. Laju kehamilan sebesar 24% per siklus.⁴²

3. Ejakulasi pada kandung kemih yang penuh

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ejakulasi pada saat kandung kemih penuh dan kemudian semen dimasukkan dalam buffer Baker dapat menghasilkan luaran kehamilan sebesar 60% berdasarkan 2 penelitian yang hanya mencakup 5 pasien.⁴²

Sperma yang dikumpulkan dari urine pasca-orgasme untuk digunakan dalam ART, disarankan jika:⁴

- Terapi obat tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi sebagai akibat dari efek samping
- Pasien memiliki cedera tulang belakang
- Tidak dapat menghentikan penggunaan obat-obatan tertentu meskipun memiliki efek samping ejakulasi retrograd

Pada kasus dengan terapi medikamentosa yang tidak adekuat, teknik pengambilan sperma melalui testis (TESE atau PESA) atau epididimis (MESA) dapat digunakan.⁴

Sampai saat ini data yang membandingkan hasil luaran dan keberhasilan antar prosedur untuk mendapatkan sperma dari pria dengan gangguan ejakulasi masih terbatas.⁷ Semua aspek berikut harus dipertimbangkan ketika memilih pengobatan:^{4,5}

- Usia pasien dan pasangannya
- Masalah psikologis pasien dan pasangannya
- Keinginan dan kesediaan pasangan terhadap prosedur infertilitas yang berbeda
- Penyakit yang berhubungan
- Konseling psikoseksual
- Penyakit komorbid termasuk disfungsi seksual lainnya

12.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Tawarkan pengobatan spesifik gangguan ejakulasi sebelum SSR dan TRB dilakukan.	Kuat
Ejakulasi prematur dapat diterapi baik dengan Dapoxetine (<i>short acting</i> SSRI) dan atau krim anestesi topikal.	Kuat
Pada pasien dengan aspermia, SSR atau stimulasi ejakulasi (simptomimetik, stimulasi getaran atau elektroejakulasi) dapat dilakukan berdasarkan kondisi pasien dan pengalaman klinisi.	Lemah
Infertilitas yang terkait dengan ejakulasi retrograd dapat diterapi dengan simptomimetik, alkalinisasi urine dengan atau tanpa kateter uretra, stimulasi ejakulasi dan SSR.	Lemah
Diagnosis dan klasifikasi ejakulasi prematur dibuat berdasarkan riwayat medis dan seksual, dan sebaiknya menyertakan penilaian IELT (perkiraan), kemampuan mengontrol ejakulasi, adanya stress serta masalah interpersonal akibat gangguan ejakulasi.	Kuat
Periksa IELT dengan <i>stopwatch</i> tidak wajib pada pemeriksaan klinis.	Lemah
Lakukan pemeriksaan fisik untuk penilaian awal ejakulasi prematur untuk mengidentifikasi kelainan anatomi yang mungkin diasosiasikan dengan ejakulasi prematur atau disfungsi seksual lainnya, terutama disfungsi ereksi.	Kuat
Jangan melakukan pemeriksaan laboratorium dan neurofisiologis secara rutin pada gangguan ejakulasi. Pemeriksaan tersebut dilakukan berdasarkan temuan spesifik berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik.	Kuat
Tatalaksana disfungsi ereksi, dan disfungsi seksual lainnya atau infeksi genitourinaria (seperti prostatitis) terlebih dahulu sebelum menangani ejakulasi prematur.	Kuat
Gunakan tramadol <i>on-demand</i> sebagai alternatif dari SSRIs pada kasus ejakulasi prematur.	Lemah

<i>PDE5-inhibitor</i> monoterapi atau dikombinasi dengan terapi lain digunakan pada pasien dengan ejakulasi prematur tanpa disfungsi ereksi.	Kuat
Kombinasi terapi psikologis dengan farmakologis digunakan untuk pasien dengan ejakulasi prematur didapat.	Lemah

Daftar Pustaka:

1. Althof SE, McMahon CG. Contemporary Management of Disorders of Male Orgasm and Ejaculation. *Urology*. 2016 Jul;93:9-21.
2. Alwaal A, Breyer BN, Lue TF. Normal male sexual function: emphasis on orgasm and ejaculation. *Fertil Steril*. 2015 Nov;104(5):1051-60
3. Kondoh N. Ejaculatory dysfunction as a cause of infertility. *Reprod Med Biol*. 2011 Aug 21;11(1):59-64..
4. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz. EAU Guidelines on male infertility. EAU;2019
5. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G EAU guidelines on sexual and reproductive health. EAU;2021
6. Rowland D, McMahon CG, Abdo C, Chen J, Jannini E, Waldinger MD, Ahn TY. Disorders of orgasm and ejaculation in men. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 2):1668-86
7. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. *J Urol*. 2021 Jan;205(1):36-43
8. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999 Feb 10;281(6):537-44.
9. Sihotang RC, Alvonico T, Taher A, Birowo P, et al. Premature ejaculation in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review. *Int J Impot Res*. 2021 Jul;33(5):516-524..
10. Waldinger MD, Schweitzer DH. Changing paradigms from a historical DSM-III and DSM-IV view toward an evidence-based definition of premature ejaculation. Part I-- validity of DSM-IV-TR. *J Sex Med*. 2006 Jul;3(4):682-692..
11. Gao J, Zhang X, Su P, Peng Z, et al. The impact of intravaginal ejaculatory latency time and erectile function on anxiety and depression in the four types of premature ejaculation: a large cross-sectional study in a Chinese population. *J Sex Med*. 2014 Feb;11(2):521-8.
12. Wiggins A, Farrell MR, Tsambarlis P, Levine LA. The Penile Sensitivity Ratio: A Novel Application of Biothesiometry to Assess Changes in Penile Sensitivity. *J Sex Med*. 2019 Mar;16(3):447-451.
13. Khan HL, Bhatti S, Abbas S, Khan YL, Gonzalez RMM, Aslamkhan M, Gonzalez GR, Aydin HH. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotypes and trinucleotide repeats of androgen receptor exert a combinatorial effect on hormonal milieu in patients with lifelong premature ejaculation. *Andrology*. 2018 Nov;6(6):916-926.
14. Waldinger MD. The pathophysiology of lifelong premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):424-33.
15. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Dec;90(12):6472-9.
16. Corona G, Petrone L, Mannucci E, Jannini EA, et al. Psycho-biological correlates of rapid ejaculation in patients attending an andrologic unit for sexual dysfunctions. *Eur Urol*. 2004 Nov;46(5):615-22.

17. McMahon CG, Jannini EA, Serefoglu EC, Hellstrom WJ. The pathophysiology of acquired premature ejaculation. *Transl Androl Urol*. 2016 Aug;5(4):434-49. doi: 10.21037/tau.2016.07.06. PMID: 27652216; PMCID: PMC5001985.
18. Tahtali İN. Is testosterone replacement an effective treatment of secondary premature ejaculation? *Andrologia*. 2020 Feb;52(1):e13452.
19. DSM-5., American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Arlington; 2013
20. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, Schilling MK, Netzer P, Büchler MW. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2001 Nov;88(11):1501-5..
21. Buvat J. Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9.
22. Wang R, Monga M, Hellstrom WJG. Ejaculatory dysfunction. In: Comhaire FH (ed). *Male Infertility: Clinical Investigation. Cause, Evaluation and Treatment*. London:Chapman Hall, 1996, pp. 205-21.
23. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. *Am J Public Health*. 2003 Jun;93(6):894-8.
24. Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. *Urol Clin North Am*. 1987 Aug;14(3):583-96. PMID: 3039709.
25. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
26. Vernon M, Wilson E, Muse K, Estes S, Curry T. Successful pregnancies from men with retrograde ejaculation with the use of washed sperm and gamete intrafallopian tube transfer (GIFT). *Fertil Steril*. 1988 Nov;50(5):822-4.
27. Crestani A, Esperto F, Rossanese M, Giannarini G, Nicolai N, Ficarra V. Andrological complications following retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. *Minerva Urol Nefrol*. 2017 Jun;69(3):209-219.
28. Lindal E, Stefánsson JG. The lifetime prevalence of psychosexual dysfunction among 55 to 57-year-olds in Iceland. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1993 Apr;28(2):91-5
29. Sönmez NC, Kiremit MC, Güney S, Arisan S, et al. Sexual dysfunction in type III chronic prostatitis (CP) and chronic pelvic pain syndrome (CPPS) observed in Turkish patients. *Int Urol Nephrol*. 2011 Jun;43(2):309-14.
30. Murray KS, Bailey J, Zuk K, Lopez-Corona E, et al. A prospective study of erectile function after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy. *BJU Int*. 2015 Aug;116(2):190-5.
31. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):842-8.
32. Symonds T, Perelman MA, Althof S, Giuliano F, et al. Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool. *Eur Urol*. 2007 Aug;52(2):565-73.
33. Chéhensse C, Bahrami S, Denys P, Clément P, et al. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. *Hum Reprod Update*. 2013 Sep-Oct;19(5):507-26.

34. Alisseril S, Prakash NB, Chandy BR, Tharion G. Clinical Predictors of Vibrator-Assisted Ejaculation following Spinal Cord Injury: A Prospective Observational Study. *J Neurosci Rural Pract.* 2021 Sep 28;12(4):758-763.
35. Lee WK, Cho ST, Lee YS, Lee YG, Oh et al. Can estimated intravaginal ejaculatory latency time be used interchangeably with stopwatch-measured intravaginal ejaculatory latency time for the diagnosis of lifelong premature ejaculation? *Urology.* 2015 Feb;85(2):375-80.
36. Roberts M, Jarvi K. Steps in the investigation and management of low semen volume in the infertile man. *Can Urol Assoc J.* 2009 Dec;3(6):479-85.
37. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, et al. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. *Urol Int* 2001;67(2):184-5.
38. Jonas D, Linzbach P, Weber W. The use of midodrin in the treatment of ejaculation disorders following retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 1979;5(3):184-7.
39. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990;25(1):101-4.
40. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954 Jan-Feb;6(1):37-42.
41. Gilja I, Parazajder J, Radej M, Cvitković P, Kovacić M. Retrograde ejaculation and loss of emission: possibilities of conservative treatment. *Eur Urol.* 1994;25(3):226-8.
42. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):306-12.
43. Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for non obstructive azoospermia. *J Urol* 2002 Sep;168(3):1063-7.
44. Pettus JA, Carver BS, Masterson T, et al. Preservation of ejaculation in patients undergoing nerve-sparing postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Urology.* 2009 Feb;73(2):328-31; discussion 331-2.
45. Althof SE. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. *Int J Impot Res.* 2012 Jul-Aug;24(4):131-6.
46. Jordi P, Maria-José A, Luis-Alfonso M, Mauro S. Management of ejaculation pain with topiramate: a case report. *Clin J Pain.* 2004 Sep-Oct;20(5):368-9.
47. Tuhkanen K, Heino A, Aaltoma S, Ala-Opas M. Sexual function of LUTS patients before and after neodymium laser prostatectomy and transurethral resection of prostate. A prospective, randomized trial. *Urol Int.* 2004;73(2):137-42.

BAB XIII KONTRASEPSI PRIA

Widi Atmoko, Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro

13.1 Pendahuluan

Hampir 40% wanita memiliki *unmet need* terhadap kebutuhan keluarga berencana (aktif secara seksual dan tidak menginginkan anak tetapi tidak menggunakan alat kontrasepsi), dengan sekitar 80 juta wanita per tahun di dunia mengalami kehamilan yang tidak diinginkan setiap tahunnya.^{1,2} Hasil Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SKDI) tahun 2017 menunjukkan angka kebutuhan keluarga berencana yang tidak terpenuhi di Indonesia adalah sebesar 10,6%, dengan 8% kejadian kehamilan merupakan kehamilan yang tidak tepat waktu dan sebesar 7% adalah kehamilan yang tidak diinginkan.³

Tingginya angka kehamilan yang tidak diharapkan dan diinginkan di Indonesia diperberat dengan angka kematian Ibu yang juga tinggi di Indonesia.⁴ Hasil Survey Penduduk Antar Sensus (SUPAS) tahun 2015 menunjukkan angka kematian ibu mencapai 305 per 100.000 kelahiran hidup di Indonesia, dengan penyebab tertinggi adalah perdarahan, hipertensi dalam kehamilan dan infeksi.⁴

Studi menunjukkan bahwa penyebab utama kehamilan yang tidak diinginkan adalah tidak menggunakan kontrasepsi atau menggunakan metode kontrasepsi dengan efektifitas rendah seperti senggama terputus.⁵ Oleh sebab itu perkembangan metode kontrasepsi, termasuk kontrasepsi pria, sangat diperlukan. Penggunaan kontrasepsi yang lebih baik diharapkan juga dapat menurunkan angka kematian ibu.⁶ Istilah ‘kontribusi laki-laki pada kontrasepsi’ mungkin lebih tepat digunakan dibandingkan ‘kontrasepsi pria’, karena pria tidak mengandung.⁷

13.2 Epidemiologi

Metode kontrasepsi yang paling banyak digunakan didunia adalah metode sterilisasi wanita. Di tahun 2019, 23,7% wanita pengguna kontrasepsi (sekitar 219 juta wanita) menggunakan metode sterilisasi wanita. 3 metode lain yang memiliki pengguna lebih dari 100 juta yaitu kondom pria (100 juta), IUD atau *intrauterine device* (159 juta) dan pil KB (151 juta). Selain itu, sterilisasi pria pada tahun 2019 tercatat memiliki 16 juta pengguna (atau sekitar 2% dari total jumlah pengguna kontrasepsi).⁸

Metode sterilisasi yang melibatkan partisipasi pria secara aktif (sterilisasi pria, kondom dan “penarikan”) termasuk sekitar 24,7% pengguna kontrasepsi di dunia di tahun 2019. Negara yang berkontribusi terbesar terhadap metode ini adalah 36,5% di Eropa dan Amerika Utara dan bagian terendah adalah sekitar 20 persen di Afrika sub-Sahara dan Amerika Latin dan Karibia. Misalnya, di antara 32 Negara atau wilayah, di mana prevalensi sterilisasi diperkirakan setidaknya 10% pada 2019, sterilisasi pria menyumbang kurang dari 10% dari semua sterilisasi di 20 negara. Namun, ada beberapa negara—Australia, Bhutan, Republik Korea, dan Inggris Raya di mana prevalensi sterilisasi pria sama atau melebihi sterilisasi wanita.⁸

Di Indonesia sendiri, persentase pria yang menggunakan kontrasepsi berdasarkan data SDKI BKKBN (Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional) tahun 2017 menunjukkan metode kontrasepsi yang paling banyak digunakan wanita kawin adalah suntik KB (21,45%), diikuti IUD (10,5%) dan kondom (10,4%). Sterilisasi wanita mencapai 3,6% dan sterilisasi pria 0,2%. Beberapa hambatan dari penggunaan kontrasepsi pria adalah pengetahuan yang kurang, pelayanan terbatas, dan paham sosial budaya yang dianut. Di Indonesia, pria hanya berpartisipasi sebesar 6% terhadap penggunaan kontrasepsi.³

13.3 Kontrasepsi Pria yang Ideal

Untuk meningkatkan partisipasi pria pada program keluarga berencana, kontrasepsi pria sebaiknya dapat diterima, murah, reversibel, dan efektif.⁹ Secara lebih lengkap, karakteristik kontrasepsi pria yang ideal mencakup dapat diterima oleh kedua pasangan, tidak mengganggu libido maupun aktivitas seksual, tidak memiliki risiko efek samping jangka pendek maupun jangka panjang, relatif murah, mudah digunakan, mudah didapat, dan memiliki efikasi yang baik.¹⁰

13.4 Jenis Kontrasepsi Pria

Setelah pubertas, produksi sperma terjadi secara terus menerus. Untuk memproduksi sperma matur di testis diperlukan waktu kurang lebih 72-74 hari.¹¹ Testosteron diproduksi oleh sel Leydig setelah mendapat rangsangan dari LH diperlukan dalam proses produksi sperma serta menjaga fungsi seksual. Selain itu, sperma juga mendapat nutrisi dari sel Sertoli setelah mendapat rangsangan FSH dan testosteron intratestikular.¹² Berdasarkan fisiologi produksi sperma tersebut, berikut adalah beberapa kontrasepsi pria yang dapat dilakukan yaitu¹³

1. Mencegah sperma mencapai ovum dengan hambatan fisik (kondom, vasektomi, atau metode oklusi vas deferens)
2. Menghambat produksi sperma (metode hormonal maupun non-hormonal)
3. Menghambat fungsi normal sperma dalam membuahi ovum pasca ejakulasi (spermisida)

Khusus untuk metode kontrasepsi yang terakhir, seperti spermisida, umumnya digunakan intravaginal oleh perempuan sehingga tidak termasuk dalam pembahasan kontrasepsi pria pada Bab ini.

13.5 Metode Kontrasepsi Pria yang Tersedia Saat Ini

Sampai saat ini terdapat tiga dari empat metode kontrasepsi pada pria telah digunakan selama ratusan tahun, seperti kondom, pantang berkala, dan senggama terputus. Ketiga metode kontrasepsi tradisional tersebut memiliki angka kegagalan yang tinggi, jauh bisa dibandingkan dengan vasektomi.⁷

13.5.1 Senggama Terputus

Senggama terputus (koitus interruptus) merupakan metode kontrasepsi yang digunakan sekitar 2.9% pria di Indonesia.¹⁴ Koitus interruptus tidak terlalu dianjurkan karena memiliki efikasi yang rendah. Tingkat kegagalan koitus interruptus selama 1 tahun mencapai 20-30% dan secara spesifik sebesar 13.4% di Indonesia.¹⁴⁻¹⁶

13.5.2 Pantang Berkala

Metode kontrasepsi pria lainnya adalah pantang berkala. Pada metode ini pasangan wanita mengetahui waktu ovulasinya baik dan pada saat tersebut pasangan menghindari melakukan senggama. Pantang berkala dilakukan pada 1,1% pasangan di Indonesia. Tingkat kegagalan metode ini juga cukup tinggi mencapai 20%, dan secara spesifik sebesar 13,9% di Indonesia.¹⁴⁻¹⁶

13.5.3 Kondom

Kondom merupakan metode kontrasepsi yang digunakan sekitar 2,5% pada pria di Indonesia pada tahun 2017.¹⁴ Kondom berperan sebagai *barrier* pada saat senggama sehingga mengurangi kemungkinan kehamilan. Kondom relatif tidak memiliki efek samping. Beberapa pasangan, pria dan wanita, memiliki reaksi alergi terhadap bahan lateks pada kondom. Pada kondisi seperti ini dapat digunakan bahan poliuretan namun efektifitasnya lebih rendah.¹⁷

Kerugian utama penggunaan kondom adalah efektifitasnya sangat bergantung dari cara penggunaan dan adanya kemungkinan robek, yang terjadi pada hampir 4% kasus.¹⁷ Tingkat kegagalan kondom adalah sebesar 3-14% dan secara spesifik sebesar 5,4% di Indonesia.^{14,18} Sebagian pria juga tidak menyukai penggunaan kondom karena sulit untuk digunakan atau mengurangi sensasi pada saat senggama.^{19,20}

Keuntungan dari kondom adalah dapat melindungi dari infeksi menular seksual. Berdasarkan hasil studi, dilaporkan penggunaan kondom dapat mengurangi risiko HIV/AIDS hingga mencapai 80-95% dibanding dengan hubungan seksual tanpa pelindung.²¹

13.5.4 Vasektomi

Vasektomi adalah metode sterilisasi permanen pada pria yang paling efektif. Dibanding dengan tubektomi yang juga merupakan kontrasepsi pada permanen pada wanita, vasektomi memiliki efikasi yang sama baik, namun lebih mudah, cepat, aman dan murah.²² Meski demikian, penggunaan vasektomi di Indonesia masih sangat rendah yaitu sebesar 0.2% di tahun 2017 dan 0,5% tahun 2019.^{7,14} Menimbang berbagai kelebihan dari vasektomi, penggunaannya harus lebih dipertimbangkan sebagai metode kontrasepsi permanen.¹⁰

Berdasarkan studi di Indonesia yang mencakup 1.497 pria yang menjalani vasektomi tanpa pisau (VTP) tahun 2010-2017, didapatkan hasil bahwa sebagian besar pria yang menjalani VTP berusia 40-49 tahun (42,8%), memiliki istri berusia ≥ 35 tahun (65%), memiliki 3 anak (34,3%), beragama Muslim (85,8%), dan berpendidikan SMA (32,3%).²³

13.5.4.1 Indikasi dan Kontraindikasi

Terdapat beberapa alasan bagi seorang pria untuk memilih vasektomi, tetapi perlu diketahui bahwa keputusan harus dibuat tanpa tekanan atau paksaan.²⁴ Beberapa alasan yang menyebabkan pria menjalani vasektomi adalah ketidakpuasan atau kegagalan terhadap metode kontrasepsi sebelumnya; vasektomi dianggap lebih mudah dibanding tubektomi; pasangan wanita tidak mau menggunakan kontrasepsi, dan beberapa pasangan menganggap vasektomi sebagai metode yang paling efektif mencegah kehamilan.²⁵

Sebelum menjalani vasektomi, terdapat 3 syarat yang harus dipenuhi yaitu syarat sukarela, syarat bahagia, dan syarat sehat. Syarat sukarela dimaksud

adalah individu tetap ingin menjalani vasektomi setelah setelah diberi konseling, sedangkan syarat bahagia adalah apabila terikat dalam perkawinan yang sah, mempunyai anak hidup sekurangnya dua orang, jika anak hanya dua yang terkecil minimal berumur dua tahun, anak yang dimiliki dalam keadaan sehat fisik dan mental, serta istri berusia 25 tahun sampai dengan menopause.²⁶

Tidak ada kontraindikasi absolut untuk vasektomi. Kontraindikasi relatif meliputi: belum memiliki anak, usia muda (<30 tahun), adanya komorbiditas yang berat, tidak adanya pasangan saat ini, dan nyeri pada skrotum.²⁴ Pada Vasektomi Tanpa Pisau (VTP), kontraindikasi absolut meliputi: penebalan kulit skrotum, penebalan fascia spermatika eksterna, dermatitis aktif pada kulit skrotum, elefantiasis skrotum, hernia skrotalis dan hidrokel. Kontraindikasi VTP lain yang apabila keadaan/ penyakit tertentu telah disembuhkan dapat dilakukan yaitu, meliputi: Kelainan pembekuan darah, anemia, infeksi traktus urinarius, dan kencing manis.²⁶

13.5.4.2 Persiapan Pra-Operasi

Sebelum menjalani vasektomi, pasangan diberi informasi yang akurat mengenai keuntungan dan risikonya, sebab sebuah studi menemukan bahwa 9,2% responden merasa menyesal telah divasektomi.²⁷ Konsultasi sebaiknya dilakukan secara tatap muka, namun bila tidak memungkinkan menggunakan komunikasi elektronik juga dapat menjadi alternatif.²⁵ Hal-hal yang perlu diperhatikan saat konseling vasektomi:^{24,25}

- Pasien harus mempertimbangkan bahwa vasektomi adalah sesuatu yang tidak dapat dikembalikan (*irreversible*)
- Vasektomi tidak menghasilkan sterilitas secara langsung
- Pasca vasektomi, pasangan masih harus menggunakan alat kontrasepsi lain yang efektif hingga oklusi vas deferens sudah sempurna, yang dikonfirmasi berdasarkan analisis semen pasca vasektomi.
- Pasien harus menghindari dari ejakulasi selama 1 minggu pasca vasektomi
- Vasektomi dapat gagal, walaupun jarang. Risiko kehamilan pasca vasektomi adalah 1/2000 untuk pria dengan hasil analisis sperma pasca vasektomi didapatkan hasil azoospermia atau *rare non-motile sperm* (RNMS)
- Risiko reanalisis vas deferens spontan pasca vasektomi adalah sebesar 0,03-1,2%²⁴

- Prosedur vasektomi ulang mungkin dibutuhkan pada $\leq 1\%$
- Salah satu penyebab kegagalan pada vasektomi adalah adanya duplikasi vas deferens yang tidak terdeteksi sebelumnya. Kondisi ini sering kali ditemukan sebagai temuan insidental pada saat prosedur pembedahan.²⁸
- Vasektomi dengan metode interposisi fascia dan kauterisasi adalah teknik yang paling efektif²⁹⁻³¹
- Angka komplikasi vasektomi rendah, karena operasinya adalah operasi elektif, namun tetap memiliki risiko komplikasi seperti hematoma, infeksi, dan nyeri skrotum kronik.
- Data-data yang ada menunjukkan bahwa vasektomi tidak berhubungan dengan efek samping jangka panjang yang serius
- Rekanalisasi vasektomi dan SSR dengan fertilisasi in vitro dapat dipertimbangkan bila ingin kembali fertil pasca vasektomi. Meski demikian, tindakan ini tidak selalu berhasil dan mungkin membutuhkan biaya yang banyak
- Terdapat alternatif metode kontrasepsi permanen dan tidak permanen selain vasektomi.

Mengingat vasektomi terkait dengan risiko efek samping serta adanya kemungkinan kegagalan, maka dokumentasi konseling dan *informed consent* tertulis sangat direkomendasikan²⁵

13.5.4.3 Prosedur Vasektomi

Prinsip utama vasektomi adalah pemotongan atau pengikatan vas deferens. Berbagai teknik dapat digunakan untuk melakukan vasektomi. Beberapa prinsip yang digunakan dalam prosedur vasektomi adalah sebagai berikut²⁴

1. Vasektomi dapat dilakukan pada pasien rawat jalan dengan metode anestesi berupa anestesi lokal. Meski demikian, anestesi umum mungkin diperlukan pada beberapa indikasi spesifik.
2. Vas deferens dapat dicapai melalui satu ataupun dua insisi
3. Teknik vasektomi tanpa pisau memiliki komplikasi segera yang sangat rendah

Pada saat vasektomi, pemberian sedasi IV dipertimbangkan jika pasien menolak menggunakan anestesi lokal atau dokter merasa adanya kebutuhan dengan sedasi IV.²⁴ Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa metode anestesi dengan infiltrasi lokal, *spinal cord block*, serta *mini needle anesthesia*

memiliki efektivitas dan keamanan yang baik pada saat penggunaannya untuk vasektomi tanpa pisau.²⁷ Di sisi lain, metode isolasi vas deferens sebaiknya menggunakan teknologi minimal invasif atau bahkan tanpa pisau.³² Untuk menghasilkan oklusi pada vas deferens, terdapat beberapa teknik yang dapat dilakukan yaitu^{29,30}

1. Eksisi vas deferens dan ligasi menggunakan benang atau klip
2. Inferposisi fascia untuk mencegah rekanalisasi
3. Kauterisasi pada lumen vas deferens

Hasil dari berbagai metode vasektomi sudah dilaporkan diketahui bahwa vasektomi dengan kauterisasi dan interposisi fascia merupakan teknik yang paling efektif untuk mencegah rekanalisasi dini.²⁹⁻³¹ Meski demikian, penggunaan kauter harus dilakukan dengan hati-hati. Hindari untuk melakukan *full-thickness cautery* atau ligasi vas pasca kauterisasi karena dapat menyebabkan nekrosis pada vas deferens.³⁴⁻³⁵ Selain itu, kauterisasi pada sebagian besar segmen vas deferens juga dapat mempersulit prosedur rekanalisasi vasektomi.³⁶

Di Indonesia, teknik VTP yang digunakan adalah mengikuti "*Dr. Li's three finger technique*" dengan menggunakan klem fiksasi "Li" dan klem pungsi "Li" untuk isolasi vas deferens dan menggunakan teknik oklusi berupa ligasi vas deferens, eksisi, serta interposisi fascia.²⁶ Dengan metode VTP tersebut serta metode anestesi infiltrasi lokal, didapatkan median durasi prosedur adalah 10 (7 – 90) menit tanpa ada komplikasi yang serius.²³ Meski demikian, metode dapat dipilih sesuai dengan ketersediaan alat dan pengalaman dari dokter. Hasil eksisi jaringan vas deferens pada vasektomi tidak memerlukan pemeriksaan histopatologi secara rutin.²⁴

13.5.4.4 Perawatan dan Evaluasi Pasca Vasektomi

Pasien disarankan untuk tidak bekerja sampai dengan 1 hari setelah operasi dan menghindari untuk berolahraga berat selama satu minggu. Tidak diperlukan konsultasi luka operasi secara rutin. Analisis semen dilakukan pada 3 bulan, dengan jarak antara 8-16 minggu, setelah vasektomi dan pasien sudah ejakulasi setidaknya sebanyak 20 kali selama periode tersebut dengan memakai kondom atau metode kontrasepsi efektif lainnya.^{24,25} Terdapat literatur yang menyarankan untuk pemeriksaan semen dilakukan dalam 16 minggu pasca 24 kali ejakulasi.³⁷ Di sisi lain, sebuah studi membandingkan pemeriksaan analisis semen pada bulan ke-3 dan bulan ke-6 pasca vasektomi menunjukkan *cost effectiveness* yang lebih baik pada analisis semen di bulan ke-6 untuk menilai keberhasilan vasektomi.³⁸

Pemeriksaan analisis semen pasca vasektomi (PVSA, *post vasectomy sperm analysis*) harus menggunakan ejakulat segar dan tidak di sentrifugasi karena proses sentrifugasi dapat mempengaruhi motilitas sperma. Spesimen diperiksa dalam 2 jam pasca ejakulasi.²⁵

Vasektomi dinyatakan berhasil dan pasien tidak perlu menggunakan alat kontrasepsi lainnya jika hasil pemeriksaan PVSA menunjukkan hasil azoospermia.¹⁹ Jika pada pemeriksaan PVSA 3 bulan pasca vasektomi ditemukan RNMS (<100.000 sperma non-motil/mL) maka kontrasepsi tambahan sudah tidak diperlukan namun juga tidak dapat menjamin sterilitas permanen sudah tercapai.³⁹ Pemeriksaan PVSA diulang dengan interval 6 minggu jika masih ditemukan sperma motil atau masih terdapat >100.000 spermatozoa non motil.²⁴

13.5.4.5 Komplikasi

Vasektomi tidak mengganggu fungsi spermatogenesis dan sel Leydig secara bermakna. Volume ejakulat juga tidak berubah secara bermakna. Potensi efek sistemik dari vasektomi, seperti atherosclerosis, belum dapat dibuktikan, dan tidak ada bukti yang menunjukkan adanya peningkatan risiko terjadinya penyakit sistemik setelah vasektomi. Peningkatan angka kanker prostat pada pria yang menjalani vasektomi juga belum terbukti.⁴⁰

Komplikasi lokal akut terkait vasektomi meliputi perdarahan dan hematoma pasca operasi (4-22%), infeksi (0,2-1,5%) biasanya ringan dan terbatas pada luka, nyeri skrotal skrotum (1-14%), rekanalisasi segera (0,2-5,3%) dan rekanalisasi lambat (0.03–1.2%). Kerusakan saluran epididimis sering terjadi dan berkaitan dengan terjadinya granuloma sperma dan obstruksi epididimis sekunder.⁴¹

13.5.4.6 Kegagalan Vasektomi

Jika teknik oklusi yang efektif diterapkan, risiko rekanalisasi spontan setelah vasektomi hanya terjadi pada kurang dari 1% pasien.²⁴ Namun sebelum menjalani operasi, pasien diberitahu bahwa rekanalisasi dapat terjadi meskipun sangat jarang terjadi.²⁴ Setelah 3 bulan vasektomi 80% pasien menunjukkan tidak adanya spermatozoa motil yang dapat ditemukan. Adanya spermatozoa motilitas persisten setelah 6 bulan adalah tanda dari kegagalan vasektomi, dan vasektomi perlu diulangi kembali.²⁴ Di sisi lain, apabila spermatozoa non motil >100.000/mL masih ditemukan pasca 6 bulan vasektomi, maka pemeriksaan PVSA serial dan penilaian

klinis harus dilakukan untuk menentukan apakah terjadi kegagalan vasektomi atau perlu dilakukan re-vasektomi ulang.²⁵

13.5.4.7 Rekanalisasi (Reversal) Vasektomi

Angka keberhasilan rekanalisasi vasektomi bervariasi (hingga 90%) bergantung pada rentang waktu antara vasektomi dan re-fertilisasi, tipe vasektomi, tipe rekanalisasi (vaso-vasostomi atau vaso-epididimostomi), dan apakah rekanalisasinya unilateral atau bilateral. Pada prosedur rekanalisasi vasektomi, teknik yang dianjurkan adalah teknik bedah mikro.⁴²

Vaso-vasostomi menghasilkan angka patensi hingga 90%. Semakin jauh rentang waktu antara vasektomi dengan rekanalisasinya, semakin rendah angka kehamilannya. Penelitian pada 1.469 pria yang menjalani rekanalisasi vasektomi secara bedah mikro, menunjukkan angka patensi dan kehamilan masing-masing sebesar 97% dan 76% untuk rentang waktu 3 tahun setelah vasektomi; 88% dan 53% untuk 3-8 tahun setelah vasektomi; 79% dan 44% untuk 9-14 tahun setelah vasektomi; dan 71% dan 30% untuk vasektomi di atas 15 tahun.⁴³

Jika terjadi obstruksi epididimis sekunder, vaso-epididimostomi perlu dilakukan untuk rekanalisasi vasektomi.²⁴ Terjadinya obstruksi epididimis pasca vasektomi meningkat sejalan dengan berjalannya waktu. Apabila rekanalisasi tidak memungkinkan, maka dapat dipertimbangkan tindakan SSR seperti PESA atau TESA yang kemudian digunakan untuk ICSI.²⁴ Perbandingan rekanalisasi vasektomi dengan SSR dan ICSI, menunjukkan bahwa rekanalisasi vasektomi *cost-effectiveness* yang lebih baik untuk mencapai kehamilan.^{44,45} Selain itu, rekanalisasi vasektomi merupakan pilihan utama bagi pasangan yang menginginkan konsepsi terjadi secara alami (*natural conception*).⁴⁶

13.6 Perkembangan Kontrasepsi Pria

Kebutuhan terhadap metode kontrasepsi pria yang lebih baik memicu beberapa penelitian dan pengembangan metode kontrasepsi pria hormonal maupun non-hormonal.

13.6.1 Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi pria yang tersedia saat ini seluruhnya mencegah sperma untuk dapat mencapai oosit. Penggunaan terapi hormonal menggunakan testosteron eksogen bertujuan untuk mengganggu proses spermatogenesis dengan cara mensupresi gonadotropin dalam menghasilkan LH dan FSH sehingga dapat menurunkan jumlah sperma. Konsentrasi sperma < 1 juta/ml berhubungan dengan

risiko kehamilan sebesar 1% per tahun.⁴⁷ Beberapa jenis kontrasepsi hormonal adalah sebagai berikut

1. Testosteron monoterapi

Sebagian besar uji klinis dengan testosteron mono terapi menggunakan testosteron enantat, testosteron undekanoat dan testosteron buciklat. Penggunaan androgen berkaitan dengan beberapa efek samping seperti peningkatan berat badan, penurunan libido, dan gangguan *mood*.¹⁵

2. Kombinasi testosteron dengan progesteron

Kombinasi testosteron dan progesteron sudah hampir diterima dalam penggunaan klinis sehari-hari. Mekanisme metode ini adalah menghambat sekresi gonadotropin dengan pemberian testosteron pengganti untuk mengurangi efek samping. Beberapa agen progesterone yang diteliti antara lain *cyproterone* asetat, levonogestrel, etonogestrol, desogestrel, noretisteron enantat. Hasil yang baik ditunjukkan dari penggunaan testosteron dan nestoron dapat menghambat spermatogenesis menjadi <1 juta/ml pada 88,5% pasien tanpa efek samping yang fatal.¹⁵

3. Testosteron Transdermal

Testosteron dalam bentuk gel yang dikombinasi dengan progestin (DMPA, depomedroksiprogesteron) memiliki tingkat penerimaan (*acceptability*) yang sangat baik oleh sebagian besar pria, namun karena efikasinya masih kurang baik sehingga membutuhkan penelitian lanjutan.^{13,15}

4. Androgen dan Analog GnRH

Uji klinis juga sudah mulai dilakukan dengan menggunakan analog GnRH untuk secara langsung menghambat pelepasan hormon GnRH dari hipotalamus dan menghambat metabolisme testosteron oleh 5-alfa reduktase. Meski demikian efektifitasnya masih rendah untuk menghambat spermatogenesis.⁴⁸

13.6.2 Perkembangan Kontrasepsi Lain

Metode kontrasepsi non-hormonal memiliki mekanisme untuk menghambat spermatogenesis dan mengganggu pergerakan serta maturasi sperma di epididimis. Saat ini, beberapa kontrasepsi non-hormonal masih dalam penelitian antara lain vaksin kontrasepsi antisperma serta gamendazole dan adjudin yang

merupakan turunan lonidamine dan memiliki agen anti-spermatogenik yang poten. Meski demikian, penelitian pada hewan menunjukkan efek samping berupa gangguan hepar serta atrofi muskular pada penggunaan adjudin.⁴⁹⁻⁵¹

Vitamin A dan asam retinoat juga diketahui diperlukan untuk menginisiasi spermatogenesis pada saat pubertas dan menjaga proses spermatogenesis pada dewasa. Penggunaan inhibitor asam retinoat, secara khusus antagonis reseptor asam retinoat, juga saat ini masih dalam penelitian untuk menghasilkan pengobatan yang selektif sehingga mengurangi kemungkinan efek samping.^{13,15}

Di Indonesia, salah satu kontrasepsi non-hormonal yang potensial adalah Gandarusa (dari tanaman *Justicia gendarussa*), yang sudah banyak digunakan Indonesia Timur sebagai obat kontrasepsi. Akar dan daun tanaman direbus di air kemudian dikonsumsi 2 kali per bulan untuk memberikan efek kontrasepsi. Saat ini Gandarusa juga sudah tersedia dalam bentuk tablet terstandar.⁵²

Gandarusa pada uji coba hewan tikus menunjukkan dapat mengganggu spermatogenesis. Salah satu mekanisme Gandarusa adalah mengganggu aktivitas enzim hyaluronidase sperma yang dibutuhkan untuk penetrasi sperma ke ovum. Meski demikian belum ada data mengenai efikasi gandarusa sebagai alat kontrasepsi pada manusia termasuk untuk reversibilitas dan efeknya terhadap libido.⁵²

Selain obat-obatan, ada beberapa metode vaso-oklusif yang juga sedang dalam uji klinis antara lain adalah RISUG (*Reversible Inhibition of Sperm under Guidance*) serta *intravasal plug*. RISUG menggunakan SMA (*styrene maleic anhydride*) untuk menghambat aliran sperma pada vas deferens. Efektifitas RISUG pada penelitian fase III pada 139 orang didapatkan 82.7% mencapai azoospermia pada 1 bulan pertama dan 17.3% pada 3-6 bulan.⁵³ Pemberian DMSO (*dimethyl sulfoksida*) pada percobaan hewan dapat mengembalikan patensi vas deferens pasca RISUG. Meski demikian, penelitian mengenai kemampuan rekanalisasi pasca RISUG belum pernah dilakukan pada manusia.¹⁰ Beberapa metode yang mirip dengan RISUG adalah *vasalgel* dan *intra-vasal plug*, namun dengan agen kimia yang berbeda.¹⁵

Penelitian mengenai metode vaso-oklusif yang pernah diteliti di Indonesia adalah injeksi intravasal in-vitro menggunakan *Medical Grade Silicone Rubber* (MSR). Silikon yang diinjeksi ke dalam vas deferens akan membentuk *plug* intravasal. Data uji klinis menunjukkan bahwa penggunaan MSR memiliki efikasi yang sama baik dengan VTP untuk mencapai azoospermia pada bulan ke-3 sampai 6 pasca prosedur.⁵⁴

13.7 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Vasektomi memenuhi kriteria terbaik sebagai kontribusi pria dalam kontrasepsi, dalam hal keberhasilan, keamanan dan efek samping. Kauterisasi dan interposisi fascia adalah teknik yang paling efektif namun juga memiliki risiko tertentu.	Kuat
Pasien yang menginginkan konsultasi mengenai vasektomi, diberikan informasi mengenai syarat sukarela, sehat, dan bahagia untuk akseptor vasektomi, metode pembedahan, risiko atau kegagalan, ireversibilitas, pentingnya kontrasepsi pasca prosedur sampai tercapai azoospermia dan resiko komplikasi.	Kuat
Untuk pasangan pasca vasektomi yang ingin hamil, MESA/PESA/TESE dengan ICSI adalah pilihan lini kedua pada kasus vasektomi, yaitu setelah kegagalan vaso-vasostomi atau bila menolak melakukan rekanalisasi vasektomi.	Lemah
Rekanalisasi vasektomi melalui bedah mikro adalah metode yang memiliki risiko rendah, efektif dari segi biaya dalam mengembalikan fertilitas, masih memberikan kemungkinan konsepsi terjadi secara alami.	Lemah

Daftar Pustaka

1. Bearak J, Popinchalk A, Alkema L, Sedgh G. Global, regional, and subregional trends in unintended pregnancy and its outcomes from 1990 to 2014: estimates from a Bayesian hierarchical model. *Lancet Glob Health*. 2018 Apr;6(4):e380–9.
2. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004.
3. Badan Pusat Statistik. Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) 2017. BPS:Jakarta;2017.
4. Badan Pusat Statistik. Survei Penduduk Antar Sensus (SUPAS) 2015. BPS:Jakarta;2015.
5. Bellizzi S, Mannava P, Nagai M, Sobel HL. Reasons for discontinuation of contraception among women with a current unintended pregnancy in 36 low and middle-income countries. *Contraception*. 2020 Jan;101(1):26–33
6. Duarsa GWK, Soebadi DM, Taher A, Purnomo BP. Panduan penanganan infertilitas pria. IAUI. 2015. Jakarta
7. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil Kesehatan Indonesia 2019. Kemenkes:Jakarta;2020.
8. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. Contraceptive use by method 2019 : data booklet. 2019
9. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2019.
10. Mathew V, Bantwal G. Male contraception. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012 Nov;16(6):910-7.
11. Heller CH, Clermont Y. Kinetics of Germinal Epithelium in Man. *Recent Prog Horm Res*. 1964;20:545-75. PMID: 14285045.
12. Roth MY, Page ST, Lin K, Anawalt BD, Matsumoto AM, Snyder CN, Marck BT, Bremner WJ, Amory JK. Dose-dependent increase in intratesticular testosterone by very low-dose human chorionic gonadotropin in normal men with experimental gonadotropin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Aug;95(8):3806-13.
13. Amory JK. Male contraception. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1303-1309.
14. United Nations. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. Contraceptive use by method 2019 : data booklet. 2019
15. Can the evolution of male contraception lead to a revolution? Review of the current state of knowledge. *Cent European J Urol*. 2018;71(1):108-113
16. Direktorat Keluarga Perempuan Anak Pemuda dan Olahraga. Kajian Background Study RPJMN 2020 – 2024 Bidang Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi. Jakarta. 2018
17. Steiner MJ, Dominik R, Rountree RW, Nanda K, Dorflinger LJ. Contraceptive effectiveness of a polyurethane condom and a latex condom: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101(3):539-47.

18. D'Anna LH, Korosteleva O, Warner L, Douglas J, Paul S, Metcalf C, McIlvaine E, Malotte CK; RESPECT-2 Study Group. Factors associated with condom use problems during vaginal sex with main and non-main partners. *Sex Transm Dis.* 2012 Sep;39(9):687-93
19. Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect.* 1999 Mar-Apr;31(2):56-63. PMID: 10224543.
20. Crosby R, Yarber WL, Sanders SA, Graham CA. Condom discomfort and associated problems with their use among university students. *J Am Coll Health.* 2005 Nov-Dec;54(3):143-7. doi: 10.3200/JACH.54.3.143-148. PMID: 16335313.
21. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) & Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP) INFO Project; 2007
22. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000 May;73(5):923-36
23. Rahman F, Birowo P, Taher A and Rasyid N. Characteristics of no-scalpel vasectomy patients in Jakarta, Indonesia. *F1000Research* 2017, 6:2086
24. Gert R. Dohle, Thorsten Diemer, Zsolt Kopa, Csilla Krausz, Aleksander Giwercman, Andreas Jungwirth. *European Association of Urology Guidelines on Vasectomy.* *European Urology* 2102; 61:159-163
25. American Urological Association. Vasectomy: AUA guideline. *J Urol.* 2012 Dec;188(6 Suppl):2482-91. doi:
26. PKMI: Panduan pelayanan vasktomasi tanpa pisau untuk pelaksana pelayanan. 3rd ed. Rasyid N, editor. Jakarta: Perkumpulan Kontrasepsi Mantap Indonesia (PKMI). 2013
27. Holden CA, McLachlan RI, Cumming R, et al. Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: Men in Australia, Telephone Survey (MATeS). *Hum Reprod* 2005 Dec; 20(12):3429-34
28. Lee JN, Kim BS, Kim HT, Chung SK. A Case of Duplicated Vas Deferens Found Incidentally during Varicocelectomy. *World J Mens Health.* 2013 Dec;31(3):268-71.
29. Barone MA. Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol.* 2004. 4: 10.
30. Nirapathpongpor A. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. *Lancet.* 1990. 335: 894.
31. Sokal Dal. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial [ISRCTN77781689]. *BMC Med.* 2004. 2: 6
32. Rakhman F, Birowo P, Rasyid N. Current Anesthesia Methods for No-Scalpel Vasectomy: A Systematic Review. *J Indon Med Assoc.* Volum: 69, Nomor: 4, April 2019

33. Holman CD, Wisniewski ZS, Semmens JB, Rouse IL, Bass AJ. Population-based outcomes after 28,246 in-hospital vasectomies and 1,902 vasovasostomies in western Australia. *BJU Int.* 2000;86:1043
34. Ramasamy R, Schlegel PN. Vasectomy and vasectomy reversal: An update. *Indian J Urol.* 2011 Jan;27(1):92-7.
35. Sokal D, Irsula B, Chen-Mok M, Labrecque M, et al. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. *BMC Urol.* 2004 Oct 27;4(1):12.
36. Patel AP, Smith RP. Vasectomy reversal: a clinical update. *Asian J Androl.* 2016 May-Jun;18(3):365-71.
37. Cock P, McLaughlin E. British Andrology Society guidelines for the assessment of post vasectomy semen samples. *J Clin Pathol.* 2002 Nov;55(11):812-6.
38. Smith AG, Crooks J, Singh NP, Scott R, et al. Is the timing of post-vasectomy seminal analysis important? *Br J Urol.* 1998 Mar;81(3):458-60.
39. Philip T, Guillebaud J, Budd D. Late failure of vasectomy after two documented analyses showing azoospermic semen. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1984;289:77
40. Bernal-Delgado E, Latour-Perez J, Pradas-Arnal F, et al. The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 1998 Aug;70(2):191-200
41. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int* 1999 Feb;83:280-2
42. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. *Urol Int.* 2003;70(2):101-7
43. Oker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, et al. Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group. *J Urol* 1991 Mar;145(3):505-11.
44. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997 Jan;67(1):133-41.
45. Heidenreich A, Altmann P, Engelmann UH. Microsurgical vasovasostomy versus microsurgical epididymal sperm aspiration/testicular extraction of sperm combined with intracytoplasmic sperm injection. A cost-benefit analysis. *Eur Urol* 2000 May;37(5):609-14.
46. Lorenzini MS, Lorenzini F, Bezerra CA. Vasectomy re-reversal: effectiveness and parameters associated with its success. *Int Braz J Urol.* 2021 May-Jun;47(3):544-548.
47. World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility. Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil Steril.* 1996;65:821–829
48. Bagatell CJ, Matsumoto AM, Christensen RB, Rivier JE, Bremner WJ. Comparison of a gonadotropin releasing-hormone antagonist plus testosterone (T) versus T alone as potential male contraceptive regimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:427–432

49. Cheng CY, Mruk DD, Silvestrini B, et al. AF-2364 [1-(2,4-dichlorobenzyl)-1H-indazole-3-carbohydrazide] is a potential male contraceptive: a review of recent data. *Contraception*. 2005;72:251–261.
50. Cheng CY, Silvestrini B, Grima J, et al. Two new male contraceptives exert their effects by depleting germ cells prematurely from the testis. *Biol Reprod*. 2001;65:449–461.
51. Naz RK. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? *Am J Reprod Immunol*. 2011 Jul;66(1):5-12.
52. Gunardi Er, Handoko Y. Male Contraceptives. *IntechOpen*. 2017;12:304-5
53. Sharma RS, Mathur AK, Singh R, Das HC, et al. Safety & efficacy of an intravasal, one-time injectable & non-hormonal male contraceptive (RISUG): A clinical experience. *Indian J Med Res*. 2019 Jul;150(1):81–6.
54. Soebadi DM, Gardjito W, Mensink HJ. Intravasal injection of formed-in-place medical grade silicone rubber for vas occlusion. *Int J Androl*. 1995 Jun;18 Suppl 1:45-52

BAB XIV

KRIOPRESERVASI SEMEN

Bambang S Noegroho, Ricky Adriansjah, Etriyel Myh

14.1 Definisi

Kriopreservasi adalah penyimpanan bahan biologis pada suhu di bawah nol (misalnya -80 atau -196°C (titik didih nitrogen cair), di mana proses biokimia metabolisme sel melambat atau terputus. Di -196°C, reaksi biokimia yang menyebabkan kematian sel dihentikan.

14.2 Indikasi untuk Penyimpanan

Penyimpanan sperma tersedia di banyak klinik, untuk indikasi berikut:

1. Sebelum berpotensi sterilisasi kemoterapi atau radioterapi untuk kanker atau untuk penyakit non-keganasan.¹
2. Sebelum operasi yang mungkin mengganggu kesuburan (misalnya leher kandung kemih pada seorang pria muda atau pengangkatan testis pada pria dengan keganasan testis, atau sebelum vasektomi atau pada operasi transgender).
3. Untuk pria dengan penurunan progresif pada kualitas semen sebagai akibat dari penyakit yang terkait dengan risiko azoospermia di kemudian hari (yaitu makro-adenoma hipofisis, kranio-faringioma, *empty sella syndrome*, nefropati kronis, diabetes mellitus yang tidak terkontrol, multipel sklerosis).
4. Untuk pria dengan paraplegia ketika sperma telah diperoleh oleh elektro-ejakulasi atau diperoleh lewat stimulasi getar pada penis.
5. Untuk pria dengan anejakulasi psikogenik, setelah sperma telah diperoleh baik oleh elektro-ejakulasi maupun prosedur pengambilan sperma lain.
6. Setelah pengobatan gonadotropin yang menginduksi spermatogenesis pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropin.
7. Untuk pria dengan NOA, kemungkinan menemukan sperma menggunakan micro- TESE adalah sekitar 50%; kriopreservasi dapat digunakan untuk pengumpulan sperma terpisah dari TESE, sehingga menghindari pengambilan prosedur sperma berulang.
8. Dalam setiap situasi di mana sperma telah diperoleh dengan prosedur pengambilan sperma (misalnya setelah gagal pemulihan vasektomi, atau dalam beberapa kasus obstruksi epididimis yang tidak dapat dioperasi).
9. Oligozoospermia berat atau pada kondisi dimana ditemukan sperma yang

motil yang bersifat intermiten atau pasien dengan sindrom Klinefelter (yang sudah pubertas) ketika semen dapat terkumpul.

10. Pada pasien yang mendapat pengobatan dengan hasil terapi yang mungkin hasil pengobatannya tidak permanen seperti operasi obstruksi genitalia atau pengobatan gonadotropin pada kasus *hypothalamic-pituitary hypogonadism*.

14.3 Tindakan Pencegahan dan Teknik

14.3.1 Pembekuan dan Pencairan Proses

Teknik kriopreservasi yang sedang digunakan belum optimal karena masih terjadi kerusakan pada sel selama kriopreservasi dan penyimpanan untuk waktu yang lama. Sebagian besar kerusakan terjadi selama pembekuan dan pencairan. Penyebab utama kerusakan selama pembekuan adalah pembentukan kristal es dan dehidrasi sel yang mengganggu dinding sel dan organel intraseluler. Morfologi sperma, motilitas dan vitalitas, menurun secara signifikan setelah pencairan, dan kriopreservasi meningkatkan kerusakan DNA sperma.²⁻⁵ Kerusakan lebih lanjut dapat disebabkan oleh kontaminasi sampel dengan mikro-organisme dan tingkat radikal superoksida yang tinggi.⁶⁻⁷ Untuk mengurangi pembentukan kristal es, larutan kriopreservasi ditambahkan sebelum titik beku. Berbagai larutan kriopreservasi tersedia secara komersial, yang sebagian besar mengandung proporsi yang bervariasi dari gliserol dan albumin. Setelah membeku, jaringan direndam dalam nitrogen cair.

Beberapa teknik telah dikembangkan untuk mencoba mengurangi kerusakan yang disebabkan oleh pembekuan dan pencairan:

- Metode cepat: sampel dipertahankan pada fase uap selama 10 menit sebelum dicampurkan ke dalam cairan nitrogen.⁸⁻⁹
- Metode lambat: sampel secara bertahap didinginkan dalam fase uap selama kurang lebih 40 menit.¹⁰ Sebuah mesin pembekuan otomatis yang dapat diprogram, yang diatur sebelumnya untuk mendinginkan dengan kecepatan 1-10 °C/menit, dapat digunakan.

Metode yang tersedia tergantung pada sumber daya dari laboratorium. Apapun teknik pembekuan yang digunakan, harus diuji menggunakan sperma donor dan pemeriksaan pasca mencair, dan secara teratur harus menjalani sebuah program kontrol kualitas. Kemungkinan kelangsungan hidup sperma menurun dengan meningkatnya waktu penyimpanan dan pembekuan serta

pencairan yang berulang. Waktu penyimpanan maksimum yang layak untuk sperma manusia tidak diketahui.

14.3.2 Kriopreservasi Pada Sperma dengan Jumlah Sedikit

Kriopreservasi standar dalam pipet khusus adalah cara efisien untuk menyimpan sejumlah besar sperma (misalnya untuk program donor inseminasi). Namun, dalam mikro-TESE, mungkin diperoleh sperma sangat sedikit, dan pilihannya adalah membekukan jaringan testis dan menemukan sperma setelah pencairan jaringan, atau membekukan sperma dengan jumlah yang sangat kecil. Jika sperma membeku dalam pipet khusus, sangat sulit untuk menemukan sperma setelah pencairan. Sebaliknya, sperma harus dibekukan dalam bentuk pelet atau dalam wadah.^{11,12}

14.3.3 Pengujian Untuk Infeksi dan Mencegah Kontaminasi Silang

Penyimpanan sperma dalam sedotan khusus digunakan secara luas. Sejumlah besar sedotan disimpan dalam tabung, dan sedotan tersebut diletakkan di dalam kolam nitrogen cair. Kontaminasi mikroba kontaminasi dari kolam nitrogen cair, menghasilkan kontaminasi di seluruh sedotan bagian luar¹³. Pengamanan yang paling banyak digunakan adalah penerimaan sampel dari pasien yang telah teruji bebas infeksi dan ditetapkan aman. Donor sampel harus diuji untuk infeksi virus (hepatitis B dan C, *human immunodeficiency virus* (HIV)) dan penyakit menular seksual (*C. trachomatis*, gonore, sifilis), termasuk kelainan genetik. Sampai hasil tes diketahui, sampel harus disimpan dalam sebuah wadah karantina individu. Beberapa laboratorium menggunakan pengamanan tambahan dengan pembungkusan ganda sedotan sebelum titik beku, meskipun hal ini lebih mahal dan dapat mengganggu proses pembekuan, sehingga mengurangi kualitas sampel selama pencairan. Beberapa pusat melakukan pengujian terhadap sitomegalovirus (CMV) dan menyimpan sampel CMV-negatif dan positif secara terpisah. Masalah etika yang cukup besar meliputi penyimpanan sampel sebelum kemoterapi kanker untuk sampel dengan hepatitis virus atau HIV-positif. Hanya sedikit klinik yang memiliki fasilitas penyimpanan terpisah untuk sampel dengan HIV-positif. Namun, keberhasilan terapi antiretroviral cukup meningkatkan jumlah penyimpanan sampel dengan HIV-positif. Ada juga kekhawatiran tentang penularan HIV kepada bayi yang dikandung dengan menggunakan sperma HIV positif, karena kegagalan tekni *sperm-washing* yang terjadi sekitar 5%.

14.3.4 Kegagalan Dalam Tindakan Pencegahan Untuk Mencegah Hilangnya Bahan Yang Disimpan

Setiap laboratorium yang melakukan penyimpanan jangka panjang terhadap bahan biologis manusia, harus memiliki prosedur yang baik terhadap kemungkinan hilangnya bahan yang disebabkan oleh kegagalan pada wadah penyimpanan. Hal ini sangat penting untuk penyimpanan sperma sebelum proses sterilisasi kemoterapi kanker, karena pasien tidak dapat memperoleh sperma lebih lanjut.

14.4 Orphan Samples

Pada keganasan dan beberapa situasi lain, mungkin dibutuhkan waktu beberapa tahun sebelum sampel yang disimpan diperlukan. Tak pelak lagi, selama itu, pemilik sampel mungkin saja menghilang atau meninggal, meninggalkan *orphan sample*, yang pemiliknya tidak dapat lagi dihubungi. Tugas laboratorium dan kepemilikan atas sampel ini dapat menciptakan masalah besar. Sampai saat ini tenggang waktu terkait *orphan sample* belum ada keseragaman.

14.5 Aspek Biologis

Kriopreservasi menginduksi penurunan kualitas mani. Setelah sampel dicairkan, motilitas¹⁴ dan morfologi sperma memburuk^{15,16}, termasuk kerusakan akrosom mitokondria dan ekor sperma.⁵ Pembekuan sperma menurunkan motilitas sebesar 31% dan aktivitas mitokondria sebesar 36%, dan menyebabkan gangguan morfologi di 37% dari seluruh sperma.⁸ Motilitas sperma berkorelasi erat dengan kapasitas IVF dari sampel yang dicairkan. Selanjutnya perbaikan dapat dicapai dengan memilih sub-populasi sperma dengan motilitas terbaik dan integritas DNA, dan membekukan sperma ini pada plasma seminal.¹¹

14.6 Kesimpulan

- Tujuan kriopreservasi sperma adalah untuk memungkinkan prosedur ART di masa depan.
- Teknik kriopreservasi sampai saat ini masih dalam pengembangan.

14.7 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Kriopreservasi semen ditawarkan kepada semua kandidat pasien yang akan menjalani kemoterapi, radiasi atau intervensi bedah yang mungkin mengganggu spermatogenesis atau menyebabkan gangguan ejakulasi.	Kuat
Jika didapatkan indikasi biopsi testis, kriopreservasi sperma sangat dianjurkan.	Kuat
Jika kriopreservasi tidak tersedia secara lokal, pasien disarankan tentang kemungkinan untuk mengunjungi, atau merujuk ke unit kriopreservasi terdekat sebelum memulai terapi.	Kuat
Tindakan pencegahan dilakukan untuk mencegah penularan virus, penyakit menular seksual atau infeksi lainnya oleh bahan <i>cryostored</i> untuk mencegah kontaminasi dari sampel yang disimpan. Tindakan pencegahan ini meliputi pengujian pasien dan penggunaan rapid test dan karantina sampel sampai hasil tes diketahui. Sampel dari pria penderita hepatitis atau HIV tidak disimpan dalam wadah yang sama dengan sampel dari pria yang telah diuji dan bebas dari infeksi.	Kuat

Daftar Pustaka

1. Saito K, Suzuki K, Iwasaki A, et al. Sperm cryopreservation before cancer chemotherapy helps in the emotional battle against cancer. *Cancer*. 2005 Aug;104(3):521-4.
2. Askari HA, Check JH, Peymer N, et al. Effect of natural antioxidants tocopherol and ascorbic acids in maintenance of sperm activity during freeze-thaw process. *Arch Androl*. 1994 Jul-Aug;33(1):11-5
3. Chohan KR, Griffin JT, Carrell DT. Evaluation of chromatin integrity in human sperm using acridine orange staining with different fixatives and after cryopreservation. *Andrologia*. 2004 Oct;36(5):321-6.
4. Desrosiers P, Legare C, Leclerc P, et al. Membranous and structural damage that occur during cryopreservation of human sperm may be time-related events. *Fertil Steril*. 2006 Jun;85(6):1744-52.
5. Donnelly ET, McClure N, Lewis SE. Cryopreservation of human semen and prepared sperm: effects on motility parameters and DNA integrity. *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):892-900.
6. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int*. 2005 Mar;95(4):503-7.
7. Smith KD, Steinberger E. Survival of spermatozoa in a human sperm bank. Effects of long-term storage in liquid nitrogen. *J Am Med Assoc*. 1973 Feb 12;223(7):774-7.
8. Grischenko VI, Dunaevskaya AV, Babenko VI. Cryopreservation of human sperm using rapid cooling rates. *Cryo Letters* ,2003 Mar-Apr;24(2):67-76.
9. Sherman JK, Bunge RG. Observations on preservation of human spermatozoa at low temperatures. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1953 Apr;82(4):686-8.
10. Sawada Y, Ackerman D, Behrman SJ. Motility and respiration of human spermatozoa after cooling to various low temperatures. *Fertil Steril*, 1967 Apr;18(6):775-81.
11. Bahadur G, Ling KL, Hart R, et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3157-61.
12. Hallak J, Hendin BN, Thomas AJ Jr, et al. Investigation of fertilizing capacity of cryopreserved spermatozoa from patients with cancer. *J Urol*. 1998 Apr;159:1217- 20.
13. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross- contamination? *Hum Reprod*. 1999 Dec;14(12):2941-3.
14. O'Connell M, McClure N, Lewis SE. The effects of cryopreservation on sperm morphology, motility and mitochondrial function. *Hum Reprod*, 2002 Mar;17(3):704- 9.
15. Watson PF. Recent developments and concepts in the cryopreservation of spermatozoa and the assessment of their post-thawing function. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(4):871-91.
16. Woolley DM, Richardson DW. Ultrastructural injury to human spermatozoa after freezing and thawing. *J Reprod Fertil*. 1978 Jul;53(2):389-94.

17. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. 2021



ISBN 978-623-95636-6-0



IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA