

Edisi ke-4 | 2025

Panduan Penanganan Infertilitas Pria

Editor

Dr. dr. Widi Atmoko SpU(K), FECSM, FACS

Dr. dr. GWK Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS

Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia (IAUI)
InaUA Section of Andrological Urology (InaSAU)



PANDUAN PENANGANAN INFERTILITAS PRIA

Tim Editor

Widi Atmoko
Gede Wirya Kusuma Duarsa

Tim Penyusun

Afdal
Akmal Taher
Amrizal Umran
Bambang S Noegroho
Bob Bachsinar
Dahril Ismail Abdullah
Didit Pramudhito
Dimas Sindhu Wibisono
Doddy M Soebadi
Doddy Widyawan Hami Seno
Dyandra Parikesit
Fikri Rizaldi
M Ayodhia Soebadi
Medianto
Nur Rasyid
Ponco Birowo
Ricky Adriansjah
Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro
Syah Mirsya Warli
Syarif



PENERBIT IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA (IAUI)
2025

Panduan Penanganan Infertilitas Pria

Edisi keempat, 2025

Penulis

Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia (IAUI)
Seksi Urologi-Andrologi IAUI / *InaUA Section of Andrological Urology* (InaSAU)

ISBN

978-623-88648-5-0 (PDF)

Editor

Dr. dr. Widi Atmoko, SpU(K), FECSM, FACS
Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS

Tata Letak dan Desain Sampul

dr. Missy Savira

Penerbit

Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia

Redaksi dan Distributor

Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia (IAUI)
The Mansion at Dukuh 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

Tim Editor

Dr. dr. Widi Atmoko, SpU(K), FECSM, FACS

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, MARS, SpU(K), FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RSUP Prof. dr. IGNG Ngoerah, Denpasar, Bali

Tim Penyusun

Prof. Dr. dr. Akmal Taher, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Doddy M. Soebadi, SpB, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Prof. Dr. dr. Nur Rasyid, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Ponco Birowo, SpU(K), PhD

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Syah Mirsyah Warli, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah, FK USU-RSUP H. Adam Malik, Medan

Dr. dr. Afdal, SpU(K)

Staf Pengajar, SMF Urologi/Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, RSUD Arifin Achmad, Pekanbaru

dr. Amrizal Umran, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, KSM Bedah, RSUP Fatmawati, Jakarta

Dr. dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjajaran, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. Bob Bachsinar SpU

Staf Medik, Klinik Bayi Tabung Halim Fertility Center, RSIA Stella Maris, Medan

Dr. dr. Dahril Ismail Abdullah, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala,
RSU Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh

Dr. dr. Didit Pramudhito, SpU(K)

Staf Pengajar, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Divisi Urologi, KSM Bedah, RSUP Dr.
Mohammad Hoesin, Palembang

dr. Dimas Sindhu Wibisono, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro, RS Nasional Diponegoro, Semarang

dr. Doddy W. Hami Seno, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, RSUP Persahabatan, Jakarta

dr. Dyandra Parikesit, BMedSc, SpU, FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RS Universitas Indonesia, Depok

dr. Fikri Rizaldi, SpU(K)

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

dr. Medianto, SpU

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,
RSUD Syaiful Anwar, Malang

dr. M. Ayodhia Soebadi, SpU(K), PhD

Staf Pengajar, Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga,
RSUD Univ. Airlangga, Surabaya

dr. Ricky Adriansjah, SpU(K), FICS

Staf Pengajar, Departemen Urologi Fakultas Kedokteran,
Universitas Padjajaran, RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung

dr. Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, SpU(K)

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Kesehatan
Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gajah Mada, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. dr. Syarif, SpU(K), MHPE

Staf Pengajar, Divisi Urologi, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hassanudin,
RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

Asisten Tim Penyusun

dr. Missy Savira

dr. Farras Cahyo Bawono Setiawan

dr. William Kristofer Gilbert Prionggo

dr. Kevin Yuwono

KATA SAMBUTAN KETUA PP IAUI

Puji syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas rahmat dan karunia-Nya, Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) dapat kembali menerbitkan Buku Panduan Penanganan Infertilitas Edisi ke-4 Tahun 2025.

Panduan ini disusun sebagai acuan ilmiah dan praktis bagi para ahli urologi, dokter spesialis lain yang terkait, dokter umum, serta tenaga kesehatan dalam memberikan pelayanan komprehensif kepada pasien dengan masalah infertilitas. Dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran yang begitu pesat, edisi terbaru ini memuat pembaruan penting baik dalam aspek diagnostik, tata laksana medis, maupun intervensi bedah, serta memperhatikan konteks praktik di Indonesia.

Kami berharap buku panduan ini tidak hanya menjadi rujukan klinis, tetapi juga menjadi sarana edukasi dan peningkatan mutu pelayanan kesehatan reproduksi, khususnya di bidang urologi. Dengan adanya panduan ini, diharapkan para dokter dapat memberikan penanganan yang lebih tepat, berbasis bukti, dan sesuai dengan kebutuhan pasien.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami sampaikan kepada tim penyusun, para kontributor, serta seluruh pihak yang telah mencurahkan waktu, tenaga, dan keahlian untuk menghadirkan panduan ini. Semoga kerja sama yang baik ini terus berlanjut dalam upaya kita meningkatkan kualitas layanan urologi di Indonesia.

Akhir kata, semoga Panduan Penanganan Infertilitas Edisi ke-4 Tahun 2025 ini bermanfaat luas dan menjadi pedoman yang aplikatif bagi seluruh tenaga medis dalam memberikan pelayanan terbaik kepada masyarakat.

Jakarta, 10 Oktober 2025

Dr. dr. Ferry Safriadi, SpU(K), FICS
Ketua Pengurus Pusat
Ikatan Ahli Urologi Indonesia

KATA PENGANTAR KETUA TIM PENYUSUN

Dengan mengucapkan syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas limpahan rahmat-Nya, kami dengan bangga mempersembahkan Panduan Penanganan Infertilitas Pria Edisi keempat, tahun 2025. Buku ini merupakan revisi dari edisi sebelumnya yang diterbitkan pada tahun 2022.

Secara khusus, kami menyampaikan terima kasih kepada PIB PERFITRI yang telah berkontribusi dalam menyediakan data teknologi reproduksi berbantu (TRB) di Indonesia. Dukungan tersebut sangat berarti dalam memperkaya isi dan memperkuat dasar ilmiah panduan ini.

Data global terbaru menunjukkan peningkatan prevalensi infertilitas pada individu usia 15–49 tahun secara konsisten dari tahun 1990 hingga 2021, dan tren ini diperkirakan terus meningkat hingga 2040. Pada tahun 2021, sekitar 55 juta pria dan 110 juta wanita di seluruh dunia mengalami infertilitas, dengan angka kejadian sebesar 1,8% pada pria dan 3,7% pada wanita. Kenaikan prevalensi paling signifikan pada pria terjadi di wilayah dengan indeks pembangunan sosial ekonomi rendah-menengah. Data menunjukkan bahwa infertilitas pria akan meningkat lebih cepat daripada infertilitas wanita dalam beberapa dekade mendatang.

Dengan kondisi tersebut, dokter spesialis urologi menjadi sangat penting dalam penanganan infertilitas pria. Evaluasi pria infertil sebaiknya dilakukan sebelum memulai teknologi reproduksi berbantu untuk menyingkirkan kondisi patologis dan menentukan pendekatan yang paling aman, efektif, dan efisien. Bila terapi awal gagal atau ditemukan abnormalitas pada pihak pria, penanganan secara komprehensif sangat diperlukan terutama untuk kondisi yang dapat ditangani, seperti varikokel. Selain meningkatkan peluang keberhasilan konsepsi, optimalisasi kesehatan reproduksi pria juga berdampak positif bagi kesehatan keturunan.

Panduan ini disusun sebagai referensi ilmiah dan praktis bagi dokter spesialis urologi serta tenaga medis lainnya yang terlibat dalam layanan infertilitas pria di Indonesia. Meski demikian, perlu diingat bahwa seluruh keputusan klinis harus diselaraskan dengan kemampuan dan kondisi baik pasien maupun fasilitas kesehatan masing-masing.

Jakarta, 25 September 2025

Dr. dr. Widi Atmoko SpU(K), FECSM, FACS
Ketua Tim Penyusun

DAFTAR ISI

Hak Ciptai

Daftar Kontributorii

Kata Sambutan Ketua PP IAUIiv

Kata Pengantar Ketua Tim Penyusunv

Daftar Isivi

Daftar Singkatanvii

Bab I. Pendahuluanvii

Bab II. Pemeriksaan Diagnostik8

Bab III. Kriptorkismus (Undensensus Testis)37

Bab IV. Keganasan Sel Germinal dan Mikrokalsifikasi Testikular52

Bab V. Varikokel60

Bab VI. Infeksi Kelenjar Aksesoris Pria76

Bab VII. Infertilitas Pria Idiopatik90

Bab X. Azoospermia Non-Obstruktif149

Bab XI. Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB)169

Bab XII. Gangguan Ejakulasi181

Bab XIII. Kontrasepsi Pria205

Bab XIV. Kriopreservasi Semen223

DAFTAR SINGKATAN

- ABP : *Acute Bacterial Prostatitis*
- AGREE : *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
- AI : *Aromatase Inhibitor*
- AIH : *Homologous Artificial Insemination*
- AIS : *Androgen Insensitivity Syndrome*
- AMH : *Anti-Mullerian Hormone*
- APA : *American Psychiatric Association*
- AR : *Androgen Receptor*
- ART : *Assisted Reproductive Technology*
- ASA : *Antibodi Antisperma*
- ASIH : *Anabolic Steroid-Induced Hypogonadism*
- ASRM : *American Society for Reproductive Medicine*
- AUA : *American Urological Association*
- AZF : *Azoospermia Factor*
- BBLR : *Berat Badan Lahir Rendah*
- BPH : *Benign Prostate Hyperplasia*
- CAIS : *Complete Androgen Insensitivity Syndrome*
- CASA : *Computer-assisted Sperm Analysis*
- CAVD : *Congenital Absence of the Vas Deferens*
- CBAVD : *Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens*
- CBP : *Chronic Bacterial Prostatitis*
- CDC : *Centers for Disease Control and Prevention*
- CF : *Cystic Fibrosis*
- CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
- CFU : *Colony Forming Unit*
- CGRP : *Calcitonin Gene-related Peptide*
- CHH : *Congenital Hypogonadotrophic Hypogonadism*
- CIS : *Carcinoma in situ*
- CMV : *Cytomegalovirus*
- COMET : *the alkaline comet test*
- CPAP : *Continuous Positive Airway Pressure*
- CPPS : *Chronic Pelvic Pain Syndrome*
- CPSI : *Chronic Prostatitis Symptoms Index*
- CT : *Computed Tomography*
- cTESE : *Conventional Testicular Sperm Extraction*
- CUAVD : *Congenital Unilateral Absence of Vas Deferens*
- CVD : *Cardiovascular Diseases*
- DE : *Disfungsi Ereksi*
- DFI : *DNA Fragmentation Index*
- DGC : *Density Gradient Centrifugation*
- DMPA : *Depo Medroksiprogesteron Asetat*
- DMSO : *Dimethyl Sulfoxide*

- DNA : *Deoxyribonucleic Acid*
- DR : *Delivery Rate*
- DRE : *Digital Rectal Examination*
- DSD : *Disorder of Sex Development*
- EAA : *European Academy of Andrology*
- EAU : *European Association of Urology*
- EDO : *Ejaculatory Duct Obstruction*
- ELF : *Extremely Low Frequency*
- EMA : *European Medicines Agency*
- EMAS : *European Male Aging Study*
- EMF : *Electromagnetic Field*
- EPS : *Expressed Prostatic Secretion*
- ET : *Embryo Transfer*
- EV : *epididimovasovasostomi*
- FET : *Frozen Embryo Transfer*
- FISH : *Fluorescent In Situ Hybridisation*
- FNA : *Fine Needle Aspiration*
- FSH : *Follicle-Stimulating Hormone*
- fT : *Free Testosterone*
- GAF : *Global Andrology Forum*
- GCNIS : *Germ Cell Neoplasia In Situ*
- GCT : *Germ Cell Tumor*
- GIFT : *Gamete Intrafallopian Transfer*
- GLIA : *Guideline Implementability Appraisal*
- GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone*
- GR : *Grade of recommendation*
- HA : *Hyaluronic Acid*
- hCG : *Human Chorionic Gonadotropin*
- HDL : *High-density Lipoprotein*
- HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
- HOX : *Homeobox Genes*
- HPG : *Hipotalamus-Hipofisis-Gonad*
- HPV : *Human Papillomavirus*
- IAUI : *Ikatan Ahli Urologi Indonesia*
- ICSI : *Intracytoplasmic Sperm Injection*
- ICU : *Intensive Care Unit*
- IELT : *Intravaginal Ejaculation Latency Time*
- IHH : *Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism*
- IL : *Interleukin*
- IMC : *Inseminating Motile Count*
- IMI : *Idiopathic Male Infertility*
- IMSI : *Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection*
- IMT : *Indeks Massa Tubuh*
- InSAU : *InaUA Section of Andrological Urology*

- INSL3 : *Insulin-Like 3*
- IPSS : *International Prostate Symptom Score*
- ITGCN : *Intratubular Germ Cell Neoplasm*
- ITT : *Intratesticular Testosterone*
- IUI : *Intrauterine Insemination*
- IVF : *In Vitro Fertilization*
- LDL : *Low-density Lipoprotein*
- LE : *Level of Evidence*
- LH : *Luteinizing Hormone*
- LOH : *Late-Onset Hypogonadism*
- LUTS : *Lower Urinary Tract Symptoms*
- MACE : *Major Adverse Cardiovascular Event*
- MACS : *Magnetic-Activated Cell Sorting*
- MAGI : *Male Accessory Glands Infection*
- MAR : *Mixed Antiglobulin Reaction*
- MDA : *Malondialdehyde*
- MESA : *Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*
- MET : *Metabolic Equivalent of Task*
- MetS : *Metabolic Syndrome*
- MMAS : *Massachusetts Male Aging Study*
- MOXI : *Males, Antioxidant, and Infertility*
- MPR : *Multiple Pregnancy Rate*
- MRI : *Magnetic Resonance Imaging*
- MSOME : *Motile Sperm Organelle Morphology Examination*
- MSR : *Medical Grade Silicone Rubber*
- mTESE : *Microdissection Testicular Sperm Extraction*
- NA : *Not available*
- NIDDK : *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*
- NIH : *National Institutes of Health*
- NOA : *Non-Obstructive Azoospermia*
- NP : *Non-progressive*
- OA : *Obstructive Azoospermia*
- OAT : *Oligo-Asthenozoospermia*
- OPU : *Ovum Pick-Up*
- OR : *Odds Ratio*
- PCa : *Prostate Cancer*
- PCR : *Polymerase Chain Reaction*
- PDE5 : *Phosphodiesterase Type 5*
- PDE5i : *Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors*
- PE : *Premature Ejaculation*
- PEDT : *Premature Ejaculation Diagnostic Tool*
- PESA : *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration*
- PGD : *Preimplantation Genetic Diagnosis*
- PGS : *Preimplantation genetic screening*

- PCSI : *Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection*
- PLAP : *Placental-like Alkaline Phosphatase*
- PMDS : *Persistent Mullerian Duct Syndrome*
- PR : *Pregnancy Rate*
- PROMs : *Patient-Reported Outcome Measures*
- PSA : *Prostate-Specific Antigen*
- PSVA : *Post Vasectomy Sperm Analysis*
- PVE : *Prostat-Vesikulo-Epididimitis*
- PVS : *Penile Vibration Stimulation*
- RCT : *Randomized controlled trial*
- RF : *Radiofrequency*
- RHYME : *Registry of Hypogonadism in Men*
- RISUG : *Reversible Inhibition of Sperm under Guidance*
- RNMS : *Rare Non-Motile Sperm*
- ROS : *Reactive Oxygen Species*
- RR : *Risk ratio*
- RSCM : *RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo*
- RSHS : *Rumah Sakit Hasan Sadikin*
- RT : *Radioterapi*
- RXFP2 : *Relaxin/Insulin-Like Family Peptide Receptor 2*
- SARS-Cov: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*
- SCD : *Sperm Chromatic Dispersion Test*
- SCO : *Sertoli Cell-Only*
- SCOS : *Sertoli Cell Only Syndrome*
- SCSA : *Sperm Chromatin Structure Assay*
- SDF : *Sperm DNA fragmentation*
- SDKI : *Survei Demografi Kesehatan Indonesia*
- SERM : *Selective Estrogen Receptor Modulator*
- SHBG : *Sex Hormone Binding Globulin*
- SKDI : *Survei Demografi Kesehatan Indonesia*
- SKI : *Survey Kesehatan Indonesia*
- SMA : *styrene maleic anhydride*
- SSR : *Surgical Sperm Retrieval*
- SSRI : *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*
- SUPAS : *Survey Penduduk Antar Sensus*
- T2DM : *Type 2 Diabetes Mellitus*
- TDS : *Testicular Dysgenesis Syndrome*
- TESA : *Testicular Sperm Aspiration*
- TESE : *Testicular Sperm Extraction*
- TET : *Tubal Embryo Transfer*
- TGCT : *Testicular Germ Cell Tumor*
- TM : *Testicular Microlithiasis*
- TMSC : *Total Motile Sperm Count*
- TPP : *Testicular Prosthesis Placement*

- TRAVERSE: *The Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men*
- TRB : Teknologi Reproduksi Berbantu
- TRUS : *Transrectal Ultrasound*
- TU : Testosteron Undekanoat
- TUNEL: *Terminal deoxynucleotidyl transferase mediated deoxyridine triphosphate nick end labelling*
- TURED : *Transurethral Resection of the Ejaculatory Ducts*
- TURP : *Transurethral Resection of Prostate*
- UDT : *Undescended Testis*
- UMI : *Unexplained Male Infertility*
- USG : Ultrasonografi
- VR : *varicocele repair*
- VTP : Vasektomi Tanpa Pisau
- WHO : *World Health Organization*
- ZIFT : *Zygote Intrafallopian Transfer*

BAB I

PENDAHULUAN

Widi Atmoko, Gede Wiryu Kusuma Duarsa

Berdasarkan data *Global Burden of Disease* tahun 2021, kasus infertilitas pria terjadi pada 1,354 per 100.000 individu. Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah China dan India untuk kasus infertilitas tertinggi.¹ Buku Panduan Penanganan Infertilitas Pria ini adalah bentuk kontribusi Perkumpulan Dokter Spesialis Urologi Indonesia (IAUI) dan secara khusus *InaUA Section of Andrological Urology* (InaSAU) untuk meningkatkan kualitas penanganan infertilitas pria dengan mengadaptasi dari beberapa pedoman urologi internasional, ditambahkan beberapa literatur terbaru, menyesuaikan kondisi yang ada di Indonesia.

1.1 Penilaian Acuan

Panduan penanganan infertilitas pria ini merupakan pembaharuan dari edisi sebelumnya dan mengadaptasi *Guidelines EAU on Sexual and Reproductive Health* tahun 2025, dan *Guideline AUA/ASRM on Diagnosis and Treatment of Infertility in Men* tahun 2024.^{2,3} Guideline tersebut sebelumnya telah melalui penilaian berdasarkan instrumen *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II* (AGREE II) untuk menilai kualitasnya.⁴

Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria dibuat berdasarkan konsensus para dokter spesialis urologi yang memiliki kepakaran dalam bidang 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 dan ketersediaan fasilitas pada masing-masing fasilitas kesehatan karena panduan ini bukan merupakan standar hukum penatalaksanaan pasien.

Berdasarkan *appraisal* menggunakan *AGREE II Tools* didapatkan penilaian *Guideline EAU on Sexual and Reproductive Health* tahun 2025 dan *Guideline AUA/ASRM on Diagnosis and Treatment of Infertility in Men* tahun 2024 sangat baik pada lebih dari 80% pada keseluruhan domain, dan dapat direkomendasikan tanpa memerlukan modifikasi yang signifikan.

Appraisal menggunakan instrumen GLIA v2.0 (*Guideline Implementability Appraisal*) juga dilakukan dan didapatkan hasil yang sangat baik pada seluruh aspek penilaian.⁵ Berdasarkan hasil *appraisal* tersebut *Guidelines EAU* dan *AUA* dapat dijadikan sumber penyusunan Panduan Tatalaksana Infertilitas Pria IAUI. Selain itu, penyusunan Panduan Penatalaksanaan Infertilitas Pria berikut juga

dibuat berdasarkan telaah sistematis, penelitian primer atau original, serta bukti ilmiah lain dengan mencantumkan sumber sitasi.

1.2 Tingkat Bukti dan Tingkat Rekomendasi

Hasil bukti ilmiah pada panduan ini dinilai menggunakan tingkat bukti yang kemudian menjadi dasar terhadap tingkat rekomendasi.

Tabel 1. *Level of evidence (LE)*⁶

1a	Bukti didapatkan dari meta-analisis <i>randomized trials</i>
1b	Bukti didapatkan sekurang-kurangnya dari satu <i>randomized trials</i>
2a	Bukti didapatkan dari satu studi <i>well-designed controlled</i> tanpa randomisasi
2b	Bukti didapatkan sekurang-kurangnya dari satu studi <i>well-designed quasi-experimental</i> tipe lainnya
3	Bukti didapatkan dari studi <i>well-designed non-experimental</i> , seperti studi komparatif, studi korelasi dan laporan kasus
4	Bukti didapatkan dari laporan komite ahli atau pendapat atau pengalaman klinis dari ahli

Tabel 2. *Grade of recommendation (GR)*⁷

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

Rekomendasi dituliskan dalam tingkatan “kuat”, “lemah”, berdasarkan informasi yang ditemukan dalam bukti ilmiah yang ada. Kekuatan setiap rekomendasi ditentukan berdasarkan efikasi, efek samping, kualitas bukti, strategi alternatif, serta nilai dan preferensi pasien.^{7,8}

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 mencapai kehamilan dalam satu tahun (*World Health Organization [WHO]*).⁹ 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 dua atau lebih kehamilan).^{10,11}

1.4 Epidemiologi dan Etiologi

Sekitar 10-15% pasangan di dunia mengalami infertilitas. Satu dari delapan pasangan mengalami infertilitas primer dan satu dari enam mengalami infertilitas sekunder.¹² Infertilitas dapat terjadi karena faktor pria maupun wanita. Pada 50% pasangan infertil, faktor pria ditemukan bersama dengan kelainan pemeriksaan analisis semen.⁹ Oleh karena itu, semua pasien pria dari pasangan yang infertil harus menjalani evaluasi medis oleh dokter yang terlatih dalam bidang reproduksi pria.

Potensi fertilitas pada pria dapat menurun sebagai akibat dari:⁹

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 infertilitas pria, tidak ditemukan faktor penyebab yang dapat menjelaskan terjadinya kelainan pada parameter sperma dan kondisi ini disebut sebagai infertilitas pria idiopatik (IMI – *idiopathic male infertility*). Pria ini tidak memiliki riwayat penyakit yang memengaruhi 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), maupun gangguan genetik dan epigenetik.¹³ Usia lanjut paternal

juga mulai menunjukkan sebagai faktor risiko yang berhubungan dengan peningkatan prevalensi infertilitas akibat faktor pria.¹⁴

Selain itu, terdapat istilah infertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan atau UMI (*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.¹⁵ Tabel 3 memperlihatkan faktor utama yang berhubungan dengan infertilitas pria.¹⁶

Studi yang dilakukan di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) 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 4 memperlihatkan etiologi infertilitas pada pria di RSCM:¹⁷

Tabel 3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan infertilitas pria¹¹

Diagnosis*	Seluruh pasien (n = 12.945)	Azoospermia (n = 1.446)
Total	100	11,2
Infertilitas dengan penyebab yang diketahui	42,6	42,6
Kriptorkismus	8,4	17,2
Varikokel	14,8	10,9
Antibodi antisperma (ASA)	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
Hipogonadism sekunder	1,6	1,9
Sindrom Kallmann	0,3	0,5
Hipogonadisme hipogonadotropik idiopatik	0,4	0,4
Pasca pembedahan hipofisis	<0,1	0,3

Lain-lain	0,8	0,8
<i>Late-onset hypogonadism</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

*dalam persentase

Tabel 4. Etiologi infertilitas pada pria di RSCM¹⁷

Etiologi	N	Persentase
Total	237	100%
Varikokel	115	48,5 %
Idiopatik	66	27,8%
Faktor yang didapatkan	34	14,5%
Azoospermia obstruktif (OA)	19	8%
Kelainan kongenital	15	6,3%

1.5 Faktor Prognostik

Faktor prognostik pada infertilitas pria antara lain:¹⁸

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

Tingkat kehamilan kumulatif pasangan infertil dengan oligozoospermia sebagai penyebab primer infertilitas adalah 27% setelah *follow-up* selama 2 tahun.¹⁹ Usia wanita merupakan variabel tunggal yang penting dalam memengaruhi keberhasilan TRB.²⁰ 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.²⁰

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
Pada pasangan dengan keguguran berulang atau gagal TRB, perlu dilakukan pemeriksaan fertilitas terhadap pasangan pria	Lemah

Daftar Pustaka

1. Feng J, Wu Q, Liang Y, Liang Y, Bin Q. Epidemiological characteristics of infertility, 1990-2021, and 15-year forecasts: an analysis based on the global burden of disease study 2021. *Reprod Health*. 2025 Feb 19;22(1):26.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5
3. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec;212(6):789-799.
4. 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.
5. 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.
6. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. 2001.
7. 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.
8. EAU. EAU Handbook for Guidelines Development. Arnheim; EAU: 2017
9. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. Arnheim: EAU;2021.
16. 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.
17. 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
18. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. Arnheim: EAU;2015.
19. 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.
20. Rowe T. Fertility and a woman's age. *J Reprod Med*. 2006;51(3):157-63.

BAB II

PEMERIKSAAN DIAGNOSTIK

Widi Atmoko, Ponco Birowo, Nur Rasyid, Akmal Taher

Tujuan pemeriksaan pasangan pria secara menyeluruh adalah mengidentifikasi kondisi yang dapat mempengaruhi kesehatan maupun tatalaksana pasien untuk mendapatkan keturunan. Tujuan spesifik pemeriksaan pria infertil adalah untuk menemukan penyebab yang masih dapat diperbaiki; yang mengharuskan adanya bantuan dari TRB; yang tidak dapat diperbaiki sama sekali yang mengharuskan adopsi atau inseminasi donor; hingga kondisi yang dapat mengancam jiwa.¹

Pemeriksaan awal terhadap pria dianjurkan bila pasangan tidak berhasil hamil setelah 12 bulan berhubungan seksual teratur tanpa kontrasepsi atau enam bulan jika usia pasangan wanita >35 tahun. Evaluasi dapat dilakukan lebih cepat apabila terdapat dugaan masalah fertilitas pada pria, misalnya karena riwayat medis atau penyakit penyerta. Pria yang belum berencana memiliki anak tetapi merasa khawatir akan kesuburannya juga dapat menjalani evaluasi setelah mendapat konseling yang tepat.² Evaluasi terhadap pasangan pria infertil harus meliputi: anamnesis riwayat medis dan reproduksi; pemeriksaan fisik; dan analisis semen.³ Pemeriksaan tambahan lainnya dapat diperlukan bergantung pada gambaran klinis dan hasil analisis semen.⁴

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 melitus, 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.⁵ 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 meliputi³:

- 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 di luar 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; orkidometri 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.⁶

Ada tidaknya vas deferens, pembengkakkan 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.⁶

Temuan umum dari pemeriksaan fisik pada pasien dengan karakteristik yang mengindikasikan defisiensi testikular meliputi:⁴

- 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 semen tidak sepenuhnya dapat secara presisi membedakan pria fertil dan infertil⁶. Selain itu, harus dipastikan bahwa setiap pemeriksaan analisis semen dilakukan secara terstandar sesuai dengan *WHO Manual for the Examination and Processing of Human Semen* (edisi ke-6).⁸

Berdasarkan WHO manual edisi ke-6, analisis semen dibagi menjadi:^{4,8}

- Pemeriksaan dasar, yang harus dilakukan oleh setiap laboratorium, berdasarkan prosedur yang terstandarisasi dan teknik berbasis bukti
- Pemeriksaan lanjutan, yang dilakukan sesuai kebutuhan, baik dari sisi laboratorium maupun permintaan dari klinisi
- Pemeriksaan *advanced*

2.2.1 Pemeriksaan Dasar Analisis Semen^{4,8}

- Penilaian jumlah sperma: laboratorium tidak boleh berhenti menghitung jumlah sperma pada konsentrasi rendah (2 juta/mL), seperti yang disarankan dalam WHO manual edisi ke-5, tetapi harus melaporkan konsentrasi yang lebih rendah, dengan catatan bahwa kemungkinan kesalahan yang tinggi dalam menghitung jumlah sperma yang sangat sedikit. Jumlah total sperma per ejakulasi memiliki nilai diagnostik lebih tinggi dibandingkan konsentrasi sperma; oleh karena itu, volume semen harus diukur secara akurat
- Penilaian motilitas sperma: klasifikasi motilitas sperma kembali menggunakan kategori sperma dengan motilitas progresif cepat, progresif lambat, non-progresif, dan imotil (*grade a, b, c atau d*), karena motilitas *grade a* dianggap penting secara klinis
- Penilaian morfologi sperma: edisi ke-6 merekomendasikan penggunaan kriteria *strict Tygerberg* dengan pewarnaan Papanicolaou yang telah disesuaikan untuk sperma
- Penilaian viabilitas: tidak perlu dilakukan pada semua sampel, hanya jika lebih dari 60% sperma bersifat imotil
- Pemeriksaan *odor/bau*: dapat memiliki relevansi secara klinis

Persentil lima terbawah dari distribusi nilai analisis semen (Tabel 5) didapatkan melalui 3.500 data pada pria di 12 negara yang pasangannya berhasil mencapai kehamilan alami dalam waktu 12 bulan. Hal tersebut bukan merupakan penanda untuk membedakan antara pria fertil maupun infertil. Memprediksi kemungkinan kelahiran hidup, baik secara alami maupun dengan

bantuan TRB, diperlukan evaluasi terhadap berbagai parameter yang memengaruhi potensi reproduksi pria dan pasangannya secara keseluruhan. Dalam praktik klinis sehari-hari, mungkin dibutuhkan pemeriksaan yang lebih kompleks dibandingkan analisis semen dasar, terutama pada pria yang memiliki pasangan dengan riwayat keguguran berulang dari konsepsi alami atau TRB, serta pada pria dengan infertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan.⁴

Tabel 5. Batas bawah (persentil 5) pada pemeriksaan analisis semen berdasarkan WHO 2010 dan WHO 2021⁴

Parameter	WHO 2010	WHO 2021
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)
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 anti-sperma		
Tes MAR - <i>Mixed Antiglobulin Reaction</i> (spermatozoa motil dengan dengan partikel ikatan, %)	< 50	Tidak ada nilai referensi berbasis bukti. Setiap laboratorium harus menentukan nilai rujukan normalnya.
Tes <i>immunobead</i> (spermatozoa motil dengan <i>bound beads</i> , %)	< 50	Tidak ada batas referensi berbasis bukti
Pemeriksaan fungsi kelenjar aksesoris		
Zinc seminal (μmol /ejakulat)	> 2,4	$\geq 2,4$
Fruktosa seminal (μmol /ejakulat)	> 13	≥ 13

Glukosidase netral seminal ($\mu\text{mol/ejakulat}$)	> 20	≥ 20
--	------	-----------

PR = progressive; NP = non-progressive

Frekuensi Analisis Semen

Jika analisis semen normal menurut kriteria WHO, satu kali pemeriksaan sudah cukup. Namun, jika hasilnya abnormal pada minimal dua kali pemeriksaan, maka evaluasi andrologi lebih lanjut diperlukan. 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. Meski demikian, beberapa penelitian terbaru menunjukkan abstinensia yang lebih singkat dapat menghasilkan beberapa parameter sperma yang lebih baik. Untuk pengulangan pemeriksaan, jarak antar pemeriksaan minimal 7 hari hingga 1 bulan, atau dapat disesuaikan masing-masing individu.^{1,8,12}

Tidak ada satu pun parameter sperma secara individual (seperti konsentrasi, morfologi, atau motilitas) yang secara pasti dapat mendiagnosis infertilitas. Meski demikian, menurut kriteria referensi WHO edisi sebelumnya, hasil analisis semen yang abnormal dapat berupa:

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

Menurut kriteria WHO edisi ke-6, pembagian berdasarkan persentil 5 terbawah tidak lagi dilaporkan, namun klasifikasi ini masih dianggap relevan secara klinis dalam praktik sehari-hari oleh beberapa organisasi urologi internasional seperti EAU. Sering kali, kelainan pada konsentrasi, motilitas, dan morfologi sperma terjadi secara bersamaan dan disebut sebagai *oligo-astheno-teratozoospermia (OAT) syndrome*. Pada kasus oligozoospermia berat (< 5 juta/mL), seperti halnya pada azoospermia (yakni tidak adanya sperma sama sekali dalam semen), terdapat peningkatan kejadian obstruksi saluran genitalia pria dan kelainan genetik.

Jika terdapat azoospermia, evaluasi andrologi secara menyeluruh harus dilakukan untuk membedakan azoospermia obstruktif dengan azoospermia non-obstruktif. Metode yang direkomendasikan untuk mendiagnosis azoospermia absolut dibandingkan dengan kriptozoospermia adalah dengan sentrifugasi semen pada 3.000 g selama 15 menit kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan menyeluruh menggunakan mikroskop kontras fase pada perbesaran $\times 200$ terhadap pellet. Semua sampel dapat diwarnai dan diperiksa ulang secara mikroskopis. Hal ini penting untuk memastikan bahwa sperma dalam jumlah kecil dapat terdeteksi, yang mungkin masih bisa digunakan untuk ICSI (*Intra-Cytoplasmic Sperm Injection*) dan mengurangi kebutuhan intervensi pembedahan.

2.2.2 Pemeriksaan Lanjutan Analisis Semen

Pemeriksaan dilakukan untuk mendeteksi leukosit, tanda peradangan saluran genital, antibodi anti-sperma, indeks kelainan sperma multipel, deteksi aneuploidi sperma, biokimia semen, dan fragmentasi DNA sperma (SDF, *sperm DNA fragmentation*).

1) Pengukuran SDF

Fragmentasi DNA sperma yang merupakan akumulasi kerusakan pada rantai DNA sperma, telah terbukti dapat menurunkan potensi terjadinya konsepsi alami. Meskipun belum ada penelitian yang secara langsung mengevaluasi dampak SDF terhadap tata laksana klinis pasangan infertil, SDF diketahui lebih sering terjadi pada pria infertil dan merupakan salah satu penyebab utama infertilitas pria. SDF juga dikaitkan dengan luaran yang lebih buruk setelah penggunaan TRB, termasuk gangguan perkembangan embrio, keguguran berulang, dan cacat bawaan.

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan SDF antara lain kelainan hormonal, varikokel, infeksi kronis, serta faktor gaya hidup seperti merokok. Ejakulasi berulang dengan jarak waktu 3 jam telah dilaporkan dapat menurunkan kadar SDF secara signifikan. Dalam sebuah studi kohort terhadap 10.000 sampel semen, ditemukan bahwa kadar SDF meningkat seiring bertambahnya usia pria.

Terdapat sejumlah pemeriksaan yang dapat mengukur kerusakan DNA sperma.¹⁶ Meskipun demikian, metode yang ada saat ini belum dapat secara akurat memprediksi keberhasilan TRB, dan masih terdapat kontroversi mengenai apakah pemeriksaan SDF sebaiknya direkomendasikan secara rutin dalam praktik klinis. Dari berbagai

pemeriksaan yang tersedia, pemeriksaan *terminal deoxynucleotidyl transferase mediated deoxyridine triphosphate nick end labeling* (TUNEL) dan *the alkaline comet test* (COMET) merupakan 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.¹⁶ 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.^{17,18} Nilai DFI sebesar 25% atau lebih berdasarkan SCSA berhubungan dengan berkurangnya laju kehamilan melalui konsepsi alami ataupun inseminasi intrauterin (IUI).¹⁹ 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.¹⁵

Dalam sebuah meta-analisis yang mencakup tujuh studi SCSA, sembilan studi SCD, dan delapan studi TUNEL, ditemukan adanya hubungan antara SDF tinggi dengan keguguran berulang. Meskipun meta-analisis ini terbatas oleh jumlah partisipan yang kecil dan heterogenitas dalam definisi serta kriteria inklusi, perlu dipertimbangkan SDF sebagai biomarker yang berpotensi dapat dikoreksi untuk mencegah keguguran berulang.

Sperma testikular memiliki tingkat SDF yang lebih rendah dibandingkan dengan sperma ejakulat. Penggunaan sperma testikular untuk prosedur ICSI dikaitkan dengan luaran yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan sperma ejakulat pada pria dengan SDF tinggi. Pada pria dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan dan SDF tinggi, prosedur TESE (*Testicular Sperm Extraction*) dapat dipertimbangkan setelah kegagalan TRB. Namun demikian, pasien harus mendapatkan konseling bahwa angka keberhasilan kelahiran hidup pada pendekatan ini masih belum banyak dilaporkan, dan pasien perlu mempertimbangkan risiko melakukan prosedur invasif, terutama jika kondisi sperma secara umum tampak normal (normozoospermia) atau belum jelas penyebab infertilitasnya.

Manfaat penggunaan sperma testikular pada pria dengan kondisi *cryptozoospermia* atau oligozoospermia belum dikonfirmasi dalam studi acak terkontrol dalam skala besar. Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa TESE-ICSI mungkin dapat meningkatkan hasil TRB, tetapi terdapat heterogenitas data yang signifikan sehingga para penulis menyarankan perlunya uji klinis acak untuk memvalidasi penggunaan TESE pada pria dengan SDF tinggi.

Dalam praktik klinis, penggunaan sperma testikular dapat ditawarkan pada pasien dengan SDF tinggi secara individual setelah melalui diskusi menyeluruh. Namun, pasien harus diberikan pemahaman mengenai tingkat bukti ilmiah yang masih rendah untuk pendekatan ini. Selain itu, sperma testikular hanya boleh digunakan setelah penyebab umum dari SDF telah diidentifikasi dan ditangani, termasuk varikokel, infeksi kelenjar aksesoris, faktor gaya hidup dan diet, serta waktu abstinensi. Selain faktor dari pihak pria, faktor perempuan juga harus dipertimbangkan secara menyeluruh sebelum memutuskan tindakan TESE dalam kondisi ini.

2) Antibodi Antispermatozoa (ASA)

Antibodi antisperma dapat muncul akibat berbagai kejadian seperti trauma, *mumps orchitis*, keganasan testis, obstruksi vas deferens, atau vasektomi. ASA dapat menyebabkan aglutinasi sperma dalam semen. Meski demikian, ASA juga dapat ditemukan tanpa adanya aglutinasi, dan sebaliknya, aglutinasi dapat disebabkan oleh faktor lain, seperti adanya bakteri *E. coli* dalam semen.

Antibodi utama yang ditemukan dalam semen adalah IgA dan IgG, sedangkan IgM jarang ditemukan. Pemeriksaan untuk ASA meliputi tes MAR (*mixed antiglobulin reaction*), yang memberikan informasi terbatas, dan uji *immunobead* yang memberikan informasi lebih detail mengenai jenis dan keberadaan imunoglobulin serta lokalisasinya, seperti di kepala, bagian tengah, atau ekor sperma, atau bahkan seluruh permukaan sperma. Dalam beberapa kasus, hasil kedua metode ini dapat berbeda.

ASA dapat mengganggu penetrasi sperma ke dalam ovum, dan karena itu ICSI dapat mengatasi masalah ini. Walaupun studi mengenai konsepsi alami pada pria dengan ASA masih terbatas, temuan ASA pasca *vasectomy reversal* atau vasoepididimostomi telah banyak dilaporkan. Literatur lama menyebutkan bahwa antibodi ini mengganggu penetrasi sperma, meskipun tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara kadar ASA dan keberhasilan kehamilan pada pasien-pasien tersebut.

Interpretasi dari penelitian yang ada sulit dilakukan karena metodologi yang heterogen.

Pemeriksaan ASA sebaiknya hanya dilakukan jika hasilnya akan mempengaruhi penatalaksanaan pasien. Kondisi atau temuan yang dilaporkan berhubungan dengan ASA antara lain adalah obstruksi pada sistem duktus (vas deferens, epididimis), riwayat torsi testis, operasi testis, serta aglutinasi sperma yang signifikan pada analisis semen, yang mengindikasikan kemungkinan peran diagnostik ASA dalam mendeteksi obstruksi. Namun, data yang dipublikasikan mengenai hubungan ini masih belum konsisten. ASA pada pasien dengan riwayat dan temuan fisik yang konsisten dengan azoospermia obstruktif dapat membantu menegaskan diagnosis obstruksi.

Beberapa studi menunjukkan bahwa tingkat kehamilan melalui IUI dapat meningkat dengan penggunaan protokol pemrosesan semen khusus pada pasangan dengan ASA, dibandingkan dengan metode pencucian sperma standar, walaupun data masih terbatas. Pada pasien dengan ASA, ICSI memberikan tingkat kehamilan per siklus yang lebih tinggi dibandingkan IUI, bahkan dengan pemrosesan semen yang dirancang untuk menghilangkan antibodi terikat. Oleh karena itu, pada pasangan yang akan menjalani ICSI, pemeriksaan ASA tidak perlu dilakukan karena tidak akan mengubah tatalaksana.

2.2.3 Pemeriksaan *Advanced Analisis Semen*

Beberapa pemeriksaan, termasuk uji *oocyte-zona pellucida binding* dan *hamster oocyte penetration tests* telah dihapus pada WHO manual edisi terbaru. Pemeriksaan eksperimental yang saat ini digunakan dalam penelitian meliputi pemeriksaan ROS dan stres oksidatif, *membrane ion channels*, reaksi akrosom, stabilitas struktur kromatin serta *computer-assisted sperm analysis* (CASA).

Pengukuran Stres Oksidatif

Stres oksidatif dianggap penting pada infertilitas pria karena mempengaruhi kualitas, fungsi, dan integritas sperma.⁶⁶ 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 pemberian antioksidan dan intervensi gaya hidup dapat mengurangi risiko SDF dan meningkatkan kualitas

sperma.⁶⁷ Meski demikian, data ini belum pernah didukung secara penuh dari hasil studi uji acak terkontrol. Meskipun ROS dapat diukur dengan berbagai pemeriksaan (misal *chemiluminescence*), pengukuran rutin pada pemeriksaan ROS bersifat eksperimental hingga pemeriksaan ini tervalidasi melalui uji klinis acak terkontrol.⁶⁸

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 (*maturation arrest*) pada fase spermatosit atau spermatid, nilai FSH umumnya berada dalam rentang normal.²⁰ Meski demikian, pada pasien yang menjalani TESE, kadar FSH tidak akurat dalam memprediksi adanya spermatogenesis, karena pria dengan *maturation arrest* pada histologi dapat memiliki FSH yang normal dan volume testis yang normal. Selain itu, pria dengan NOA dan kadar FSH yang tinggi masih dapat mempertahankan area fokal spermatogenesis pada saat TESE atau mikrodiseksi TESE (mTESE).²⁰

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). Disisi lain pemeriksaan prolaktin diindikasikan pada pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme atau penurunan libido.¹

2.3 Pemeriksaan Genetik

Setiap dokter 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.²¹⁻²⁴

2.3.1 Kelainan Kromosom

Kelainan kromosom dapat berupa kelainan jumlah (misalnya trisomi) atau kelainan struktur (misalnya inversi atau translokasi).²⁵ Survei dari 11 publikasi ilmiah yang menyertakan 9.766 pria infertil, insidensi terjadinya abnormalitas kromosom adalah 5,8%.²⁵ Kelainan itu berupa abnormalitas kromosom seks sebanyak 4,2% dan abnormalitas kromosom autosom sebanyak 1,5%. Sebagai perbandingan, insiden 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%) mengalami kelainan kromosom seks dan 232 (0,25%) mengalami kelainan kromosom autosom.²⁶ Semakin berat kondisi defisiensi testikular, semakin sering abnormalitas kromosom terjadi. Pasien dengan konsentrasi sperma kurang dari 5 juta/ml menunjukkan insiden kelainan struktur kromosom autosom 10 kali lipat lebih tinggi (4%) dibandingkan populasi secara umum.²⁶ Pria dengan NOA memiliki risiko tinggi terjadinya abnormalitas kromosom, terutama kromosom seks.²⁷

Berdasarkan frekuensi 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.²⁸ 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.²⁹ 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).³⁰ 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.⁹ Di sisi lain, pedoman urologi Amerika, menganjurkan laki-laki dengan oligospermia berat (<5 juta/ml), termasuk azoospermia non-obstruktif, harus dievaluasi dengan pemeriksaan kariotipe dan mikrodelesi Y.¹

1) Kelainan 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.³¹

2) Kelainan Kromosom Seks (Sindrom Klinefelter dan Variasinya [47,XXY; 46,XY/47, mosaisme XXY])

Sindrom Klinefelter merupakan kelainan kromosom seks yang paling sering ditemukan.³² 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.³³

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.³⁴ Pada kondisi yang lebih jarang, tanda dan gejala hipogonadisme yang lebih menonjol dapat terlihat, bersamaan dengan kelainan kongenital termasuk masalah jantung dan ginjal.³⁵

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

3) Kelainan Autosom

Abnormalitas kariotipe autosom yang paling sering ditemukan adalah translokasi Robertsonian, translokasi resiprokal, inversi parasentrik dan kromosom yang diberi tanda. 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. Namun demikian, uji genetik sulit dilakukan akibat keterbatasan laboratorium yang dapat melakukannya.³⁸

2.3.2 Kelainan Genetik

1) Kelainan Genetik terkait Kromosom X dan Fertilitas Pria

Setiap pria, hanya memiliki satu kromosom X. Kelainan terkait kromosom-X resesif, menunjukkan manifestasi pada pria. Kromosom ini dapat diturunkan pada anak perempuannya, namun tidak pada anak laki-lakinya.³⁹

a. Sindrom Kallmann

Sindrom ini disebabkan oleh mutasi pada gen Kalig-1 di kromosom X atau pada beberapa gen autosom lainnya.⁴⁰ 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.³⁹

Karena spermatogenesis dapat dengan mudah dipengaruhi oleh terapi hormon, skrining genetik sebelum terapi tersebut sangat dianjurkan.⁴¹ Terapi dengan gonadotropin memberikan kesempatan terjadinya konsepsi alami pada sebagian besar kasus (bahkan pada keadaan konsentrasi sperma rendah).

b. Sindrom Insensitivitas Androgen Ringan

Gen AR terletak pada lengan panjang kromosom-X. Mutasi gen AR dapat menyebabkan insensitivitas androgen ringan hingga kompli.⁴² Gambaran fenotip sindrom insensitivitas androgen kompli (*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 kriptokordimus. 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.⁴²

c. 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.^{43,44} Namun demikian, sampai saat ini, hanya sedikit gen yang terlacak pada populasi yang kecil dan tidak satupun memiliki peranan penting pada infertilitas pria.⁴⁵

2) Kromosom-Y dan Infertilitas Pria

Mikrodelesi kromosom-Y terdiri atas delesi AZFa, AZFb, dan AZFc.⁴⁶ Delesi (sebagian ataupun komplet) satu atau lebih daerah AZF telah menjadi penyebab tersering oligozoospermia berat dan azoospermia yang terkait kelainan genetik.⁴⁷ Pada setiap regio AZF, terdapat beberapa gen kandidat spermatogenesis.⁴⁸ 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.⁴⁹

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.

50

a. Implikasi Klinis Mikrodelesi Kromosom-Y

Implikasi klinis dari delesi Yq adalah sebagai berikut:⁴

- Delesi Yq tidak ditemukan pada pria normospermia sehingga membuktikan adanya hubungan sebab-akibat yang jelas antara delesi kromosom-Y dengan kegagalan spermatogenesis⁴⁴
- 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 spermatogenesis. 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 sebaiknya 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 mikordelesi AZFc
- Pria dengan mikordelesi 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.⁴⁰

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.³⁹

b. Pemeriksaan Mikordelesi 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 mikordelesi pada kromosom Y pada pria oligozoospermia pada 37 studi pada orang Eropa dan Amerika Utara (n=12.492 pria oligozoospermia) menunjukkan bahwa mayoritas mikordelesi terjadi pada pria dengan konsentrasi sperma ≤ 1 juta sperma/mL dengan < 1% teridentifikasi pada pria dengan < 1 juta sperma/mL.⁵² 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 *quality control* dari *European Molecular Genetics Quality Network*, pemeriksaan Yq saat ini lebih dapat diandalkan meskipun dilakukan pada laboratorium yang berbeda. Pedoman EAA menyediakan satu set primer yang dapat mendeteksi > 95% delesi yang relevan secara klinis.⁵⁹

c. **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 mikrobelesi yang sama⁵⁴, namun pada beberapa keadaan anak memiliki mikrobelesi yang lebih besar.⁵⁵ 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.⁵⁶

Pasien dengan delesi AZFc total memiliki proporsi sperma yang nullisomik pada kromosom seks dengan jumlah yang signifikan.^{56,57} Hal ini mengindikasikan risiko terjadinya keturunan dengan sindrom Turner (45,XO) dan kelainan fenotip lainnya yang berhubungan dengan *mosaicism* kromosom sex, seperti ambigu genitalia.⁵⁸ Walaupun terdapat risiko secara teoritis, bayi yang lahir dari ayah dengan mikrobelesi-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.⁵⁸

d. **Kromosom Y: Delesi gr/gr**

Delesi gr/gr, yang merupakan delesi-Yq tipe baru, telah ditemukan pada regio AZFc.³⁹ Delesi ini menghilangkan setengah dari isi gen regio AZFc. Delesi ini menyebabkan peningkatan risiko terjadinya oligozoospermia sebesar 2,5-8 kali lipat.^{40,49} 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.^{48,49} 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.⁵⁰

Studi *multicenter* yang besar menunjukkan delesi gr/gr sebagai faktor risiko terjadinya tumor sel germ testis. Namun demikian, studi ini masih membutuhkan konfirmasi lebih jauh pada kondisi etnis dan geografi yang sepadan.⁵⁰ Pada konseling genetik, penting untuk menginformasikan bahwa delesi sebagian AZFc merupakan faktor predisposisi terjadinya delesi AZFc total pada generasi selanjutnya.⁵¹

3) Defek Autosom dengan Abnormalitas Fenotip Berat dan Infertilitas

Beberapa kelainan bawaan yang berkaitan dengan abnormalitas yang berat atau infertilitas terdapat pada Tabel 6. 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.⁵⁹ Skrining genetik pre-implantasi dapat diperlukan untuk meningkatkan luaran TRB pada pria dengan kelainan kromosom autosom.⁶⁰

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.^{61,62}

Tabel 6. 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-Biedle	Obesitas, retardasi mental, retinitis pigmentosa, polidaktili	Autosom resesif 16q21
Ataksia serebelum dan hipogonadotropik hipogonadisme	Eunukoidismus, gangguan berjalan dan bicara	Autosom resesif
Sindrom Noonan	Tubuh pendek, leher berselaput (<i>webbed neck</i>), kelainan jantung dan paru, kriptorkismus	Autosom dominan
Distrofi miotonik	Kerusakan wasting, atrofi katarak testikular	Autosom dominan 19q13.3
Penyakit ginjal polistik 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

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 membran protein yang berfungsi sebagai kanal ion dan mempengaruhi pembentukan duktus ejakulatorius, vesika seminalis, vas deferens dan duapertiga distal epididimis.⁶³

Sekitar 2000 mutasi CFTR sudah teridentifikasi dan perubahan pada CFTR dapat menyebabkan congenital bilateral absence of the vas deferens (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 7,0.⁶⁴

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 CAVD.⁴

Semakin banyak mutasi yang ditemukan dan diperiksa, 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.⁴

Varian DNA (alel 5T) dapat ditemukan pada daerah CFTR yang tidak terkodekan.⁶⁸ Sebagai akibatnya, varian jalur 5T lebih dipertimbangkan sebagai mutasi CFTR ringan daripada polimorfisme sehingga pemeriksaan gen ini harus dilakukan pada setiap pasien CAVD.⁴

Pria dengan CBAVD biasanya menderita stigmata klinis CF ringan seperti riwayat infeksi toraks. 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%.⁴

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).^{33,51,62}

2.4 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).⁶⁹

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.⁶⁹

2.4.1 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.⁷⁰

Pemeriksaan skrotum sering kali sulit dilakukan pada pasien yang obesitas atau bila otot dartos berkontraksi meskipun suhu ruang pemeriksaan tidak dingin. Pada kasus-kasus seperti ini, pemeriksaan USG Doppler dapat digunakan untuk pemeriksaan vena korda spermatis. Meski demikian, penggunaan rutin USG untuk menilai varikokel subklinis tidak dianjurkan karena tatalaksana terhadap varikokel subklinis 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, vaskularitas, dan ekogenisitas.⁴

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.^{71,72}

Pada kasus dengan lesi yang membesar secara progresif dan atau adanya faktor risiko keganasan tambahan, biopsi atau pembedahan testis dapat dipertimbangkan¹¹ 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.⁷³

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 histologi masih diperlukan sebagai metode diagnostik pasti. Diskusi tim antar-multidisiplin perlu dilakukan pada pasien-pasien tersebut.⁴

Sebagai kesimpulan, jika ditemukan lesi intermediet pada pemeriksaan USG pria infertil, maka diskusi tim multidisiplin perlu dilakukan. Berdasarkan literatur yang tersedia saat ini, lesi berukuran <5 mm cenderung merupakan lesi jinak dan dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan USG dan pemeriksaan mandiri secara berkala.⁴

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.⁶⁹

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.⁸² Oleh sebab itu, pemeriksaan radiologi abdomen rutin dipertimbangkan untuk varikokel awitan baru atau varikokel ukuran besar.¹

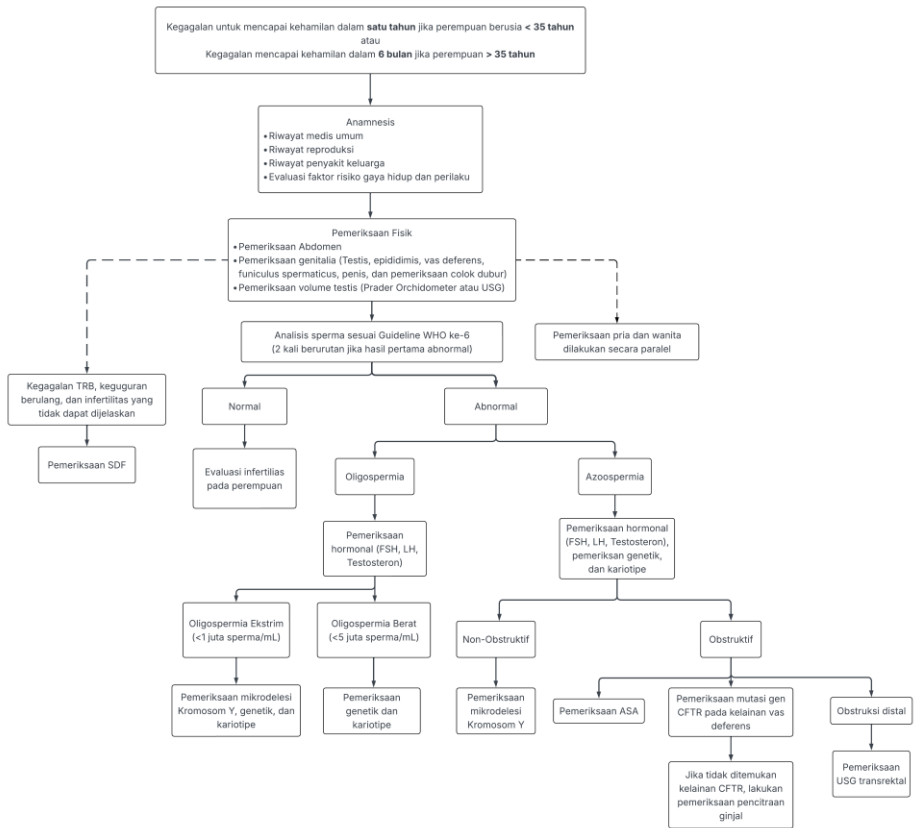
2) Lain-lain

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.⁷³

Selain itu, sekitar 26-75% pria dengan agenesis vas deferens unilateral akan memiliki anomali pada ginjal ipsilateral termasuk agenesis renal.⁷⁴⁻⁷⁶ Di sisi lain, pada pria dengan agenesis vas deferens bilateral, prevalensi kelainan ginjal lebih rendah yaitu sekitar 10%.⁷⁶ Oleh sebab itu, pemeriksaan radiologi dianjurkan pada pasien dengan agenesis vas deferens terlepas dari status CFTR.¹

2.4.2 Ultrasonografi Transrektal

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 retrograd harus dieksklusi dari kemungkinan penyebab.⁶⁹



Gambar 1. Algoritma diagnostik infertilitas pria

2.5 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 TRB atau intervensi pembedahan)	Kuat
Lakukan anamnesis menyeluruh yang mencakup riwayat medis umum, reproduksi, dan keluarga; evaluasi faktor	Kuat

risiko gaya hidup dan perilaku; serta pemeriksaan fisik dan analisis semen.	
Penilaian volume testis dengan orkidometer Prader atau USG testis	Lemah
Berikan konseling untuk pria dengan infertilitas atau dengan kelainan parameter semen mengenai risiko kesehatan yang berkaitan	Lemah
Lakukan analisis semen sesuai panduan <i>WHO Laboratory Manual for Examination and Processing of Human Semen</i> edisi ke-6	Kuat
Lakukan setidaknya dua analisis semen secara berurutan jika hasil analisis semen awal menunjukkan abnormal	Kuat
Pemeriksaan antibodi antisperma tidak dilakukan sebagai evaluasi awal pria dengan infertilitas	Lemah
Lakukan pemeriksaan SDF pada evaluasi pasangan dengan keguguran berulang, kegagalan TRB, atau pada pria dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya	Kuat
Pertimbangkan penggunaan sperma testikular untuk ICSI pada pasien dengan tingkat SDF yang tinggi dalam sperma ejakulat sebagai pendekatan eksperimental	Lemah
Jangan melakukan pemeriksaan ROS secara rutin dalam diagnosis dan penatalaksanaan pria dalam pasangan infertil	Lemah
Pada kasus oligozoospermia dan azoospermia, evaluasi hormon harus dilakukan, termasuk pemeriksaan kadar testosteron total dan FSH dengan atau tanpa LH	Lemah
Tawarkan pemeriksaan dasar kariotipe dan konseling genetik kepada semua pria dengan azoospermia dan oligospermia berat (spermatozoa <5 juta sperma/mL) untuk keperluan diagnosis	Kuat
Pada pasien pria penderita Sindrom Klinefelter, anjurkan pemeriksaan endokrinologi jangka panjang dan pengobatan medis yang tepat	Kuat
Tidak melakukan pemeriksaan mikrolelesi 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
Informasikan kepada pria dengan mikrobelesi Yq dan orang tuanya yang menginginkan untuk dilakukan prosedur ICSI, bahwa mikrobelesi akan diwariskan kepada anak laki-laki dan tidak kepada anak perempuan	Kuat
Jangan lakukan TESE pada pasien dengan delesi komplit yang mencakup regio aZF _a dan aZF _b 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
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

Daftar Pustaka

1. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec;212(6):789-799.
2. Katz DJ, Shoshany O, Teloken P. Male infertility – The other side of the equation. *Australian Journal of General Practice*. 2017;46:641-646.
3. 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
4. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5
5. 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
6. Nieschlag E. *Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction*, 3rd ed. Anamnesis and physical examination. 3rd ed. Berlin; Nieschlag E, Behre HM & Nieschlag S: 2010.
7. 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
8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. 2021
9. 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.
10. 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.
11. 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
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. Grimes DA, Lopez LM. "Oligozoospermia," "azoospermia," and other semen-analysis terminology: the need for better science. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88(6):1491-4.
14. Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA Fragmentation: Consequences for Reproduction. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:87.
15. Nicopoullos 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
16. Kim GY. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? *Clin Exp Reprod Med*. 2018; 45: 101
17. 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
18. Tarozzi N, Bizzaro D, Flamigni C, Borini A. Clinical relevance of sperm DNA damage in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2007;14:746
19. Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA(R)). *Methods Mol Biol*. 2013;927:147
20. 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

21. 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
22. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl*. 2008; 29: 124
23. 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
24. 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.
25. 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
26. 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
27. 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.
28. 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
29. 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
30. 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
31. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. *EAU*;2015
32. 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
33. Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:123
34. 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
35. Calogero AE, Giagulli VA, Mongioi LM, Triggiani V, et al. Klinefelter syndrome: cardiovascular abnormalities and metabolic disorders. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:705
36. 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.
37. Chevrete 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
38. 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
39. 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.

40. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol*. 2009 Oct;5(10):569-76.
41. 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.
42. 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.
43. Wang PJ. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2004. Mar;15(2):79-83.
44. 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.
45. Vogt PH et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet*. 1996;5:933.
46. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049-61.
47. 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.
48. 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
49. Stouffs K et al. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? *Andrology*. 2017;5:691.
50. Krausz C, et al. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11:3049
51. 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
52. 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.
53. 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
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Patsalis PC, et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet*. 2002;360:1222.
58. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A. Guidelines on male infertility. *EAU*;2015
59. Luo K. Next-generation sequencing analysis of embryos from mosaic patients undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. *Fertil Steril*. 2019;112: 291
60. 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
61. Clementini E et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*. 2005;20:437.
62. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: a disease with a new face. *Acta Paediatr*, 2020 May;109(5):893-99
63. 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.

64. Nathanson KL, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet*. 2005;77:1034
65. Augarten A, et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet*. 1994;344:1473.
66. Drake MJ. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol*. 1996;77:756
67. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):850-3
68. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017. 14: 470.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Gokhale S, Kochhar K. Epididymal Appearance in Congenital Absence of Vas Deferens. *J Ultrasound Med*. 2021 Jun;40(6):1085-1090
73. 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.
74. 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
75. 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.
76. 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 (UNDESSENSUS TESTIS)

Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, Dimas Sindhu Wibisono, Afdal, Gede Wiry Kusuma Duarsa

3.1 Definisi

Kriptorkismus (Undesensus Testis = UDT) berasal dari bahasa Yunani yaitu *kryptos* yang artinya bersembunyi dan *orchis* yang artinya testikula. Kriptorkismus dapat diartikan sebagai suatu kondisi dimana testis gagal turun ke dalam skrotum dan tidak dapat dipindahkan secara manual ke posisi anatomisnya¹.

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

1. Testis retraktil: testis retraktil adalah testis yang sudah turun ke skrotum tetapi dapat kembali naik ke posisi supraskrotal karena refleks kremasterik yang berlebihan³.
2. Kriptorkismus (*true UDT*): 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. Testis ektopik biasanya tidak dapat turun sendiri ke posisi seharusnya⁴.
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. *Absent testis*: kondisi dimana tidak didapatkan testis (monorchidism atau anorchidism) dapat disebabkan proses agenesis atau atrofi testis setelah terjadinya torsio intrauterin yang ditandai dengan tidak ditemukannya jaringan testikular selama eksplorasi bedah, disertai temuan pembuluh spermatika yang berakhir buntu sebagai bukti keberadaan testis yang sebelumnya berkembang secara embrionik (*vanishing testis*)⁴.

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 lateralitasnya (bilateral atau unilateral) dan lokasinya (inguinal, intraabdomen, atau ektopik)⁵.

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-abdominal⁵.

Yang termasuk ke dalam klasifikasi testis yang teraba yaitu⁴:

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

Yang termasuk ke dalam klasifikasi testis tidak teraba yaitu⁴:

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

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 testis⁴.

Testis retraktil terjadi jika testis pernah turun ke dalam skrotum untuk sementara waktu, baik spontan maupun dengan manipulasi, tetapi posisi kembali naik ke suprascrotal dan sepanjang jalur penurunan testis. Kondisi ini dapat disebabkan *overactive cremaster reflex*. Testis retraktil memiliki ukuran dan konsistensi yang normal⁴.

Absent testis dengan monorkidisme dapat terjadi 4% anak laki-laki dengan kriptorkismus, dan anorkidisme (absen bilateral) terjadi <1%. Mekanisme patogenesis dapat disebabkan agenesis testicular dan atrofi setelah torsio intrauterine⁴.

Studi-studi menunjukkan bahwa tatalaksana UDT kongenital dan didapat menghasilkan profil hormon, analisis semen, dan volume testis yang serupa^{6,7}.

Namun, volume testis dan fungsi hormon dilaporkan berkurang pada orang dewasa yang di terapi dengan UDT bilateral kongenital dibandingkan dengan UDT unilateral⁸.

3.3 Epidemiologi

Undescensus Testis (UDT) adalah kelainan kongenital yang paling sering pada bayi laki-laki baru lahir⁹. Insidensi UDT bervariasi dan bergantung pada usia gestasi dan berat lahir bayi⁴. Bayi prematur memiliki insidensi UDT yang lebih tinggi (1.1-45%; kebanyakan 2,6%) dibanding bayi aterm (1.0-4.6%)^{4,10}. Bayi dengan berat badan ekstrim rendah (<1.500 gram) memiliki angka kejadian 100%, berat badan lahir rendah (<2.500 gram) memiliki insiden 6,8% , sedangkan bayi dengan berat badan lahir cukup (2.500 - 3.999 gram) memiliki angka kejadian 3%^{1,11}. Faktor lain seperti keberadaan kelainan dinding perut pada bayi baru lahir juga diketahui memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami UDT⁴. Pada 3 bulan pertama, penurunan testis spontan terjadi pada 35-43% kasus, namun 22% mengalami rekurensi⁹. Sekitar 1% bayi lahir cukup bulan di usia 1 tahun masih mengalami UDT setelah penurunan spontan testis pada bulan pertama kehidupan⁵. Secara keseluruhan penurunan spontan pada 1 tahun pertama kehidupan terjadi pada 6.9% kasus⁹.

Sebanyak 30% kasus UDT terjadi secara bilateral yang memerlukan evaluasi endokrinologis DNA genetik untuk menyingkirkan kemungkinan adanya gangguan perkembangan seksual (Disorder of Sex Development/ DSD)⁴.

Pada populasi Kaukasia risiko kriptorkismus tiga kali lebih besar dibandingkan dengan populasi Afrika-Amerika. Bahkan di antara populasi Kaukasia sendiri terdapat perbedaan secara regional, dengan insidensi yang lebih tinggi pada populasi Denmark dibandingkan Finlandia¹². Insiden UDT pada populasi Asia (1,1 per 1000) merupakan yang paling rendah jika dibandingkan dengan insiden pada populasi Maori (1,93), Eropa/lainnya (1,55), dan Pasifik (1,37)¹³.

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. Kelainan yang termasuk ke dalam TDS antara lain kriptokidismus, hipospadia, gangguan fertilitas, peningkatan risiko keganasan, dan disfungsi sel Leydig/Sertoli¹⁴.

Berikut adalah faktor-faktor yang diketahui berperan dalam kejadian UDT⁹:

- a. Faktor Genetik
 - Kelainan pada gen insulin-like 3 (INSL3) dan reseptornya RXFP²
 - Kelainan gen reseptor hormon androgen (AR) dan estrogen (ESR1)
- b. Riwayat Keluarga
 - Riwayat keluarga (terutama saudara laki-laki) dengan UDT
- c. Faktor Maternal
 - Rokok (meningkatkan risiko hingga 13%)
 - Konsumsi alkohol
 - Konsumsi analgesik berkepanjangan terutama saat trimester kedua kehamilan
 - Kadar hCG rendah
 - Konsumsi makanan organik (terutama produk susu) memiliki kecenderungan menurunkan risiko UDT¹⁵
 - Tingginya asupan makanan yang dimasak dengan teknik pengasapan (smoked foods)¹⁶
 - Konsumsi *dried food* (apricot, anggur kering) menurunkan risiko UDT¹⁷
 - Riwayat hipertensi pada kehamilan
- d. Faktor Lingkungan
 - Paparan bahan kimia mengganggu hormon endokrin selama kehamilan seperti pestisida, flamat, dan estrogen sintetik⁹

3.5 Patofisiologi

3.5.1 Gangguan dan Penurunan Testis

Proses turunnya testis terbagi dalam dua fase, yaitu transabdominal dan inguinal. Selama fase transabdominal, terdapat sekresi androgen oleh sel Leydig janin pada trimester pertama kehamilan yang dirangsang oleh human chorionic gonadotropin (hCG) plasenta, kemudian dilanjutkan oleh hormon Luteinizing (LH) dari hipofisis anterior janin. Selain itu, hCG juga mengatur sekresi gen insulin-like peptide 3 (INSL3)¹⁸. Induksi pada gubernakulum bergantung pada fungsi gen INSL3¹⁹. Delesi pada gen tersebut menyebabkan

UDT bilateral dengan testis dan duktus genital yang bebas bergerak²⁰. Pada usia 15 minggu regulasi hormon anti-Mullerian menyebabkan duktus Mullerian mengalami regresi, sedangkan duktus Wolffii berkembang menjadi epididimis dan vas deferens²¹. 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^{22,23}.

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*). Tiga hormon yang berperan penting dalam proses penurunan testis di antaranya adalah anti-mullerian hormon (AMH), INSL3, dan androgen. Kelainan pada AMH atau reseptornya dapat menyebabkan kegagalan regresi duktus mullerian sehingga terjadi *Persisten Mullerian Duct Syndrome* (PMDS) yang ditandai dengan undesensus testis. INSL3 merupakan hormon yang diproduksi oleh sel leydig janin dan berperan dalam pertumbuhan serta diferensiasi gubernakulum. Kelainan pada INSL3 atau reseptornya dapat menyebabkan gangguan penurunan testis. Androgen (utamanya testosteron dan dihidrotestosteron) berperan dalam menstimulasi saraf genitofemoral untuk melepaskan *calcitonin gen-related peptide* (CGRP), yaitu neurotransmitter yang memengaruhi migrasi gubernakulum. Kelainan pada hormon ini dapat menyebabkan proses migrasi gubernakulum menjadi terhambat²⁴.

Peningkatan insidensi gangguan sistem reproduksi pada laki-laki dapat terjadi akibat peningkatan paparan estrogen selama gestasi²⁵. Beberapa pestisida dan bahan kimia sintetis dapat bertindak sebagai modulator hormonal dan sering memiliki aktivitas estrogenik (*xeno-oestrogens*)²⁶. Sifat estrogenik dan anti-androgenik bahan-bahan kimia tersebut dapat menyebabkan hipospadia, undesensus testis, penurunan densitas sperma, dan peningkatan insidens tumor testis²⁷.

3.6 Diagnosis

Anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan kunci utama dalam evaluasi pasien dengan kriptorkismus^{5,9}.

Faktor risiko meliputi berat badan lahir rendah (BBLR) berhubungan erat dengan UDT, dan penurunan testis spontan pasca kelahiran cenderung lebih rendah pada anak laki-laki dengan riwayat BBLR dibandingkan dengan yang memiliki berat lahir normal. Selain itu, informasi menyeluruh mengenai status

merokok ibu serta adanya dan tingkat keparahan komorbiditas maternal seperti hipertensi atau diabetes selama kehamilan dan paparan obat hormonal, gangguan genetik atau gangguan hormon, riwayat usia kehamilan perlu dikaji, karena faktor-faktor ini berpotensi meningkatkan risiko UDT⁹. Perlu ditanyakan pula 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. Riwayat nyeri dan pembengkakan pada skrotum juga perlu ditanyakan untuk menyingkirkan adanya torsio testis yang terlewatkan⁴.

Dalam pemeriksaan testis, pasien yang diperiksa dalam posisi *frog-legged supination* atau duduk dipangkuan orang tua. Pemeriksaan harus meliputi perabaan testis, posisi mobilitas, ukuran dan posisi meatus urethra^{4,9,23}. 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 ditekan⁴. Pada testis yang teraba, penting untuk melakukan pemeriksaan dengan mempertahankan posisi testis didalam skrotum selama 30 detik untuk membuat otot kremaster lelah. Hal ini dapat digunakan untuk membedakan testis retraktil dan UDT⁹.

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^{4,9}. Hal ini disarankan karena abduksi pada paha dapat menghambat refleks kremaster atau refleks yang muncul ketika melakukan *scratching* paha bagian dalam²³. Jika masih tidak teraba, kemungkinan letak testis ektopik perlu dipikirkan⁴.

Pada kasus testis tidak teraba unilateral, evaluasi terhadap testis kontralateral penting dilakukan karena ukuran dan lokasinya dapat memberikan informasi prognostik yang signifikan. Sementara itu, pada kondisi testis tidak teraba bilateral atau terdapat indikasi gangguan/varian perkembangan seksual Disorders/Differences of Sex Development (DSD), diperlukan penilaian diagnostik lanjutan secara komprehensif⁹.

Pemeriksaan radiologis, seperti ultrasonografi (USG) sensitivitas (45%) dan spesifisitasnya (78%)²⁸ dan Magnetic Resonance Imaging (MRI) memiliki keterbatasan diagnostik dalam mendeteksi secara pasti keberadaan testis, khususnya testis intraabdominal, karena sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Oleh karena itu, penggunaan modalitas pencitraan tersebut pada kasus UDT tidak direkomendasikan secara rutin, dan hanya dipertimbangkan dalam kondisi tertentu, misalnya pada dugaan disorder of sex development (DSD)

untuk mengidentifikasi struktur Müllerian. Dalam praktek klinis, kasus UDT yang tidak teraba diagnosis dapat ditegakkan cukup melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik, kemudian dikonfirmasi dan ditatalaksana melalui laparoskopi diagnostik, yang merupakan standar emas dengan sensitivitas dan spesifisitas yang mendekati 100%^{4,28}.

Pada kasus testis bilateral yang tidak teraba dan bahkan tanda seperti ambiguitas genital, hiperpigmentasi skrotum, pikirkan kemungkinan *Disorder of Sex Development (DSD)*, perlu dilakukan konsultasi dengan para ahli serta penilaian status endokrin dan genetik^{4,23}.

3.7 Komplikasi

3.7.1 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 terjadi²⁹. Penurunan rasio sel germinal terhadap tubulus seminiferus (G/T) pada UDT dapat terjadi sejak dalam kandungan. Bukti menunjukkan bahwa janin dengan UDT memiliki nilai G/T lebih rendah dan sebanyak 23% diantaranya sudah berada di bawah ambang normal saat lahir. Setelah usia 2-3 tahun, sebagian besar anak dengan UDT mengalami degenerasi berat pada sel germinal dan hanya menyisakan sel Sertoli pada saat biopsi. Proses degenerasi ini kemungkinan disebabkan oleh suhu yang tinggi diluar skrotum dan gangguan hormonal³⁰.

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 dahulu banyak digunakan, namun kini telah ditinggalkan karena meningkatnya apoptosis sel germinal setelah terapi³¹. Penelitian meta-analisis tentang penggunaan terapi dengan GnRH dan hCG memberikan angka keberhasilan yang buruk. Dilaporkan bahwa pemberian terapi hCG bisa membahayakan spermatogenesis kedepannya⁵.

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 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 tepat⁵.

3.7.2 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 undescensus testis, 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 germ cell dan sel Sertoli^{23,32}. Parameter semen (jumlah sperma, motilitas, morfologi, dan sebagainya) seringkali terganggu pada pria dengan riwayat kriptorkismus. Tindakan pembedahan dini dapat memberikan efek positif terhadap fertilitas di kemudian hari³³.

Laki-laki dengan riwayat UDT unilateral memiliki angka keberhasilan menjadi ayah (paternitas) yang hampir setara dengan laki-laki tanpa riwayat UDT (89,7% VS 93,7%)³³. Sedangkan pada laki-laki dengan UDT bilateral, tingkat paternitas dilaporkan menurun menjadi sekitar 35–53%. Studi tentang hasil jangka panjang pada UDT bilateral yang tidak ditangani menunjukkan bahwa 100% mengalami oligospermia dan 75% azospermia. Pada populasi tersebut yang kemudian ditangani, dilaporkan sebanyak 75% tetap mengalami oligospermia dan 42% azospermia³⁴.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan undescended testis (UDT) unilateral yang menjalani orchidektomi tidak mengalami penurunan fertilitas yang signifikan dibandingkan pasien yang menjalani orchiopexy maupun yang tidak mendapat terapi. Angka sperma normal mencapai 77% dan motilitas 79% pada pasien pasca-orchidektomi, lebih tinggi dibanding kelompok tanpa penanganan (42% dan 58%)³⁵. Temuan serupa oleh Gómez-Pérez et al., yang melaporkan 47% pasien pasca-orchidektomi memiliki konsentrasi sperma normal, dibandingkan 36% pada kelompok orchiopexy dan 53% pada kelompok tanpa terapi. Data ini menunjukkan bahwa orchidektomi pada UDT unilateral dengan testis ektopik yang tidak layak dipertahankan tidak secara bermakna menurunkan potensi fertilitas, terutama bila testis kontralateral dalam keadaan normal³⁶.

Meskipun demikian, kemampuan untuk menjadi seorang ayah tidak bergantung pada usia saat orkidopeksi, lokasi testis sebelum operasi, maupun ukuran testis sebelum operasi⁵. Namun, riwayat UDT unilateral tetap dapat mengakibatkan potensi penurunan fertilitas, seperti memanjangnya waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kehamilan³⁷. UDT bilateral berkaitan signifikan dengan penurunan fungsi testis pasca orkidopeksi ditunjukkan dari peningkatan kadar hormon FSH dan LH yang mencolok, penurunan kadar inhibin B, serta risiko azoospermia yang lebih dari dua kali lipat jika dibandingkan dengan UDT unilateral³⁸. Namun tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada UDT teraba dan tidak teraba³⁹.

Pasien pasca tindakan operasi orchidectomy umumnya menunjukkan angka paternitas, fungsi ereksi, dan kualitas hidup yang sebanding dengan populasi kontrol. Meskipun terdapat kecenderungan penurunan angka paternitas pada pasien dengan kehilangan testis, perbedaannya tidak signifikan secara statistik, dan disfungsi ereksi sedang-berat tetap jarang ditemukan⁴⁰.

3.7.3 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 UDT⁴¹. 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 testis³³.

Paparan suhu tinggi pada testis, gangguan maturasi sel germinal, dan perubahan hormonal saat pubertas diduga berperan dalam perkembangan kanker pada pasien UDT. Paparan suhu intraperitoneal atau inguinal yang lebih tinggi pada UDT dapat mengganggu mekanisme apoptosis fisiologis selama masa perkembangan sel germinal sehingga memungkinkan gonosit yang abnormal tetap bertahan. Gonosit yang mengalami kegagalan eliminasi ini berpotensi untuk mengalami mutasi genetik yang dapat bertransformasi menjadi *Germ Cell Neoplasia In Situ* (GCNIS). Sel germinal yang abnormal ini ditandai dengan ekspresi PLAP (*Placental-like alkaline phosphatase*), suatu penanda yang secara normal ditemukan pada gonosit. Pada UDT, terjadi keterlambatan maturasi sel germinal sehingga menyebabkan sel PLAP-positif ini persisten hingga menjelang pubertas. Normalnya sel PLAP-positif akan menghilang paska pubertas. Namun pada kasus UDT, sel ini tetap persisten dan berkembang menjadi kanker. Perubahan hormonal selama pubertas dianggap

berperan dalam aktivasi jalur onkogenik yang mendasari transformasi menjadi GCNIS⁴¹.

Orkidopeksi yang dilakukan sebelum usia pubertas dilaporkan dapat menurunkan risiko terjadinya kanker testis⁴². 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. Sehingga semua pria dengan riwayat UDT harus diperingatkan bahwa mereka memiliki peningkatan risiko terjadinya kanker testis dan harus melakukan pemeriksaan testis mandiri secara rutin setiap bulan setelah memasuki pubertas untuk deteksi dini kanker^{5,9}.

Kehilangan testis, termasuk akibat orchidektomi pada kasus UDT, dapat menimbulkan dampak psikologis signifikan, seperti penurunan harga diri, rasa malu, serta gangguan citra tubuh dan maskulinitas. Pemasangan testicular prosthesis (TPP) diketahui berperan penting dalam mengurangi beban psikososial ini dengan memperbaiki citra diri, meningkatkan kepercayaan diri, serta memperbaiki kualitas hidup pasien. Studi menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang menerima TPP merasa puas, dengan 71% menyatakan akan menjalani prosedur ini kembali jika diperlukan dan 79% merekomendasikannya kepada pasien lain. Kurangnya konseling dokter merupakan faktor utama penolakan terhadap TPP, menegaskan pentingnya edukasi preoperatif yang komprehensif dalam mendukung pemulihan psikologis pasien^{43,44}.

3.8 Tatalaksana

3.8.1 Terapi Hormonal

Pemberian hCG atau GnRH tidak direkomendasikan pada tatalaksana UDT pada pasien dewasa⁵. 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 germinal³¹. Oleh karena itu terapi hormonal tidak dianjurkan lagi saat ini⁵.

3.8.2 Terapi Pembedahan

Angka keberhasilan terapi bedah pada kasus UDT adalah 70-90%⁴⁵. Ketika *spermatic cords* atau pembuluh darah spermatik terlalu pendek untuk perpindahan testis ke dalam skrotum, *orchidopexy* bertingkat (prosedur Fowler-Stephenson) dapat dilakukan. Teknik tersebut dapat dilakukan dengan bedah terbuka, laparoskopi, atau bedah mikro³⁷.

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 intraabdomen, dapat dilakukan dengan laparoskopi diagnostik. Untuk testis yang berada > 2 cm diatas 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 intraabdomen (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 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-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 feasibel untuk dilakukan pembedahan. Namun, biopsi multipel pada UDT direkomendasikan pada saat orkidopeksi untuk mengeksklusi GCNIS intratestis sebagai indikator prognostik perkembangan GCT di masa depan⁴⁶.

Tatalaksana UDT dimulai dari usia 6 bulan, karena setelah usia 6 bulan, UDT jarang turun ke skrotum. Tatalaksana yang memposisikan testis kembali ke skrotal 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 progresif⁴.

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 azoospermia³⁴.

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%⁴⁷. 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)⁵.

Kesimpulan

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

3.10 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Jangan gunakan terapi hormonal pada UDT pada pria pasca-pubertas.	Kuat
Terapi pembedahan pada UDT memiliki tingkat keberhasilan tinggi dan direkomendasikan antara usia 6 hingga 18 bulan untuk mempertahankan fungsi fertilitas optimal	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 dapat ditawarkan untuk menjalani orkidektomi karena memiliki risiko malignansi yang lebih tinggi.	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;136(6):872–80.
3. Kikkawa K, Ueda Y, Yamashita S, Kohjimoto Y, Hara I, Djordjevic M. The Importance of Follow-Up and Evaluation of Intraoperative Findings to Determine Surgical Indications for Retractable Testis. *Adv Urol [Internet]*. 2023 Jan 1 [cited 2025 Jun 3];2023(1):8764631. Available from: [/doi/pdf/10.1155/2023/8764631](https://doi/pdf/10.1155/2023/8764631)
4. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, LA 't Hoen, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology; 2025.
5. Salonia A, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, Dinkelman-Smith M, Falcone M, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health – Limited Update March 2025. Edn. prese. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2025.
6. van Brakel J, de Muinck Keizer-Schrama SM, van Casteren NJ, Hazebroek FW, Dohle GR. Scrotal ultrasound findings in previously congenital and acquired unilateral undescended testes and their contralateral normally descended testis. *Andrology*. 2015;3(5):888–94.
7. van Brakel J, Kranse R, de Muinck Keizer-Schrama SM, al. et. Fertility potential in a cohort of 65 men with previously acquired undescended testes. *J Pediatr Surg*. 2014;49(4):599–605.
8. Varela-Cives R, Mendez-Gallart R, Estevez-Martinez E, al. et. A cross-sectional study of cryptorchidism in children: testicular volume and hormonal function at 18 years of age. *Int Braz J Urol*. 2015;41(1):57–66.
9. Kolon TF, Herndon CD, Baker LA, al. et. Evaluation and treatment of cryptorchidism: AUA guideline. *J Urol*. 2014;192(2):337–45.
10. Bulemela JC, Ngibarwa EN, Ramaiya K, al. et. 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.
11. Organization WH. WHO recommendations for care of the preterm or low birthweight infant. Geneva: World Health Organization; 2022.
12. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, al. et. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet*. 2004;363(9417):1264–9.
13. Gurney J, Sarfati D, Stanley J, Studd R. Do ethnic patterns in cryptorchidism reflect those found in testicular cancer? *J Urol*. 2013;190(5):1852–7.
14. Kurpisz M, Havryluk A, Nakonechnyj A, al. et. Cryptorchidism and long-term consequences. *Reprod Biol*. 2010;10(1):19–35.
15. Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, Papadopoulou E, Hoppin JA, Alexander J, et al. Organic Food Consumption during Pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Environ Health Perspect [Internet]*. 2015 Mar 1 [cited 2025 Jun 3];124(3):357. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4786987/>
16. Giordano F, Carbone P, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Figà-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol [Internet]*. 2008 May [cited 2025 Jun 3];22(3):249–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18426520/>
17. Yilmaz A, Satir A, Sancar S, Demirci H. Factors Affecting the Formation of Undescended Testis Including Maternal Nutritional Habits. *Eur J Hum Heal*. 2024;4(4):108–118.
18. Rodprasert W, Virtanen HE, Mäkelä JA, Toppari J. Hypogonadism and Cryptorchidism. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]*. 2020 Jan 15 [cited 2025 Jun 3];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010061/>
19. Huang Z, Kaftanovskaya EM, Rivas B, al. et. Mechanisms of INSL3 signaling in male reproductive organs. *Ital J Anat Embry*. 2013;118(1):32–3.
20. Hughes IA, Acerini CL. Factors controlling testis descent. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(Suppl 1):S75–82.

21. Wahyudi I, al. et. Panduan Tatalaksana Urologi Pediatrik di Indonesia. edition 4th, editor. 2022.
22. Arrighi S, Bosi G, Groppetti D, al. et. An insight into testis and gubernaculum dynamics of INSL3 - RXFP2 signalling during testicular descent in the dog. *Reprod Fer Dev*. 2010;22(5):751–60.
23. Partin AW, Dmochowski RB, Kavoussi LR, Peters CA. *Campbell Walsh Wein UROLOGY*. 12th ed. philadelphia, USA: Elsevier Heal; 2020.
24. Reny SE, Mukherjee A, Mol PM. The curious case of testicular descent: factors controlling testicular descent with a note on cryptorchidism. *African J Urol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2025 Jun 3];29(1):1–11. Available from: <https://afju.springeropen.com/articles/10.1186/s12301-023-00342-w>
25. Nation TR, Buraundi S, Balic A, al. et. The effect of flutamide on expression of androgen and estrogen receptors in the gubernaculum and surrounding structures during testicular descent. *J Pediatr Surg*. 2011;46(12):2358–62.
26. Cederroth CR, Nef S. Diethylstilbestrol action on Leydig cell function and testicular descent. *Chim Int J Chem*. 2008;62:401–5.
27. Svechnikov K, Stukenborg JB, Savchuck I, Söder O. Similar causes of various reproductive disorders in early life. *Asian J Androl*. 2014;16(1):50–9.
28. Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2011 Jan [cited 2025 Jun 3];127(1):119–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149435/>
29. Mahood IK, Scott HM, Brown R, al. et. In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Env Heal Perspect*. 2007;115(Suppl 1):55–61.
30. Thorup J, Hildorf S, Hildorf AE, Baastrup JM, Mamsen LS, Andersen CY, et al. The fate of germ cells in cryptorchid testis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 3;14:1305428.
31. Shaha C, Tripathi R, Mishra DP. Male germ cell apoptosis: regulation and biology. *Philos Trans R Soc L B Biol Sci*. 2010;365(1546):1501–15.
32. Niedzielski JK, Oszukowska E, Słowikowska-Hilczar J. Undescended testis - current trends and guidelines: a review of the literature. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):667–77.
33. Moretti E, Di Cairano G, Capitani S, al. et. Cryptorchidism and semen quality: a TEM and molecular study. *J Androl*. 2007;28(1):194–9.
34. Chung E, Brock GB. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J*. 2011;5:210.
35. Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, Namiki M, Fujioka H, Kiyohara H, et al. Surgical management of undescended testis: Retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J Urol* [Internet]. 1989 [cited 2025 Jun 7];142(3):749–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2570166/>
36. Gómez-Pérez R, Osuna JA, Arata-Bellabarba G. Surgical vs. untreated cryptorchidism: Effects on fertility. *Arch Androl* [Internet]. 2004 Jan [cited 2025 Jun 7];50(1):19–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14660166/>
37. Goel P, Rawat JD, Wakhlu A, Kureel SN. Undescended testicle: An update on fertility in cryptorchid men. *Indian J Med Res*. 2015;141(2):163–71.
38. ANK A, MHW P, GWK D. Does Bilateral Undescended Testis Have Worst Testicular Function Than Unilateral Cases? A Meta-Analysis of Adult Orchidopexy Patients. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2025;
39. MH W, ANK A, GWK D. Evaluating Hormonal Differences in Post-Orchidopexy Patients: A Meta-Analysis of Palpable vs. Nonpalpable Undescended Testis. *Arch Ital di Urol e Androl*. 2025;
40. Mäkelä EP, Roine RP, Taskinen S. Paternity, erectile function, and health-related quality of life in patients operated for pediatric testicular torsion. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2025 Jun 9];16(1):44.e1-44.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734118/>
41. Pourkeramati F, Soltanghorae H, Amirjannati N, al. et. Prevalence of intratubular germ cell neoplasia in cryptorchid testes of infertile men. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(4):339–42.

42. Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, al. et. Paternity after bilateral cryptorchidism. A controlled study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151(3):260–3.
43. Zhang F, Gao S, Xie L, Yin T, Sha Y. Advances and Clinical Applications of Testicular Prostheses. *Andrologia* [Internet]. 2025 Jan 1 [cited 2025 Jun 7];2025(1):5760800. Available from: [/doi/pdf/10.1155/and/5760800](https://doi/pdf/10.1155/and/5760800)
44. Srivatsav A, Balasubramanian A, Butaney M, Thirumavalavan N, McBride JA, Gondokusumo J, et al. Patient Attitudes Toward Testicular Prosthesis Placement After Orchiectomy. *Am J Mens Health* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Jun 7];13(4):1557988319861019. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6685124/>
45. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, al. et. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1835–41.
46. Banks K, Tuazon E, Berhane K, al. et. 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.* 2013;3:182.
47. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variations in timing of surgery among boys who underwent orchidopexy for cryptorchidism. *Pediatrics.* 2010;126(3):e576–82.

BAB IV

KEGANASAN SEL GERMINAL DAN MIKROKALSIFIKASI TESTIKULAR

Dyandra Parikesit, Ricky Adriansjah, Didit Pramudhito, Syah Mirsyah Warli

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 RSHS Bandung oleh Sugandi menyebutkan bahwa sebanyak 24% dari seluruh keganasan urologi di RSHS adalah tumor testis.² Studi di RS Soetomo Surabaya menemukan dalam periode 5 tahun, terdapat sebanyak 46 kasus tumor testis dengan insidensi 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/UDT, ras kulit putih, riwayat keluarga dengan tumor testis, riwayat personal dengan tumor testis yang kontra-lateral serta adanya *germ cell neoplasm in situ* (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 MicroRNA, khususnya miR-371a-3p, saat ini tengah dikembangkan sebagai biomarker non-invasif yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk mendeteksi TGCT aktif, termasuk pada tahap dini, dan lebih baik dibandingkan marker konvensional (AFP, β -hCG, LDH). 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 Sehingga pada pasien dengan usia muda yang

belum atau baru saja berkeluarga perlu dipertimbangkan sebelum menjalani terapi agen gonadotoksik atau menjalani pembedahan ablasi yang dapat mengganggu spermatogenesis atau ejakulasi (kemoterapi, terapi radiasi, pembedahan retroperitoneal).⁷ Pilihan terapi yang dapat direkomendasikan adalah onco-TESE atau *cryopreservation semen (masturbasi, elektroejakulasi, atau vibratory stimulation)*.⁸ Terapi hormonal seperti FSH rekombinan dan GnRH pulsatile telah diteliti sebagai modalitas untuk merangsang spermatogenesis, khususnya pada pria dengan hipogonadotropik hipogonadisme sekunder setelah terapi gonadotoksik.

1) Onco-TESE

Pasien dengan keganasan, onco-TESE sering dilakukan karena tingginya risiko azoospermia. Insidensi azoospermia sebelum tatalaksana adalah 5 – 10% pada pasien dengan kanker testis (lebih tinggi 1 % dibandingkan populasi normal).⁹ Tindakan TESE yang dilakukan bersamaan pada saat prosedur orchiectomy dinamakan onco-TESE.¹⁰ Prinsip pembedahan pada Onco-TESE tidak berbeda dengan teknik mTESE pada pria dengan infertilitas (misal NOA). Dalam hal ini, rujukan ke dokter spesialis urologi yang ahli dalam bidang *microsurgery* disarankan dengan fasilitas untuk kriopreservasi sperma.⁶ Tindakan onco-TESE 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 onco-TESE dikombinasikan dengan ICSI pasien azoospermia akibat keganasan.¹¹

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

1. TESE diambil dari testis kontralateral (normal) pada saat orchiectomy akibat tumor testis unilateral
2. TESE diambil dari sisi sehat pada tumor dengan tumor testis synchronous bilateral
3. TESE diambil pada testis dengan tumor *metachronous* pada pasien dengan riwayat orkidektomi.

Tingkat keberhasilan pengambilan sperma pada tindakan onco-TESE adalah 45 – 59%. Angka ini tidak jauh berbeda dibandingkan pada pasien normal (bukan keganasan) yaitu sekitar 30 – 60%.⁹ Salah satu kegagalan dari oncoTESE disebabkan oleh spermatozoa yang ditemukan terpengaruh oleh keganasan atau spermatozoa ditemukan berasal dari

tubulus seminiferous dengan karsinoma in situ.¹² Fungsi Leydig terganggu pada TGCT, bahkan pada testis kontralateral, sehingga evaluasi hormonal pra dan pascaterapi diperlukan

2) Kriopreservasi / sperm bank

Prosedur standar yang dilakukan pada pasien yang akan dilakukan preservasi fertilitas sebelum terapi sitotoksik.⁶ Dengan semakin berkembangnya TRB dan *sperm banking*, memungkinkan penyimpanan sperma bahkan pada pria dengan kualitas sperma yang rendah.¹³ Tingkat keberhasilan pengambilan sperma untuk keperluan penyimpanan berbeda-beda bergantung kepada tindakan tatalaksana pada tumor yang dilakukan (Tabel 7).¹⁴

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.¹⁴ Penelitian oleh Saito, dkk., 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.¹⁵ Kriopresevasi sangat direkomendasikan untuk semua pasien kanker yang akan mendapatkan kemoterapi, radioterapi, RPLND.¹⁶

4.3 Mikrolitiasis Testikular

Mikrolitiasis testikular (TM) adalah diagnosis radiologi tanpa *hyperechoic shadow* berukuran 1 – 3 mm pada parenkim testis.¹⁷ 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, hipogonad, pria pseudohemaprodit, varikokel, kista epididimis, *pulmonary microlithiasis* dan limfoma non-hodgkin.²⁰ Insidensi dilaporkan lebih tinggi pada alat USG yang memiliki frekuensi lebih tinggi.²¹

Hubungan antara TM dengan infertilitas masih belum jelas, akan tetapi berhubungan dengan disgenesis testis. TM lebih sering ditemukan pada pria infertil dibanding populasi umum, dengan prevalensi mencapai 4,5%. TM diperkirakan disebabkan sel mati yang masuk dan menyumbat tubulus

seminiferus dan kegagalan sel sertoli untuk memfagositosis debris menyebabkan terjadinya kalsifikasi. Sampai saat ini belum ditemukan dampak TM terhadap keberhasilan kehamilan pada teknologi reproduksi berbantuan, termasuk ICSI. TM ditemukan pada testis yang berisiko 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.⁷

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; $p < 0,0001$).¹⁸ TM harus dianggap sebagai pre-malignan 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.¹⁹ 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. Risiko GCNIS meningkat pada pasien TM bilateral disertai atrofi testis, riwayat TGCT, atau kriptorkismus. Namun, sebagian besar pria dengan TM tidak memiliki kanker testis dalam 5 tahun follow-up. TESE dapat dilakukan pada pasien dengan TM apabila terdapat indikasi yang jelas, seperti azoospermia, terutama bila volume testis masih baik dan kadar hormon dalam batas normal. Tidak ditemukan kontraindikasi langsung untuk TESE pada pasien dengan TM, namun evaluasi menyeluruh diperlukan untuk menilai keberhasilan dan keamanan prosedur.

Tabel 7. Karakteristik fertilitas dan reproduksi pada pasien kanker testis¹⁴

	Orchiectomy + active surveillance, %	Orchiectomy + kemoterapi, %	Orchiectomy + RPLND, %	Orchiectomy + RT, %
Kemungkinan azoospermia	18 ^a	18 ^a	14 ^a	6 ^a
Kemungkinan konsepsi normal	65 ^a	47 ^a	52 ^a	28 ^a
IUI berhasil	16	16	16	16
IVF berhasil	29	29	29	29
Keberhasilan microTESE	50	85	50	50
Keberhasilan ICSI	43	43 ^b	43	43

Kemungkinan keberhasilan kehamilan (<i>cryopreservation</i>)	72	63	67	56
Kemungkinan keberhasilan kehamilan (tanpa <i>cryopreservation</i>)	62	52	54	38

^a minimal 12 bulan pasca terapi

Tabel 8. Faktor risiko yang memerlukan pemantauan pada pasien mikrolitiasis testikular¹⁹

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

Decastro dkk mengindikasikan bahwa kanker testis tidak akan terjadi pada mayoritas pria dengan TM (98,4%) pada saat *follow-up* selama 5 tahun.¹⁸ Sehingga, 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 8).^{19,20}

Pasien-pasien ini juga dapat ditawarkan untuk menjalani pemeriksaan fisik tahunan oleh urologis dan *follow-up* dengan US, meskipun protokol *follow-up* dapat sulit untuk diimplementasikan pasien-pasien muda yang bervariasi ini. Karena atrofi testis dan infertilitas memiliki kaitan dengan kanker testis, beberapa penulis merekomendasikan biopsi atau US *follow-up* bila tampak TM.²¹ Pada kasus TM dengan temuan USG yang tidak konklusif dan faktor risiko tinggi dapat dipertimbangkan pemeriksaan MRI Skrotum dengan sekuens T2 dan DWI untuk karakteristik TM dan deteksi GCNIS Non-Invasif. Biopsi testis hanya dipertimbangkan jika ada TM bilateral disertai testis hipotropik atau kelainan semen berat. 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. Akan tetapi, TM bilateral yang disertai testis atrofi menunjukkan risiko tinggi terhadap carcinoma in situ (CIS) dengan OR hingga 9,36. Pada pasien-pasien dengan TM insidental, risiko GCNIS kemungkinan

rendah dan pendekatan yang logis adalah dengan menginstruksikan pasien untuk melakukan pemeriksaan testis sendiri secara rutin. Studi prospektif selama 10 tahun menunjukkan bahwa CIS hanya ditemukan pada pasien TM dengan testis hipotropik, memperkuat bahwa TM tanpa kelainan morfologis testis tidak memerlukan tindakan invasif. EAU 2025 menekankan pentingnya integrasi follow-up multidisipliner (urologi, endokrinologi, psikologi) untuk pria pasca terapi TGCT selama minimal 10 tahun.

Tabel 9. Rekomendasi pemeriksaan pencitraan dan pemantauan pada pasien mikrolitiasis testikular¹⁹

USG	< 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 normal dengan faktor risiko ^a	GCT dalam pemantauan onkologis	USG berkala	USG berkala	GCT dalam pemantauan onkologis
	Faktor lain: D/C			Faktor lain: D/C
Gangguan genetic (Klinefelter)	Pemantauan dengan USG pada bulan 6 dan 12, cari nodul berukuran > 3mm Jika tidak ada: D/C	Pemantauan dengan USG pada bulan 6 dan 12, cari nodul berukuran > 3mm Jika tidak ada: D/C	Rujuk ke spesialis	D/C
Lesi fokal	Rujuk pada spesialis Pertimbangkan pemantauan ketat (setiap 4 – 6 minggu) dengan MRI kontras, biopsi, atau orkidektomi			
Makrokalsifikasi				
D/C: Tidak perlu pemantauan				

4.4 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Anjurkan pria dengan TM untuk melakukan pemeriksaan mandiri meskipun tanpa faktor risiko tambahan, karena hal ini dapat membantu 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 testis atrofik).	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 US pada pasien dengan TM dengan lesi yang berkaitan, lakukan eksplorasi pembedahan 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.	Kuat
Bila fasilitas tersedia, lakukan kriopreservasi sperma sebelum tindakan orkidektomi terencana atau sebelum terapi onkologis tambahan (neoadjuvan atau adjuvan) karena pria dengan kanker testis dapat memiliki abnormalitas semen yang signifikan (termasuk azoospermia).	Kuat
Pria dengan kanker testis dan azoospermia atau abnormalitas berat pada parameter semen dapat ditawarkan untuk menjalani onco-TESE pada saat orkidektomi radikal.	Lemah
Panel berpendapat sebaiknya ditawarkan kriopreservasi sebelum dilakukan tindakan orkidektomi, kemoterapi, radioterapi dan RPLND apabila tersedia fasilitas kriopreservasi dan tanpa menunda terapi untuk keganasan	Lemah

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 I, 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. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5.
8. Paduch DA. Testicular cancer and male infertility. *Curr Opin Urol*. 2006;16(6):419–27.
9. 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.
10. Parekh N V., Lundy SD, Vij SC. Fertility considerations in men with testicular cancer. *Transl Androl Urol*. 2020;9(1):14–23.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Jahnukainen K, Ehmkke 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>
17. 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>
18. DeCastro BJ, Peterson AC, Costabile RA. A 5-Year Followup Study of Asymptomatic Men With Testicular Microlithiasis. *J Urol*. 2008;179(4):1420–3.
19. 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.
20. 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.
21. 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

Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, Medianto, Doddy Widyawan Hami Seno, Ponco Birowo

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

- Kegagalan pertumbuhan dan perkembangan testis ipsilateral
- Adanya keluhan nyeri dan tidak nyaman
- Subfertilitas / infertilitas
- Hipogonadisme

5.2 Klasifikasi

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

- Subklinis : tidak dapat dipalpasi atau dilihat saat istirahat atau ketika manuver Valsava, akan tetapi dapat terlihat dengan pemeriksaan Doppler
- Grade 1 : dapat dipalpasi ketika dilakukan manuver Valsava
- Grade 2 : dapat dipalpasi ketika istirahat, tetapi tidak dapat dilihat
- 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 4052 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 spermatica 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. *Reactive oxygen species* 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 respon dari peningkatan suhu (*heat stress*), iskemia dan produk vasodilator seperti nitrit oksida. Kadar ROS dalam semen akan semakin tinggi dengan derajat keparahan varikokel.¹⁴

Aktivitas yang meningkatkan tekanan intra-abdomen, seperti mengangkat beban, dapat memperpanjang refluks vena spermatica sekaligus memperbesar diameternya. Studi prospektif dengan desain pre-post latihan menunjukkan adanya peningkatan diameter vena spermatica dan durasi refluks segera setelah aktivitas fisik pada penderita varikokel.¹⁵ Pedoman EAU juga menekankan bahwa penilaian refluks dengan manuver Valsalva merupakan bagian penting dari evaluasi diagnostik. Tinjauan sistematis ultrasonografi mendukung temuan bahwa adanya refluks berhubungan dengan perubahan parameter semen. Secara klinis, hal ini memberikan dasar biologis bahwa aktivitas yang memicu Valsalva dapat menimbulkan atau memperberat gejala varikokel.³

Kaitannya dengan aktivitas pekerjaan terutama terlihat pada tugas fisik berat atau pekerjaan lapangan. Dalam skrining wajib militer di Denmark, varikokel asimtomatik ditemukan pada sekitar 9% konskrip, dan kelompok ini memiliki kualitas semen yang lebih rendah dibandingkan rekan sebaya. Bukti terkait faktor pekerjaan memang masih bervariasi; pada klinik infertilitas, gaya hidup seperti merokok terbukti lebih berperan dibandingkan jenis pekerjaan itu

sendiri. Secara mekanistik, pekerjaan yang menuntut berdiri lama atau sering mengangkat beban dapat meningkatkan tekanan vena dan memicu refluks, sehingga memperberat keluhan varikokel pada individu rentan, meskipun bukti kausal yang langsung masih terbatas.¹⁶

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 Namun tidak harus dilakukan rutin kecuali pada pria dengan varikokel baru terdiagnosa pada saat usia dewasa atau tidak dapat direduksi, terutama jika ukurannya besar.¹⁷ 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.¹⁸ Pada rumah sakit dimana tatalaksana dilakukan dengan skleroterapi antegrad atau retrograd atau embolisasi, diagnosis dikonfirmasi dengan foto X-ray.¹⁹

Tampakan klinis varikokel bervariasi mulai dari asimtomatik, nyeri tumpul atau merasa penuh pada skrotum terutama ketika berdiri.^{3,20} Derajat grading varikokel memiliki keterkaitan erat terhadap morfologi sperma, konsentrasi dan motilitas.²¹ Pasien dengan varikokel biasanya datang berobat karena parameter semen yang tidak normal.^{22,23} Beberapa studi menunjukkan terjadi perbaikan parameter semen setelah dilakukan varikokelektomi, akan tetapi prosedur varikokelektomi sebagai manajemen infertilitas masih belum jelas.^{22,24}

5.6 Tatalaksana

5.6.1 Dasar Pertimbangan

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} Penurunan parameter semen berhubungan dengan derajat varikokel yang lebih tinggi dan usia.³

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.²⁵

Sebuah meta-analisis menunjukkan adanya perbaikan parameter analisis semen pasca intervensi bedah pada pasien dengan abnormalitas analisis semen sebelumnya. Selain itu, varikokelektomi dapat meningkatkan angka kehamilan dan kelahiran hidup serta meningkatkan keberhasilan *sperm retrieval rate* pada laki-laki azoospermia, sehingga varikokelektomi disarankan untuk dilakukan sebelum mengikuti program fertilitas.²⁵ Motilitas sperma progresif sebelum varikokelektomi merupakan faktor yang berhubungan secara signifikan dengan kejadian kehamilan spontan setelah varikokelektomi.²⁶

2) Varikokelektomi

Koreksi varikokel telah menjadi topik perdebatan di antara para klinisi selama beberapa dekade terakhir. Sebuah meta-analisis dari RCT dan beberapa studi observasional pada pria dengan varikokel yang bermakna secara klinis menunjukkan bahwa varikokelektomi secara signifikan meningkatkan hasil analisis semen, termasuk pria dengan NOA dengan hipo-spermatogenesis atau kelainan maturasi spermatid pada pemeriksaan patologi testis.²⁶ Tindakan varikokelektomi pada derajat varikokel yang tinggi menunjukkan perbaikan parameter sperma yang signifikan, sehingga perlu dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan saat konseling pasien.³ Penurunan kualitas nyeri pasca varikokelektomi turut ditemukan pada 48 – 90% pasien.²⁷

Dari hasil RCT, 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. Klinisi sebaiknya tidak merekomendasikan varikokelektomi pada varikokel tak terpalpasi yang terdeteksi hanya melalui pencitraan.¹⁷ Varikokelektomi tidak memiliki kontraindikasi yang kuat, tetapi kurang efektif pada pria dengan parameter dasar sperma yang sangat buruk dan varikokel derajat I.²⁹

Terapi varikokel menunjukkan manfaat klinis yang bermakna pada pria dengan parameter semen abnormal, termasuk peningkatan angka kehamilan dan kualitas semen, di mana meta-analisis melaporkan peningkatan signifikan pascaoperasi pada konsentrasi sperma, jumlah total sperma, motilitas progresif, motilitas total, dan morfologi sperma normal.^{30–32} Selain meningkatkan angka kehamilan, varikokelektomi juga terbukti meningkatkan angka kelahiran hidup, baik pada pria dengan azoospermia, parameter semen subnormal, maupun normozoospermia.²⁴

Studi oleh Wahyudi et al. (2024) mendukung temuan ini dengan menunjukkan bahwa teknik mikroligasi mampu memperbaiki motilitas, morfologi, dan konsentrasi sperma secara signifikan. Namun, peningkatan parameter tersebut tidak berkorelasi langsung dengan terjadinya kehamilan, di mana durasi infertilitas <2,5 tahun terbukti sebagai prediktor keberhasilan kehamilan yang lebih kuat. Oleh karena itu, riwayat infertilitas sebaiknya dipertimbangkan dalam seleksi pasien varikokelektomi.³³ Di sisi lain, penting untuk dicatat bahwa varikokelektomi tampaknya tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar FSH dan LH dalam aliran darah.³⁴

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.³⁵ Hasil meta-analisis dari uji klinis 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.^{35,36} Selain itu, meta-analisis terbaru melaporkan bahwa varikokelektomi dapat meningkatkan luaran pasca ART (*assisted reproductive technique*) pada pria dengan oligozoospermia (OR 1,69; 95%

CI 0,95 – 3,02).³⁷ Indeks fragmentasi DNA sperma (DFI) yang tinggi, terutama $\geq 20\%$, dapat dipertimbangkan sebagai indikasi tambahan untuk dilakukan varikokelektomi, meskipun parameter semen konvensional masih dalam batas normal.²⁴

Durasi yang dibutuhkan untuk perbaikan parameter semen adalah mencapai 2 siklus spermatogenesis (6 bulan)^{38,39} dan kehamilan spontan terjadi antara 6-12 bulan pasca varikokelektomi.⁴⁰ Meskipun demikian, penelitian sistematis dan meta-analisis terbaru oleh Mei, Y. *et al* (2024) menunjukkan peningkatan parameter semen yang signifikan dalam periode tiga bulan, kemudian mengalami plateau pada periode enam bulan dan dua belas bulan ($n = 279$).⁴¹

Indikator berikut dapat mengidentifikasi pasien dengan prognosis yang lebih baik untuk varikokelektomi^{19,33} :

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
7. Durasi Infertilitas $<2,5$ th

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.⁴² Tindakan profilaksis hanya dianjurkan pada kondisi penurunan (deteriorasi) pertumbuhan testis yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan klinis, pemeriksaan USG Doppler, dan/atau kelainan analisis semen.⁴³

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

a. 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 *sperm retrieval* (RR: 2,51; 95% CI: 1,6-3,96; $P<0,001$) dan luaran injeksi sperma intrasitoplasmik.^{24,44}

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 *sperm retrieval* 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.⁴⁵ Oleh karena itu, pada pria dengan varikokel klinis dan NOA, klinisi harus menjelaskan kepada pasangan bahwa belum ada bukti kuat yang mendukung perbaikan varikokel sebelum pengambilan sperma dan teknologi reproduksi berbantu (TRB).¹⁷

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 *sperm retrieval rate* yang lebih tinggi apabila varikokel di terapi terlebih dahulu sebelum dilakukan prosedur *sperm retrieval* dibanding dengan yang tidak dikerjakan varikokelektomi sebelumnya, disertai dengan adanya perbaikan pola histologis testis.²⁴

b. 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 pascaoperasi meningkat sebesar 34,3 ng/dL

(95% CI: 22,57-46.04) dibandingkan hasil praoperasi. Pada analisis antara kelompok intervensi dan non-intervensi (kontrol), turut menunjukkan hasil yang serupa, dengan rerata kadar serum testosterone meningkat sebesar 105,65 ng/dL (95% CI: 77,99-133.32) pasca varikokelektomi.⁴⁶ Namun, temuan ini harus ditanggapi secara bijak, dengan mempertimbangkan risiko dan keuntungan terapi bedah dibandingkan terapi pengganti testosterone. Pasien juga harus diedukasi bahwa keuntungan penuh yang didapat melalui tindakan varikokelektomi akan dinilai kembali melalui studi uji acak terkontrol prospektif.

c. Varikokelektomi untuk TRB dan SDF

Varikokelektomi dapat meningkatkan integritas DNA sperma, dengan rerata perbedaan sebesar -3,37% (95% CI -2,65 sampai -4,09).⁴² Varikokelektomi diketahui menurunkan tingkat fragmentasi DNA sperma (SDF) pascaoperasi sebesar 7,23%, dengan hasil konsisten pada berbagai teknik pembedahan dan metode pemeriksaan (SCSA, TUNEL, SCD). Efek terapi pada pasien dengan SDF praoperasi $\geq 20\%$ ditemukan lebih besar, menunjukkan hubungan positif antara tingkat SDF awal dengan efek terapi.⁴⁷ Selain itu, varikokelektomi juga menurunkan kadar malondialdehida (MDA) dalam semen, sebagai indikator stres oksidatif, yang memperkuat peran intervensi ini dalam memperbaiki lingkungan mikro testis.⁴⁸

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 $9,5 \times 10^6/\text{ml}$ (95% CI: 7,8, 11,38).²⁴ 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.⁴² Pada pasangan dengan usia maternal lanjut atau dengan cadangan ovarium rendah, TRB sebaiknya segera dilakukan, sementara varikokelektomi dapat dipertimbangkan secara simultan untuk

memperbaiki kualitas sperma dalam rangka mendukung peluang kehamilan di masa depan.⁴¹

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. Keputusan ini memerlukan diskusi yang menyeluruh dan terbuka dengan pasangan infertil, dengan mempertimbangkan cadangan ovarium pasangan wanita serta risiko bedah dan potensi keterlambatan dalam pelaksanaan TRB yang mungkin timbul akibat intervensi varikokel.³

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.²⁴ 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, meliputi terapi pembedahan maupun terapi berbasis radiologis. Bukti terkini menunjukkan bahwa teknik bedah mikro merupakan metode paling efektif diantara teknik pembedahan varikokelektomi yang lain.⁴² Bedah mikro varikokelektomi inguinal dan subinguinal menunjukkan tingkat kehamilan lebih tinggi, peningkatan konsentrasi dan motilitas sperma, serta risiko komplikasi dan rekurensi yang lebih rendah dibandingkan terapi ekspektatif maupun teknik varikokelektomi lainnya, meskipun prosedur bedah mikro memiliki kurva pembelajaran yang lebih tinggi, yang menyebabkan durasi operasi menjadi lebih lama.^{49–52}

Teknik berbasis radiologi adalah tindakan minimal invasif yang umum digunakan, meskipun memiliki angka rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan tindakan bedah mikro.²⁵ Terdapat dua jenis terapi radiologis utama untuk varikokel, yaitu embolisasi (menyumbat vena spermatika menggunakan coil atau balon melalui kateter selektif) dan skleroterapi (menggunakan zat sklerosan untuk menyebabkan penutupan vena) yang dapat dilakukan secara

antegrade maupun retrograde. Tinjauan Cochrane terbaru menunjukkan hasil yang tidak konklusif terkait perbandingan antara efek terapi pembedahan dan radiologis terhadap angka kehamilan dan kekambuhan varikokel. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada angka kehamilan maupun kekambuhan, dan bukti mengenai manfaat terhadap angka kelahiran hidup serta komplikasi masih tergolong rendah hingga sangat rendah tingkat kepastiannya.⁴⁹

Dalam hal komplikasi, sebuah meta analisis dari Fabiani *et al* (2022) terhadap 12 studi yang membandingkan antara ligasi bedah (n= 738) dengan kasus sklero-embolisasi (n=647) menunjukkan bahwa kejadian hidrokel pascaoperasi secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menjalani ligasi bedah dibandingkan sklero-embolisasi, sementara teknik radiologis justru dikaitkan dengan insiden orkiepididimitis pascaoperasi yang lebih tinggi.⁵³

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

Selain prosedur ligasi atau varikokelektomi mikro serta terapi radiologis, terdapat pula opsi *shunting* atau *bypass* vena, misalnya dengan melakukan anastomosis vena spermatika ke vena epigastrika inferior maupun superfisial. Pendekatan ini umumnya dipertimbangkan pada kondisi tertentu, seperti varikokel yang berhubungan dengan *nutcracker syndrome* atau kasus persisten dan rekuren. Saat ini, sebagian besar bukti masih berasal dari seri kasus dan studi observasional berskala kecil. Hasilnya menunjukkan patensi yang cukup baik serta adanya perbaikan gejala dan parameter semen pada sebagian pasien, meskipun durasi operasi relatif lebih panjang. Namun, pedoman utama hingga kini belum merekomendasikan prosedur ini sebagai tatalaksana rutin.^{18,54,55}

Tabel 10. 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 testis, edema skrotum	Kegagalan ligasi vena spermatika eksterna
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 spermatika eksterna, kerusakan pada usus, pembuluh darah, dan saraf, emboli paru, pneumoscrotum, peritonitis, nyeri bahu kanan pasca operasi

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* karena sebagian besar remaja laki-laki dengan varikokel tidak akan mengalami masalah fertilitas di kemudian hari.
- Penatalaksanaan varikokel efektif pada pria dengan analisis semen abnormal, varikokel klinis dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya.
- Perbaikan varikokel dapat meningkatkan angka kehamilan dan konsentrasi sperma pada pria dewasa infertil dengan analisis semen yang abnormal, namun perlu penelitian lebih lanjut terkait manfaat terhadap motilitas sperma dan morfologi normal.
- 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 SDF dan intervensi terhadap varikokel menunjukkan penurunan SDF

5.9 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Penatalaksanaan varikokel direkomendasikan pada remaja dengan penurunan volume testis ipsilateral (perbedaan ukuran > 2 mL atau 20%) dan adanya bukti disfungsi testikular progresif yang harus dikonfirmasi melalui dua kunjungan pemeriksaan lanjutan yang dilakukan dengan selang waktu enam bulan	Kuat
Tidak melakukan terapi varikokel pada pria infertil dengan parameter analisis semen normal atau pria dengan varikokel subklinis	Kuat
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. Varicocele: An overview. Vol. 4. 2013. p. 2840–4.
2. Duarsa GWK. Buku Ajar Massa Skrotum dan Testis: Etiopatogenesis, Tata Laksana. Airlangga University Press;2021;
3. Salonia A, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, Dinkelman-Smith M, Falcone M, et al. EAU Guidelines Sexual and Reproductive Health. Madrid: European Association of Urology; 2025.
4. Organization WH. 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;
6. Damsgaard J, Joensen UN, Carlsen E, Erenpreiss J, Blomberg Jensen M, Matulevicius V, et al. 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;
7. Shamsa A, Tx K. Laparoscopic Varicocelectomy. *Intech Open*. 2011;18:120–6.
8. Alsakhan B, Alrabeeah K, Delouya G, Zini A. Epidemiology of varicocele. *Asian J Androl*. 2016 Mar 18;
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, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, Campbell MF, Walsh PC, et al., editors. *Campbell-Walsh-Wein Urology. Volume 3: Campbell-Walsh-Wein Urology / editor-in-chief Alan W. Partin, MD, PhD ; editors Roger R. Dmochowski, MD, MMHC, FACS, Louis R. Kavoussi, MD, MBA, Craig A. Peters, MD. In: Twelfth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.*
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;
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;
13. M A. Oxidative Stress Induced Infertility in Varicocele. *Androl-Open Access*. 2016;05(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;
15. Atar M, Söylemez H, Oguz F, Beytur A, Altunoluk B, Kahraman B, et al. Effects of acute exercise on the diameter of the spermatic vein, and duration of reflux in patients with varicocele. *Scand J Urol*. 2013 June;47(3):206–10.
16. Lund L, Rasmussen HH, Ernst E. Asymptomatic Varicocele Testis. *Scand J Urol Nephrol*. 1993 Sept 1;27(3):395–8.
17. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline 2020; Amended 2024. Linthicum, MD: American Urological Association Education and Research, Inc; 2024.
18. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec;212(6):789–99.
19. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Male Infertility. In: EAU Guidelines. Arnheim, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2015.
20. Brenner JS, Ojo A. Causes of scrotal pain in children and adolescents. *UpToDate*;
21. Ariyati I, Mulyadi R, Birowo P. Association between varicocele grade and semen analysis parameter.
22. Gede P, Kusuma W, Dody D. Panduan Penanganan Infertilitas Pria. 2nd ed. Jakarta: Ikatan Ahli Urologi Indonesia; 2015.
23. Rizaldi F, Rate ASP. Semen Analysis And Varicocele Profile In Surabaya. *J Urol Univ Airlangga*. 2013;1:1–7.
24. Birowo P, Wijaya A JR, W R, N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin Androl*. 2020;30(1).
25. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male

infertility. *Nat Rev Urol*. 2017;

26. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur Urol*. 2011;
27. Baek P SR, HJ P, N.C. Comparison of the clinical characteristics of patients with varicocele according to the presence or absence of scrotal pain. *Andrologia*. 2019 Mar 2;
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 5;
29. Shah R, Agarwal A, Kavoussi P, Rambhatla A, Saleh R, Cannarella R. Consensus and diversity in the management of varicocele for male infertility: Results of a global practice survey and comparison with guidelines and recommendations. *World J Mens Health*. 2023;41(1):164–97.
30. Fallara G. The Effect of Varicocele Treatment on Fertility in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis of Published Prospective Trials. *Eur Urol Focus*. 2023;9:154.
31. Agarwal A. Impact of Varicocele Repair on Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Mens Health*. 2023;41:289.
32. Sutanto PO, Duarsa GWK, Mahadewa TGB. Varikokelektomi untuk memperbaiki parameter sperma pada pasien infertil dengan varikokel. *Medicina (Mex)*. 2020(51):547–50.
33. Wahyudi PAE, Duarsa GWK, Sentosa KB. Correlation between Sperm Analysis Factors and Pregnancy in Post-Varicocele Surgery Patients with Microligation Technique. *Int J Sci Adv*. 2024;5(6):1245–51.
34. Ramon R. Varicocele repair in improving spermatozoa, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone parameters in infertile males with Azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2024;26(6):628–34.
35. Kroese AC, Lange NM, Collins J, Evers JL. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;
36. 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.
37. 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;
38. Machen GL, Johnson D, Nissen MA, Naber E, Sandlow JL. Time to improvement of semen parameters after microscopic varicocelectomy: When it occurs and its effects on fertility. *Andrologia*. 2020 Mar 2;
39. Pazir Y, Erdem S, Cilesiz NC. Determination of the time for improvement in semen parameters after varicocelectomy. *Andrologia*. 2021;53(ue 1 e13895).
40. 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;
41. Mei Y, Ji N, Feng X. Don't wait any longer, conceive in time: a systematic review and meta-analysis based on semen parameters after varicocelectomy. *Int Urol Nephrol*. 2024;56:3217–29.
42. 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;
43. 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;
44. Sajadi H, Hosseini J, Farrahi F. Varicocelectomy may improve results for sperm retrieval and pregnancy rate in non-obstructive azoospermic men. *Int J Fertil Steril*. 2019;12:303–5.
45. Esteves S, Miyaoka R, Roque M. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18:246–53.
46. 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).

47. Lira Neto FT. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116:696.
48. Cannarella R, Shah R, Saleh R, Boitrelle F, Hamoda TAA, Singh R. Effects of varicocele repair on sperm DNA fragmentation and seminal malondialdehyde levels in infertile men with clinical varicocele: A systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health*. 2024;42(2):321–37.
49. Persad E. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;4:000479.
50. Wang J, Xia SJ, Liu ZH, Tao L, Ge JF, Xu CM. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2015;
51. 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;
52. Warli SM. A comparison between the efficacy and complication of laparoscopic and microsurgical varicocelectomy: Systematic review and meta-analysis. *Urol Ann*. 2024;16(2):113–9.
53. Fabiani A. Do sclero-embolization procedures have advantages over surgical ligature in treating varicocele in children, adolescents and adults? Results from a systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2022;54:14510.
54. Li H, Zhang M, Jiang Y, Zhang Z, Na W. Microsurgical Spermatic-inferior Epigastric Vein Anastomosis for Treating Nutcracker Syndrome-associated Varicocele in Infertile Men: A Preliminary Experience. *Urology*. 2014 Jan;83(1):94–9.
55. Papes D, Cavar S, Sabolic I, Pasini M, Jurca I, Antabak A, et al. Internal Spermatic Vein to Superficial Epigastric Vein Microsurgical Bypass in Varicocele Treatment. *Eur J Pediatr Surg*. 2023 Apr;33(02):138–43.

BAB VI
INFEKSI KELENJAR AKSESORIS PRIA

Medianto, Amrizal Umran, Ricky Adriansjah, Dahril Ismail Abdullah

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-, astheno-, dan atau teratozoospermia) yang berkaitan dengan beberapa faktor (Tabel 11).^{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 prostate-vesiculitis, dan 60% pada pasien dengan prostate-vesciculo-epididimitis (PVE).¹

MAGI dapat diklasifikasikan menjadi:²

- Bentuk tidak terkomplikasi: prostatitis
- Bentuk terkomplikasi: prostate-vesiculitis dan prostate-vesciculo-epididimitis (PVE)

Tabel 11. Kriteria diagnostik MAGI⁴

Oligo-, astheno-, 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 deferen, dan atau kelainan pada pemeriksaan colok dubur
B	Cairan prostat: Kelainan pada EPS dan atau kelainan pada urine pasca pijat prostat
C	Analisis ejakulat: leukosit > 1 juta / ml Hasil kultur menunjukkan pertumbuhan bakteri patogen Peningkatan kekentalan, peningkatan pH, dan atau Kelainan analisis biokimia pada seminal plasma

Rekomendasi³

Mengingat tingginya prevalensi kondisi infeksi-inflamasi pada saluran genital pria dan risiko terkait infertilitas ireversibel, pemeriksaan yang adekuat untuk infeksi dan peradangan harus 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 dysuria. 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 dan pancaran urine pertama cukup untuk penegakan diagnosis dan menentukan etiopatogennya.⁷ Tatalaksana pada pasien urethritis adalah pemberian antimikroba yang sesuai dengan etiologinya. Sebelum didapatkannya etiologi, pemberian antibiotik spektrum luas secara empiris boleh dilakukan. Anti inflamasi mendapat tempat pada tatalaksana infeksi kelenjar aksesoris pria. Peradangan kronis memiliki dampak yang signifikan terhadap produksi sperma, yang dapat mempengaruhi kesuburan pria. Agen anti inflamasi yang dapat digunakan antara lain non-steroidal anti inflammatory drugs (salicylates, fenamic acids, profens, Cox-2 inhibitors, arylacetics, sulfonanilides, oxicams), dan steroidal anti inflammatory drugs. (Calogero et al, 2017). Anti-inflamasi (misalnya NSAID atau agen yang menurunkan stres

oksidatif) dapat dipertimbangkan sebagai terapi tambahan, khususnya pada kasus dengan gejala persisten atau leukositospermia tanpa temuan mikrobiologis positif.¹

Tabel 12. Tatalaksana pada Urethritis^{8,9}

Urethritis	Etiologi	Pemberian Rekomendasi Antibiotik
Gonococcal urethritis	N. gonorrhoeae	Ceftriakson 1 gr dosis tunggal IM + Azitromisin 1gram oral <i>atau</i> Cefixime 400 mg oral + Azitromisin 1 gram oral
Non gonococcal urethritis	C. trachomatis	Azitromisin 1gr dosis tunggal oral <i>atau</i> doksisisiklin 100mg oral 2x sehari selama 7 hari <i>atau</i> levofloxacin 500mg oral 1 kali sehari selama 7 hari
	T. vaginalis	Metronidazole 2gr dosis tunggal oral <i>atau</i> Metronidazole 4gr per hari selama 3 – 5 hari
	U. urealyticum	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
	M. genitalium	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 gonococcal dan chlamydial urethritis dapat menyebabkan infertilitas pada pria. Hal ini dicurigai karena adanya hubungan antara urethritis dengan kejadian epididimo-orchitis. Chlamydia dapat menempel pada spermatozoa pada percobaan in vitro dan berpindah dari vesika seminalis ke epididimis sehingga menyebabkan peradangan pada testis dan epididimis. Epididimorkitis secara konsisten berhubungan dengan kejadian infertilitas.¹⁰ Infeksi ini akan menyebabkan disfungsi spermatogenesis akibat kerusakan langsung pada testis, peningkatan stres oksidatif dan peningkatan fragmentasi DNA.¹¹

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. Dalam prostatitis bakteri kronis, 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 spp.* dan patogen langka lainnya, seperti *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, dan *Histoplasma capsulatum*.¹² Selain itu, dua studi telah mengamati kemungkinan penyebab bakteri intraseluler, *C. trachomatis*, sebagai patogen penyebab CBP.¹²

Untuk keperluan diagnosis, terdapat kuensioner yang dapat digunakan yaitu *Chronic Prostatitis Symptoms Index* (CPSI).¹⁵ 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.¹⁶

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 kultur semen atau *polymerase chain reaction* (PCR) harus dilakukan untuk mengetahui patogen saluran kemih yang umum pada semua kasus dugaan infeksi saluran genitourinari. Konsentrasi $>10^3$ CFU/mL patogen saluran kemih dalam ejakulat merupakan

indikasi bakteriospermia yang signifikan.¹⁷ 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).¹⁸

Tabel 13. Kategori prostatitis berdasarkan NIDDK/NIH

Tipe sindroma	Deskripsi	Jumlah WBC per LPB (400x)	Kultur bakteri			
			VB1	VB2	EPS	VB3
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	-	-	-	-

Manajemen prostatitis berbeda berdasarkan kategori NIH (Tabel 13 tatalaksana berdasarkan klasifikasi). Pada kategori I, pemberian terapi antibiotik secara empiris dapat diberikan sebelum adanya hasil kultur dan kepekaan. Pada kategori II, antibiotic 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.¹⁹

6.3.1 Pengaruh Prostatitis terhadap Infertilitas

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. Data dari studi potong lintang retrospektif menunjukkan bahwa *U. urealyticum* adalah patogen tunggal yang paling sering ditemukan dalam semen pria infertil asimtomatik; kultur semen yang positif berhubungan secara univariabel ($p < 0,001$) dan multivariabel ($p = 0,04$) dengan konsentrasi sperma yang lebih rendah.²⁰ Beberapa penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan DFI pada pasien-pasien dengan riwayat infeksi kelenjar reproduksi.^{21,22} HPV turut mampu mendorong perubahan densitas, motilitas, dan kerusakan DNA. Sementara itu, *Mycoplasma spp.* Dapat menurunkan motilitas dan perkembangan antibodi antisperma.²³ Pemberian antibiotik secara signifikan menurunkan DFI.²¹ Walau demikian, belum ada rekomendasi yang menyebutkan perlunya pemeriksaan SDF pada pasien dengan riwayat infeksi.

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.²⁴ Prostat merupakan penghasil sitokin IL-6 dan IL-8 utama dalam plasma semen. Sitokin-sitokin, khususnya IL-6, memainkan peran penting dalam proses inflamasi kelenjar aksesori pria.²⁵ Namun, peningkatan kadar sitokin tidak tergantung pada jumlah leukosit dalam sekresi prostat yang diekspresikan.²⁶

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 diagnostik infeksi kelenjar aksesoris pria.²⁷

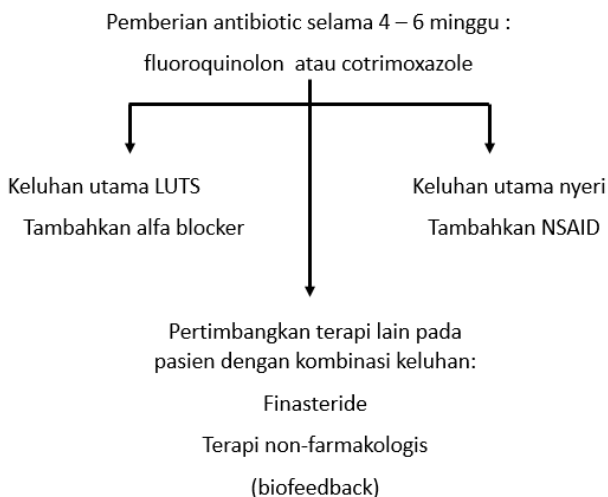
4) **Reactive oxygen species (ROS)**

Reactive oxygen species 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.²⁸

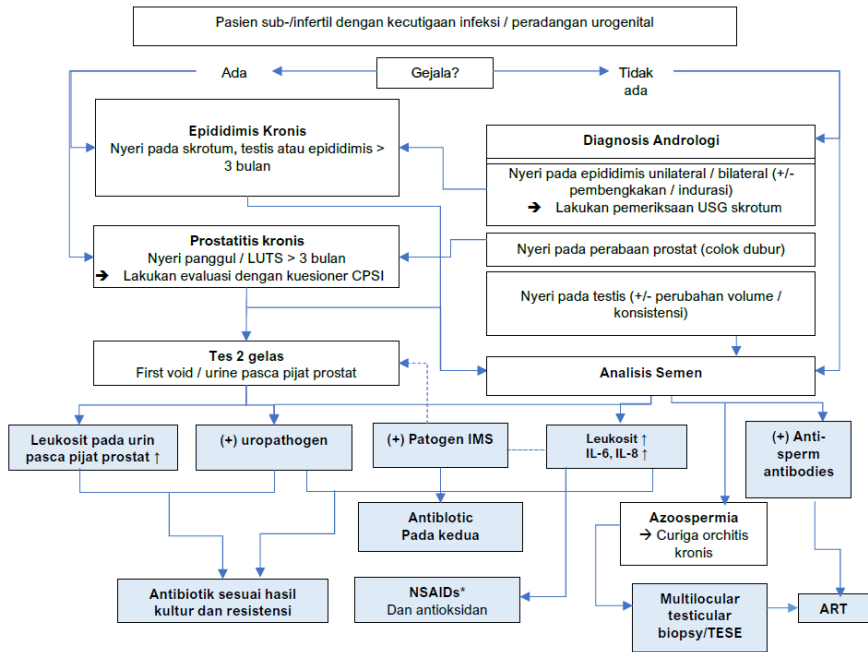
Tabel 14. Tatalaksana pada prostatitis berbeda berdasarkan klasifikasinya¹⁴

Tipe	Terapi
Tipe 1	Pemberian antibiotik empiris golongan penisilin, sefalosporin generasi ketiga, atau fluoroquinolone berdasarkan bakteri etiologinya Durasi pemberian fluoroquinolone minimal selama 14 hari, sementara pemberian azithromicin 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 tetracycline.
Tipe 3	Lini 1: Antimikroba ☐ Ciprofloxacin 2x500mg selama 4 – 6 minggu atau Cotrimoxazole 160mg/800mg 2x selama 4 – 6 minggu Lini 2: Alfa blocker Tamsulosin 0.4mg 1 kali per hari atau Alfuzosin 10mg per hari selama 12 minggu Lini 3: Anti inflamasi Celecoxib 200mg 1 kali per hari selama 6 minggu Finasteride 5mg 1 kali per hari selama 6 bulan

	Lain-lain Anticonvulsan: Pregabalin atau Gabapentin Tricyclic antidepresan: Nortriptyline 10mg 1 kali per hari dengan titrasi hingga 75 – 100mg Non farmakologi: <i>Biofeedback, Cognitive behavioral therapy, Physical therapy, Sacral neuromodulation, dan thermal therapy</i>
--	---



Gambar 2. Algoritma tatalaksana prostatitis NIH tipe III



Gambar 3. Algoritma tatalaksana infertilitas akibat infeksi

6.3.2 Kesimpulan

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Infeksi kelenjar aksesori 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-Orchitis

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 poliklinis saat ini, setidaknya terdapat 600.000 kasus epididimitis per tahun terjadi di Amerika dengan frekuensi tertinggi pada usia 18 – 35 tahun.²⁹ 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*.²⁹

Diagnosis epididimo-orchitis ditegakan berdasarkan temuan klinis dan penunjang. Baik epididimo-orchitis 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. 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.³⁰

6.4.1 Pengaruh Epididimoorkitis 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.³¹ Analisis protein menunjukkan, walaupun dengan pemberian antibiotik, tetap terdapat penurunan kualitas sperma. Hal ini kemungkinan disebabkan karena faktor virulen bakteri seperti hemolysin.³¹ Selain itu, atrofi testis juga menyebabkan gangguan spermatogenesis permanen.³² 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

Tabel 15. Regimen Terapi Epididimorkitis³⁰

Etiologi	Regimen
Peradangan akut tanpa kecurigaan gonorrhea	Fluoroquinolon 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 gonorrhea	Ceftriakson 500mg i.m. dosis tunggal Doksisiklin 200mg dosis inisial kemuai 2x100mg selama 10 – 14 hari
Epididimitis akut pada pria tidak aktif secara seksual	Fluoroquinolon per oral 1 kali per hari selama 10 – 14 hari

6.4 Vesikulitis

Vesikulitis adalah peradangan pada kelenjar seminalis. Walaupun relatif jarang dibandingkan prostatitis atau epididymitis, vesiculitis dapat menyebabkan gejala yang mengganggu seperti hematospermia, nyeri perineum/lumbosakral, ejakulasi nyeri, gangguan berkemih, dan pada kasus berat dapat berkembang menjadi abses vesikular. Etiologi tersering adalah E.Coli, infeksi biasanya terjadi secara retrograde dari uretra/epididimis/prostat. Transrektal ultrasonografi (TRUS) sering menjadi modalitas pertama untuk menilai vesikulitis, MRI pelvis memberikan resolusi lebih baik untuk mengidentifikasi abses, massa atau komplikasi yang lebih dalam. CT juga dapat digunakan bila dicurigai terdapat komplikasi intra-abdomen. Transurethral seminal vesiculoscopy memungkinkan visualisasi langsung rongga vesikula seminalis, pengambilan sampel kultur, drainase dan tindakan terapeutik (pengangkatan batu, lavage).³⁰

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 World Health Organization. Manual for the Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. World Health Organization; 1986.
- 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 Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, et al. chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? *Andrologia*. 2008;40:84-91.
- 12 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.
- 13 Robinson AJ et al. Acute Epididymitis: Why Patient and Consort must be Investigated. *Br J Urol*. 1990;66(6):642–5.
- 14 Dickson G. Prostatitis: Diagnosis and treatment. *Aust Fam Physician*. 2013;42(4):216–9.
- 15 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.
- 16 Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1641–52.
- 17 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.
- 18 EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid 2025. ISBN 978-94-92671-29-5
- 19 Duarsa GWK. LUTS, Prostatitis, BPH dan Kanker Prostat. Peran Inflamasi dan tatalaksana. Airlangga University Press; 2020.
- 20 Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, et al. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril*. 2020;113(6):1174-1182.

- 21 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.
- 22 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.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Zalata A, Hafez T, Van Hoecke MJ, Comhaire F. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod*. 1995;10(12):3161–3165.
- 26 Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology*. 1998;52(5):744–749.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Duarsa GWK. Infeksi Genitalia Pria Etiopatogenesis dan Tata Laksana. Airlangga University Press; 2018. 1–25 p.
- 30 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.
30. Bao B, Wen H, Wang F, Han D and Liu B. 2025. Inflammation of the male reproductive system: clinical aspects and mechanisms. *Front. Endocrinol*. 16:1547020. doi: 10.3389/fendo.2025.1547020

BAB VII

INFERTILITAS PRIA IDIOPATIK

Dimas Sindhu Wibisono, Syarif, Dahril Ismail Abdullah, Bambang S. Noegroho

7.1 Pendahuluan

Infertilitas pria dapat disebabkan oleh berbagai kondisi yang dapat diidentifikasi dan bisa bersifat reversibel. Ada sekitar 30% pasien pria dengan analisis semen abnormal yang etiologinya tidak dapat diidentifikasi. Kondisi ini disebut infertilitas pria idiopatik.¹ Hal-hal yang dapat mempengaruhi infertilitas pria idiopatik antara lain faktor personal, polusi lingkungan, ROS, kerusakan DNA sperma, atau kelainan genetik dan epigenetik.² Faktor personal yang memengaruhi fertilitas yang tidak dapat dimodifikasi adalah usia. Berbagai studi telah melaporkan bahwa semakin tua laki-laki semakin menurun kualitas sperma dan fertilitasnya.³ Infertilitas yang tidak dapat dijelaskan (idiopatik) ditemukan pada 44% pria infertil, yaitu terjadinya penurunan parameter sperma tanpa alasan yang mendasari atau disebut juga dengan Sindrom oligo-asteno-teratozoospermia (OAT).⁴ Sindrom OAT adalah kondisi klinis dimana terjadi penurunan pada 3 aspek kualitas sperma, yaitu jumlah, motilitas, dan morfologi. Beberapa kondisi dapat menyebabkan sindrom OAT, walaupun pada sebagian besar kasus, etiologi tidak diketahui secara pasti.⁵

7.2 Terapi Empiris

Pada saat ini berbagai macam terapi empiris pada infertilitas pria idiopatik telah digunakan, akan tetapi hanya sedikit bukti ilmiah yang mendukung. Androgen, hCG/*human menopausal gonadotropin*, bromokriptin, β -blocker, kortikosteroid sistemik, dan suplementasi magnesium tidak efektif dalam tatalaksana sindrom OAT. Penggunaan FSH dan anti estrogen dalam kombinasi dengan testosteron mungkin memberikan keuntungan pada sekelompok pasien.⁶ Studi metaanalisis melibatkan 15 penelitian menjelaskan efek positif pemberian FSH dibandingkan dengan plasebo pada konsentrasi sperma dan angka kehamilan, baik secara alami maupun melalui TRB.⁷

7.2.1 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}

1) Penurunan Berat Badan

Beberapa studi mencari hubungan antara penurunan berat badan dan fertilitas pada pria. Beberapa diantaranya menduga bahwa penurunan berat badan dapat meningkatkan parameter sperma.⁴ Namun, data yang didapat dari studi RCT menunjukkan hasil yang berlawanan. Sebuah meta-analisis dari 28 studi kohort yang melibatkan 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, sehingga dapat memberikan hasil fertilitas yang lebih baik. Penurunan berat badan juga penting dalam meningkatkan status kesehatan pria.^{8,9}

2) Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik secara regular 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-jam/minggu) dapat meningkatkan parameter sperma dan profil hormon.¹¹ Lebih dari itu, aktivitas fisik mungkin memperbaiki profil hormon.¹³

3) Merokok

Data epidimiologis menunjukkan bahwa satu dari tiga pria usia produktif mempunyai kebiasaan merokok, dengan prevalensi terbesar di Eropa.¹³ Studi meta-analisis dari 20 studi yang melibatkan 5.865 partisipan menyimpulkan hubungan yang berlawanan antara merokok dan parameter sperma. Studi meta-analisis terbaru pada tahun 2024 yang melibatkan 12.503 pasien pria infertil menunjukkan bahwa pasien yang merokok memiliki kualitas parameter sperma dan hormon testosterone yang lebih buruk secara signifikan dibandingkan dengan pasien yang bukan perokok.¹⁴ Studi eksperimental pada tikus turut menunjukkan bahwa nikotin dapat merusak sperma secara *dose - dependent*. Kondisi ini dapat membaik dengan berhenti merokok atau pemberian N-acetyl cystein.^{15,16} Kerusakan dapat berupa berkurangnya persentase sperma dengan motilitas normal dan morfologi normal.¹⁷ 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 TRB paska berhentinya merokok.^{18,19}

4) Paparan Radiasi

Radiasi dapat dibagi menjadi radiasi pengion dan non-pengion. Radiasi non-pengion dapat dibedakan menjadi frekuensi *extremely low frequency (ELF)* atau aliran 92adiose 60 Hz *Electromagnetic Field (EMFs)* dan *radio frequency RF-EMF*.²⁰ Paparan medan magnet *Extremely Low Frequency (ELF)* dengan intensitas 100-120 T dapat berpengaruh 92adiosen terhadap infertilitas pria.²¹ Sementara RF-EMF dapat menginduksi 92adios oksidatif dan meningkatkan kadar *Reactive Oxygen Species*. Radiasi seperti X-rays, γ -rays dan *particles* termasuk dalam radiasi pengion. Organ paling 92adiosensitive adalah testis dengan tambahan sel epitel germinal dan spermatogonia lebih 92adiosensitive dibandingkan dengan sel lain di dalam tubuh.⁽¹⁸⁾ X-rays terbukti menurunkan motilitas sperma baik pada dosis 100 mGy dan 200 mGy.²²

5) Obat

Obat-obatan dapat menyebabkan disfungsi seksual, gangguan spermatogenesis dan gangguan maturasi pada epididemis. Hal ini dapat terjadi melalui mekanisme non hormon atau modifikasi hormon pada hipotalamus-hipofisis-gonadal axis. Sebagian besar efek ini bersifat reversibel setelah penghentian obat. Kriopreservasi dianjurkan pada pemberian obat-obatan yang mengganggu parameter atau DNA sperma seperti sulfasalazine, azathioprine, mycophenolate mofetil dan methotrexate.²³ Finasteride 5 mg/hari dapat menyebabkan penurunan volume semen, sementara finasteride 1 mg/hari masih belum dapat disimpulkan.¹

6) Konsumsi Alkohol

Data meta-analisis terbaru yang dihimpun dari 15 studi *cross-sectional* yang melibatkan 16.395 pria menunjukkan bahwa konsumsi alkohol secara moderat tidak berhubungan dengan parameter kualitas sperma.²⁴ Meta-analisis lain juga melaporkan bahwa pria infertil yang mengonsumsi alkohol rutin memiliki persentase defek morfologi kepala, leher, dan ekor sperma yang lebih tinggi dibandingkan dengan pria infertil yang tidak

mengonsumsi alkohol.¹⁴ Namun, bila dikonsumsi lebih sering, maka dapat ditemukan dampak negatif pada fertilitas pria. Konsumsi etanol kronik (>2 gelas/hari) dapat menurunkan kadar testosteron, dan efeknya dapat dikembalikan melalui penghentian konsumsi alkohol.^{25,26}

7.2.2 Terapi Antioksidan

Inflamasi merupakan reaksi positif tubuh untuk melawan potensi stimulus yang 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*, yang merupakan produk final stress oksidatif, dapat mengganggu fungsi sperma di beberapa tahap, termasuk peroksidasi lipid membran plasma yang dapat berpengaruh terhadap motilitas sperma, sementara reaksi akrosomal, dan maturasi kromatin dapat meningkatkan SDF.²⁶ Kadar ROS pada semen berhubungan secara negatif dengan keberhasilan TRB.²⁷ Walau demikian, penggunaan terapi antioksidan pada kasus infertilitas pria masih belum dapat disimpulkan.

Dari meta-analisis dan tinjauan sistematis database Cochrane yang mencakup 34 studi uji acak terkontrol yang melibatkan 2.874 sampel yang menggunakan beberapa komponen antioksidan, menunjukkan data bahwa terapi antioksidan memiliki dampak positif terhadap angka kelahiran hidup dan angka kehamilan di pasangan subfertil yang menjalani TRB.²⁸ Hasil serupa ditemukan pada meta-analisis terbaru terhadap 61 studi dengan populasi total 6.264 sampel pria infertile berusia 18 – 65 tahun.²⁹ Namun, studi-studi tersebut masih memiliki keterbatasan, salah satunya adalah data diambil dari uji klinis 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. Studi *Males, Antioxidant, and Infertility* (MOXI) pada tahun 2020 menemukan bahwa antioksidan tidak memperbaiki parameter sperma atau integritas DNA dibandingkan dengan plasebo pada laki-laki infertil. Lebih dari itu, laju kelahiran hidup secara kumulatif tidak berbeda setelah 6 bulan antara grup antioksidan dan plasebo (15% vs 24%).³⁰ Namun, sebuah studi meta-analisis terbaru dari *Global Andrology Forum* (GAF) pada tahun 2025 yang terdiri dari 9 studi RCT dan melibatkan 781 pasien menunjukkan bahwa

pemberian antioksidan *Coenzyme Q10* (CoQ10) secara signifikan meningkatkan konsentrasi sperma, volume semen, motilitas sperma, dan angka kehamilan klinis. Dalam studi tersebut juga dilaporkan bahwa, pemberian CoQ10 dengan durasi lebih dari 3 bulan memberikan luaran yang lebih baik secara signifikan pada parameter sperma.³¹ Selain itu, studi meta analisis pada tahun 2025 yang terdiri dari 5 studi RCT juga melaporkan bahwa efek antioksidan dari N-asetilsistein yang secara signifikan meningkatkan parameter sperma.³² Bukti empiris yang menunjukkan efek positif dari antioksidan tanpa efek samping yang bermakna pada pasien infertilitas pria menjadi dasar rekomendasi pemberian antioksidan pada pasien infertilitas pria. Meskipun masih perlu dilakukan penelitian dalam skala besar untuk membandingkan formulasi antioksidan yang paling baik.

7.2.3 Terapi Probiotik

Suplementasi prebiotik atau probiotik dapat mempengaruhi sekresi hormon, memfasilitasi pembersihan radikal bebas, dan memperbaiki lingkungan mikroskopis pada prostat dan meningkatkan fungsi sperma secara tidak langsung. Sebuah studi uji acak terkontrol yang melibatkan 56 laki-laki dengan infertilitas idiopatik diberikan senyawa prebiotik/probiotik dan sebagian lainnya diberikan plasebo; ditemukan peningkatan signifikan parameter sperma (konsentrasi, motilitas, dan morfologi normal sperma) pada grup dengan konsumsi prebiotik/probiotik, serta peningkatan integritas sperma.³³ Sebuah uji acak terkontrol lainnya mengikutsertakan 78 laki-laki infertil yang menjalani varikokelektomi dengan atau tanpa suplementasi probiotik pasca-operasi. Studi tersebut menemukan peningkatan signifikan awal (3 bulan) pada parameter sperma (konsentrasi sperma dan morfologi normal) pada grup probiotik.³⁴ Namun, uji acak terkontrol yang lebih kuat dibutuhkan untuk memastikan investigasi lebih lanjut penggunaan suplementasi prebiotik/probiotik pada konteks infertilitas laki-laki.

7.2.4 *Selective Estrogen Receptor Modulators* (SERM)

Selective Estrogen Receptor Modulators telah banyak dianjurkan 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.¹⁸ Dari sebuah meta-analisis yang mencakup 11 RCT dan 459 pasien, dihasilkan kesimpulan bahwa SERM tidak berhubungan dengan peningkatan angka kehamilan.³⁵ 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 metaanalisis oleh Chua et al., dari 11 RCT 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 control dengan plasebo.³⁶ 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.¹⁸

7.2.5 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 terjadai 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.^{35,37-40} 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*.³⁷ Baik golongan inhibitor aromatase steroid (testolactone) maupun non-steroid (anastrozol dan letrozole) 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 prospektif untuk menentukan tingkat efikasi dan keamanannya.^{39,41}

7.3 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Informasikan pada pria infertil terkait efek buruk obesitas, aktivitas fisik yang rendah, merokok, dan asupan alkohol yang tinggi terhadap kualitas sperma dan kadar testosteron. Oleh karena itu, anjurkan pria infertil untuk memperbaiki faktor gaya hidup guna meningkatkan peluang pembuahan.	Kuat
Pemberian antioksidan, prebiotik/probiotik, SERM, atau inhibitor aromatase pasien secara rutin pada pasien infertilitas idiopatik tidak disarankan.	Lemah

Daftar Pustaka

- 1 Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024 Dec;212(6):789-799
- 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 Hakonsen, L.B., et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health*, 2011. 8: 24.
- 10 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.
- 11 WHO. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health - Global recommendations on Physical Activity for Health [Internet]. Available from: <https://www.who.int/>
- 12 Ibañez-Perez J. An update on the implication of physical activity on semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. :21.
- 13 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.
- 14 Ramon R, Warli SM, Rasyid N, Atmoko W (2024) Effect of tobacco smoking and alcohol consumption on semen quality and hormone reproductive levels in infertile males: A systematic review and meta analysis. *Pharmacia* 71: 1-14.
- 15 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.
- 16 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* . 2019 Jan 9;26(1).
- 17 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*. 2019 Jul 2;26(2).
- 18 Santos EP, Sardi M, Palaoro L, Mendeluk G. Impact of spontaneous smoking cessation on sperm quality: case report. 2011;5.
- 19 Vanegas JC. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. 2017;11.
- 20 Kesari KK, Agarwal A, Henkel R. Radiations and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec;16(1):118.
- 21 Subagyo Sukiman. Pengaruh paparan medan magnet extremely low frequency (elf) 100-120

pt terhadap perubahan ekspresi sel germinal di tubulus seminiferus mencit balb/c : Penelitian Eksperimental Laboratorik. Repository unair; 2006.

- 22 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.
- 23 Semet M, Paci M, Saïas-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.
- 24 Ricci E. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2016;10.
- 25 NIAAA. Helping Patients Who Drink Too Much: A clinician's guide. :40.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Mg S. Antioxidants for male subfertility. 2012;104.
- 29 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
- 30 Steiner, A.Z., et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril*, 2020. 113: 552.
- 31 Syarif B, Saleh R, Cayan S, Birowo P, Atmoko W, Zainal ATF, Makkaraka MAG, Agarwal A. Efficacy and Safety of Coenzyme Q10 in Idiopathic Male Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *World J Mens Health*. 2025 Aug 27. doi: 10.5534/wjmh.250159. Epub ahead of print. PMID: 40878114.
- 32 Syarif, Makkaraka MAG, Zainal ATF, Birowo P, Atmoko W. Unlocking the potential of antioxidant supplementation with n-acetylcysteine to improve seminal parameters and analysis of its safety: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Ital Urol Androl*. 2025 Mar 28;97(1):13750.
- 33 Abbasi, B., et al. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed*, 2021. 19: 235.
- 34 Asadi, M., et al. Effects of probiotic supplementation on semen parameters after varicocelectomy: A randomized controlled trial. *J Res Med Sci*, 2023. 28: 74.
- 35 Kamischke A, Nieschlag E. Analysis of medical treatment of male infertility. :23.
- 36 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.
- 37 Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017;97:49.
- 38 Schulster M, Bernie A, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian J Androl*. 2016;18(3):435.
- 39 Ring J, Lwin A, Köhler T. Current medical management of endocrine-related male infertility. *Asian J Androl*. 2016;18(3):357.
- 40 Xu X, Sun M, Ye J, Luo D, Su X, Zheng D, et al. The Effect of Aromatase on the Reproductive

Function of Obese Males. Horm Metab Res. :8.

- 41 Giudice FD, Busetto GM, Berardinis ED, Sperduti I, Ferro M, Maggi M, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. Asian J Androl. :11.

BAB VIII

HIPOGONADISME DAN TERAPI HORMONAL

Fikri Rizaldi, M Ayodhia Soebadi, Afdal, Doddy M Soebadi

8.1 Pendahuluan

Hipogonadisme ditandai dengan gangguan fungsi testis yang dapat mempengaruhi spermatogenesis dan/atau sintesis testosteron. Gejala hipogonadism 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, sindroma metabolik, obesitas, penyakit kardiovaskular, Penyakit Paru Obstruktif Kronis, penyakit ginjal dan kanker mempunyai prevalensi hipogonadisme cukup tinggi.⁶ Sindroma 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 berhubungan kuat 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 16.

Tabel 16. Tanda dan gejala dari hipogonadisme yang timbul sebelum dan sesudah pubertas.¹⁰

Organ/fungsi yang dipengaruhi	Sebelum pubertas komplrit	Sesudah pubertas komplrit
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 adanya produksi sebum Jarang timbul jerawat Pucat Kulit keriput	Berkurangnya produksi sebum 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 pada ukuran
Testis	Kemungkinan terjadinya <i>mal descended testes</i> Volume kecil	Volume testis berkurang
Spermatogenesis	Tidak terjadi	Berkurang
Libido dan potensi	Tidak berkembang	Hilang

8.2 Etiologi dan Patogenesis dari Hipogonadism Laki-Laki:¹¹

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

- 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 sindroma 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 risiko tumor testis antara lain adalah 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 *gonadotrophin-releasing hormone* (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 (prolaktinomas) atau pengobatan yang mempunyai efek dopamine antagonist seperti fenotiazine, imipramin, risperidone, metoklopramide. Penyebab lain seperti gagal ginjal kronis atau hipotiroid.
 - Hipogonadotropik hipogonadisme idiopatik / isolated / kongenital (IHH, CHH)
 - Sindroma 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 hypogonadisme* 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 sindroma insensifitas androgen baik minimal, parsial atau komplit.

Klasifikasi hipogonadisme mempunyai implikasi pada pemberian terapi. Hipogonadisme sekunder dapat diberikan stimulasi hormon dengan *human*

chorionic gonadotrophin (hCG) dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) atau terapi pulsatile GnRH. Terapi ini dapat mengembalikan fertilitas pada sebagian besar kasus. Evaluasi secara detil sebaiknya 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 17.

Tabel 17. Klasifikasi hipogonadism laki-laki¹²

HIPOGONADISME PRIMER (hipergonadotropik hipogonadisme)	
Kongenital	
Penyebab umum	Penyebab lain
Sindroma Klinefelter	Kelainan kromosom - XX male syndrome - 47 XYY syndrome - 48 XXYY syndrome 21 Trisomi (sindroma down) Sindroma Noonan Translokasi autosomal Defek biosintesis testosteron Hiperplasia Adrenal Kongenital Disgenesis gonadal Mutasi gen LHR Distrofi miotonik (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 Alkylating agent Metotrexate Inhibitor sintesis testosteron - Ketokonazole - Aminogluthethimide - Mitotane	Trauma atau kastrasi bedah bilateral Irradiasi testikular Orchitis (termasuk mumps orchitis) Gangguan autoimun testikular Torsio testis

- metirapon	Sirrhosis hepatis / alkohol Racun lingkungan
Penyakit sistemik	
Penyakit sistemik kronis Gangguan organ kronis Sindroma cushing Penuaan HIV	Keganasan - Limfoma - Kanker Testis Cedera tulang belakang Vasculitis Penyakit infiltratif (amiloidosis, leukemia)
HIPOGONADISME SEKUNDER (hipogonadotropik hipogonadisme)	
Kongenital	
Penyebab Umum	Penyebab Lain
Hemochromatosis	Defisiensi hormon hipofisis Idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism (IHH) Variasi IHH - IHH normosmic - Sindroma Kallmann - Mutasi gen B LH tersiolasi - Sindroma prader-Willi
Kelainan Didapat	
Obat	Kelainan Lokal
Estrogen Testosteron atau steroid anabolik androgenik Progestogen (cyproterone acetate) Obat yang menginduksi hiperprolaktinemia Opiates - GnRH agonis atau antagonis - Glukokortikoid	Cedera otak oleh karena trauma Tumor hipofisis (micro/macro-adenomas) Tumor hipotalamus Penyakit pituitary stalk Iatrogenic - Pembedahan hipofisektomi - Irradiasi kranial atau hipofisis Penyakit infeksi dan inflamasi - Lymphocytic hypophysitis - Infeksi hipofisis - Lesi granulomatous - Sarcoidosis - Granulomatosis Wegener

	- Ensefalitis Histiositosis Langerhans Hiperprolaktinemia oleh karena tumor hipotalamus-hipofisis
Penyakit Sistemik	
Penyakit sistemik kronis - Gangguan metabolik - Infeksi HIV - Kegagalan organ kronis - Arthritis Inflamasi kronis Sindroma Cushing Gangguan pola makan Latihan <i>Endurance</i> Penyakit akut dan kritis Penuaan	Cedera tulang belakang Transfusi yang berhubungan dengan kondisi Besi berlebih (b-thalassemia)
Resistensi Androgen / Penurunan Bioaktivitas Testosteron	
Kongenital	
Defisiensi aromatase Penyakit Kennedy (atrofi otot bulbar dan spinal) Insensitifitas androgen partial atau lengkap Defisiensi 5 α reduktase tipe 2 (5 α R)	
Kelainan didapat	
Obat	Kelainan Lokal
<i>Androgen Receptor inhibitor</i> - Steroid antiandrogen (cyproterone acetate, spironolactone) - non-steroid antiandrogen (flutamide, bicalutamide, nilutamide) 5 α -Reduktase <i>inhibitor</i> (5 α RI) (Finasteride, dutasteride) <i>Estrogen receptor inhibitor</i> (clomiphene, tamoxifen, raloxifen) <i>Aromatase inhibitor</i> (letrozole, anastrozole, exemestane) Peningkatan SHBG	Penyakit coeliac

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

Tabel 18. 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 visceral
Sindroma 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 mood, mudah capek dan marah
Gangguan tidur
depresi
Gangguan fungsi kognitif

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 sebaiknya merefleksikan variasi diurnal. Pemeriksaan sebaiknya 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

8.3.1 Hipogonadism Hipogonadotropik Idiopatik / Kongenital

Hipogonadism hipogonadotropik 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 diskriminasi sebelum merencanakan kehamilan.^{13,14}

Hipogonadism hipogonadotropik 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 *luteinizing hormone* (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 hipogonadism terjadi sebelum pubertas) dan status eugonadal dapat dicapai dengan terapi pengganti androgen. Akan tetapi, stimulasi produksi sperma membutuhkan penatalaksanaan dengan 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 Hipogonadism Hipergonadotropik

Banyak kondisi yang berhubungan dengan hipogonadism hipogonadotropik telah dicantumkan pada Tabel 17. 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 hipoandrogenism 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

Hipogonadism 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 hipogonadism 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 *free* 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 Komorbiditas berhubungan dengan hipogonadisme

8.4.1 Obesitas

Kadar testosteron yang rendah sering ditemukan pada pria dengan obesitas. Hipogonadisme pria berhubungan dengan persentase massa lemak yang lebih tinggi dan massa tanpa lemak yang lebih rendah dibandingkan dengan pria yang memiliki kadar testosteron yang cukup. Kadar testosteron yang rendah sangat berhubungan dengan peningkatan lemak visceral, serta menyebabkan deposisi lemak di hati dan otot, dan juga berhubungan dengan aterosklerosis.¹²

8.4.2 Metabolik syndrome / Diabetes tipe 2

Terapi Hipogonadisme sering dikaitkan dengan sindrom metabolik (MetS) atau komponen terkaitnya, termasuk obesitas sentral, hiperglikemia, resistensi insulin, dislipidemia, dan hipertensi arteri.¹² Beberapa uji klinis terkontrol secara acak (Randomised Controlled Trials/RCT) telah menunjukkan bahwa terapi

testosteron dapat memperbaiki resistensi insulin dan hiperglikemia serta menurunkan kadar kolesterol total dan kolesterol low-density lipoprotein (LDL). Terapi testosteron pada penderita hipogonadisme dengan diabetes melitus tipe 2 (T2DM) menunjukkan perbaikan kontrol glikemik dalam beberapa RCT dan studi registri; namun, belum ada bukti yang benar-benar konklusif.¹²

Sebuah RCT melibatkan 1.007 pasien menunjukkan bahwa terapi testosteron selama dua tahun mengurangi proporsi pasien yang mengalami T2DM, terlepas dari intervensi gaya hidup. Demikian pula, sebuah studi lain melaporkan bahwa terapi testosteron dalam jangka waktu tertentu berhubungan dengan remisi T2DM.¹² Kadar kolesterol high-density lipoprotein (HDL) dapat menurun, tetap, atau meningkat selama terapi testosteron. Terapi testosteron pada pria dengan MetS dan kadar testosteron rendah telah terbukti menurunkan angka kematian dibandingkan dengan pria yang tidak mendapat terapi, meskipun belum ada bukti yang pasti.¹²

Disfungsi ereksi (DE) umum terjadi pada pria dengan MetS dan T2DM (hingga 70% pasien). Penyebab DE bersifat multifaktorial dan sekitar 30% pria dengan DE mengalami defisiensi testosteron atau hipogonadisme. Beberapa bukti menunjukkan bahwa DE hanya ditemukan pada pria dengan T2DM dan kadar testosteron yang jelas rendah (< 8 nmol/L atau 2,31 ng/mL). Dari perspektif patofisiologi, hal ini dilaporkan terjadi karena DE sebagian besar disebabkan oleh penyakit vaskular dan neuropatik, sehingga kecil kemungkinannya terjadi pada pria tanpa penyakit vaskular yang sudah mapan. Oleh karena itu, pria yang datang dengan keluhan DE sebaiknya disaring untuk sindrom metabolik. Demikian pula, pasien dengan DE dan diabetes dapat ditawarkan pemeriksaan kadar testosteron.¹²

RCT yang dikontrol plasebo mengenai terapi testosteron pada pasien T2DM menunjukkan peningkatan hasrat seksual dan kepuasan, tetapi tidak pada fungsi ereksi. Hasil serupa juga ditemukan dalam meta-analisis dari berbagai uji klinis yang telah dipublikasikan. Sesuai dengan itu, sebuah RCT besar selama dua tahun yang membandingkan testosteron undecanoate dengan plasebo menunjukkan bahwa terapi testosteron secara signifikan meningkatkan fungsi seksual dan DE pada pria dengan toleransi glukosa terganggu atau T2DM yang baru didiagnosis dan kadar testosteron rendah (< 14 nmol/L).¹²

Terapi testosteron telah dikaitkan dengan penurunan persentase lemak tubuh dan peningkatan massa tubuh tanpa lemak. Data dari sebuah studi menunjukkan bahwa terapi testosteron dengan testosteron undecanoate intramuskular kerja panjang selama sebelas tahun berhubungan dengan

penurunan berat badan yang signifikan namun bertahap, disertai dengan penurunan lingkaran pinggang.¹²

8.4.3 Sars-Cov2 / Covid-19

Kadar testosteron sirkulasi yang rendah lebih sering dikaitkan dengan luaran klinis yang lebih buruk pada pria dengan COVID-19. Sebuah studi kohort melibatkan 723 pria dengan riwayat COVID-19, melaporkan bahwa pria hipogonadal memiliki risiko lebih tinggi untuk dirawat di rumah sakit. Penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa kadar testosteron yang rendah yang terdeteksi saat masuk rumah sakit karena COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan risiko empat hingga lima kali lipat untuk dirawat di ICU atau meninggal dunia, setelah disesuaikan dengan faktor pengganggu potensial.¹²

Meskipun saat ini belum tersedia informasi mengenai peran terapi testosteron pada fase akut penyakit, data juga menunjukkan bahwa pasien hipogonadal yang menjalani terapi testosteron memiliki risiko lebih rendah untuk dirawat di rumah sakit setelah terinfeksi SARS-CoV-2. Namun, apakah kadar testosteron yang rendah secara langsung berkontribusi terhadap luaran COVID-19 yang lebih buruk masih dalam penyelidikan. Kemungkinan bahwa testosteron rendah pada fase akut infeksi COVID-19 merupakan mekanisme respons adaptif untuk mengurangi aktivitas yang tidak esensial bagi pemulihan (seperti aktivitas fisik dan seksual) dengan menonaktifkan fungsi-fungsi yang bergantung pada testosteron, tidak dapat dikesampingkan.¹²

Sejalan dengan itu, sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa hipogonadisme sekunder atau campuran lebih sering diamati pada fase akut infeksi. Studi yang mengevaluasi pasien dalam fase pemulihan COVID-19 telah mendokumentasikan baik pemulihan kadar testosteron maupun kadar testosteron yang tetap rendah pada sebagian besar kasus. Sebuah studi evaluasi longitudinal menunjukkan bahwa selama fase pemulihan, perbaikan lebih lanjut kadar testosteron dapat diamati hingga dua belas bulan setelah infeksi COVID-19. Pria yang telah sembuh dari COVID-19 sebaiknya dipantau secara cermat untuk mengecualikan kemungkinan dampak jangka panjang pada fungsi andrologi, seperti gangguan produksi sperma dan testosteron.¹²

8.4.4 Kanker Prostat (*Prostat cancer* / PCa)

Sejumlah besar studi observasional gagal menunjukkan hubungan antara kadar testosteron yang beredar dan kanker prostat. Sebaliknya, studi yang menyelidiki hubungan antara kadar testosteron rendah dan risiko kanker prostat telah menemukan bahwa pria dengan kadar testosteron yang sangat

rendah memiliki risiko yang lebih rendah untuk mengembangkan kanker prostat tingkat rendah hingga menengah, tetapi tidak ada peningkatan yang signifikan dalam risiko mengembangkan kanker prostat stadium tinggi.¹²

Sebuah meta-analisis, yang mencakup 27 uji coba terkontrol secara acak (RCT), tidak menemukan bukti peningkatan kadar PSA setelah terapi testosteron selama satu tahun. Ketika mempertimbangkan 11 studi yang melaporkan kejadian kanker prostat, meta-analisis tidak menemukan bukti peningkatan risiko PCa. Namun, follow-up satu tahun mungkin terlalu singkat untuk menarik kesimpulan yang pasti mengenai risiko mengembangkan PCa. Selain itu, analisis ini dibatasi pada studi dengan follow-up lebih dari satu tahun, namun tidak ada peningkatan signifikan dalam kadar PSA atau peningkatan risiko kanker prostat yang ditemukan. Setelah lima tahun follow-up median dalam tiga registri independen dengan lebih dari 1.000 pasien yang menjalani terapi testosteron, kejadian PCa tetap lebih rendah dari tingkat insiden yang dilaporkan dalam populasi umum. Hasil serupa dilaporkan oleh studi observasional besar yang melibatkan 10.311 pria yang menjalani terapi testosteron dan 28.029 kontrol dengan follow-up median 5,3 tahun. Studi ini juga menunjukkan bahwa risiko PCa menurun pada pria dengan kumulatif dosis terapi testosteron tertinggi dibandingkan dengan kontrol.¹²

Uji coba TRAVERSE tidak menunjukkan perbedaan dalam hal tingkat PCa atau PCa tingkat tinggi antara kelompok pria (terapi testosteron vs plasebo) pada rata-rata follow-up $33,0 \pm 12,1$ bulan. Sebaliknya, kelompok yang menerima terapi testosteron menunjukkan peningkatan yang lebih besar secara signifikan dari nilai PSA total dibandingkan dengan kelompok plasebo.

12

Sebuah meta-analisis yang dihasilkan dari tiga belas studi yang melibatkan 608 pasien, dengan 109 di antaranya memiliki riwayat PCa berisiko tinggi, dengan follow-up 1.189-3.803 bulan, menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak meningkatkan kekambuhan biokimia, namun interpretasi ini masih terbatas. Pertimbangan serupa dapat diambil dari meta-analisis besar lainnya yang melibatkan 21 studi. Namun, penting untuk diakui bahwa kedua meta-analisis menunjukkan heterogenitas yang tinggi di antara studi yang berbeda dan melibatkan jumlah subjek yang terbatas. Sebuah RCT yang menilai rasio keselamatan/manfaat terapi testosteron pada hipogonadisme pada pria berhasil menunjukkan bahwa prostatomi berhasil untuk PCa non-agresif.¹²

Secara kesimpulannya, literatur terbaru tidak mendukung peningkatan risiko PCa pada pria yang menjalani terapi testosteron. Meskipun wajib memberikan terapi testosteron pada pria dengan PCa lanjut, studi prospektif jangka panjang

yang membahas keselamatan terapi testosteron pada pasien yang selamat dari PCa harus mendorong keputusan dalam memilih pria hipogonadal simptomatik dalam konteks ini. Secara khusus, pasien sebaiknya diberi informasi mengenai efek jangka panjang terapi testosteron dalam pengaturan ini karena masih belum diketahui dan memerlukan penyelidikan lebih lanjut.¹²

8.5 Late-onset Hypogonadism (LOH)

Produksi testosteron menurun seiring dengan penuaan. *European Male Aging Study* (EMAS) melaporkan penurunan total testosteron sebesar 0,4% per tahun dan penurunan testosteron bebas (*free Testosteron*/fT) sebesar 1,3% per tahun. Istilah *late onset hypogonadism* sering digunakan untuk menggambarkan fenomena ini dan menjadi deteksi adanya hipogonadisme pada usia dewasa.¹²

Beberapa penyakit dan komorbiditas kronis dapat mengganggu sumbu HPG (*hypothalamic-pituitary-gonadal*) yang mengarah pada hipogonadisme dan hipogonadisme sekunder pada usia dewasa. Hal ini mempengaruhi penurunan testosteron terkait usia secara fisiologis. *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) dan EMAS menunjukkan bahwa obesitas secara signifikan menurunkan konsentrasi total testosteron, testosteron *free*, dan *bio-available*, sedangkan merokok cenderung meningkatkan konsentrasi tersebut.¹²

Penyebab utama hipogonadisme fungsional adalah obesitas, adanya komorbid, dan penuaan. Pembagian antara hipogonadisme fungsional dan organik masih menjadi perdebatan, karena setiap gangguan pada sumbu HPT yang menghasilkan kadar testosteron rendah bergejala dikaitkan dengan suatu kelainan, meskipun faktanya kelainan tersebut mungkin tidak memiliki penyebab "patologis" yang dapat diidentifikasi.¹²

8.5.1 Diagnosis

Diagnosis utama LOH mencakup adanya tanda dan gejala yang konsisten dengan hipogonadisme, disertai bukti biokimia berupa kadar testosteron total serum pagi hari yang rendah pada dua atau lebih pemeriksaan, yang diukur saat puasa dan tidak. Gejala spesifik yang terkait dengan hipogonadisme, termasuk LOH, ditunjukkan dalam Tabel 19. Sakit kepala dan/atau gangguan penglihatan dapat menunjukkan gangguan yang terkait dengan kelenjar pituitari. Riwayat intervensi bedah untuk kriptorkismus atau hipospadia sebagai tanda kemungkinan cacat bawaan.¹²

Tabel 19. Gejala spesifik terkait hipogonadisme

	Gejala seksual	Tanda fisik	Tanda psikologis
lebih spesifik	- Libido berkurang - Disfungsi Ereksi - Penurunan ereksi spontan/pagi hari	- Aktivitas fisik yang berkurang - kesulitan berjalan > 1 km - Kesulitan membungkuk	- mood/rasa deflasi rendah - Motivasi berkurang - Kelelahan
kurang spesifik	- Frekuensi hubungan seksual berkurang - Frekuensi masturbasi berkurang - Ejakulasi tertunda	- Hot flushes - Energi berkurang - Kekuatan/fungsi aktivitas fisik berkurang	- Konsentrasi atau kesulitan memori - Gangguan tidur

8.5.2 Pemeriksaan Fisik

Obesitas sering dikaitkan dengan hipogonadisme (terutama yang bersifat fungsional), penentuan indeks massa tubuh (IMT) dan pengukuran lingkar pinggang dianjurkan pada setiap individu. Ukuran testis dan penis, serta keberadaan karakteristik sekunder seksual dapat memberikan informasi tentang kondisi androgen. Selain itu, rasio panjang bagian atas tubuh dan bagian bawah tubuh ($n.v. > 0,92$) dan rasio panjang lengan terhadap tinggi badan ($n.v. < 1,0$) dapat membantu mengidentifikasi bentuk tubuh eunukoid, terutama pada subjek dengan hipogonadisme pra-pubertal atau pubertas yang terlambat. Pemeriksaan colok dubur (DRE) harus dilakukan pada semua pasien untuk mengeksklusi kelainan prostat sebelum terapi testosteron atau untuk mendukung kecurigaan hipogonadisme.¹²

8.5.3 Pemeriksaan Laboratorium

Kadar testosteron diproduksi dalam ritme sirkadian, yang dapat bertahan pada usia tua. Kadar testosteron dipengaruhi oleh asupan makanan, oleh karena itu, kadar testosteron total serum harus diukur dalam kondisi puasa dan pada pagi hari (antara pukul 07.00 dan 11.00). Pengukuran dilakukan jika ada kecurigaan gangguan patologis primer, dan sebelum memulai terapi testosteron.¹²

Data dari meta-analisis menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak efektif ketika kadar testosteron dasar <12 nmol/L (3,5 ng/mL). Hasil positif dilaporkan saat kadar testosteron berada di bawah 12 nmol/L pada pasien yang lebih

simptomatik dengan bentuk hipogonadisme yang lebih parah (< 8 nmol/L). Oleh karena itu, 12 nmol/L harus dipertimbangkan sebagai ambang batas untuk memulai terapi testosteron pada pasien dengan gejala hipogonadisme. Data dari EMAS menunjukkan bahwa kadar testosteron bebas <220 pmol/L (6,4 ng/dL) meningkatkan kemungkinan identifikasi hipogonadisme dengan lebih tepat jika dibandingkan dengan testosteron total saja, terutama ketika kadar testosteron total 8,0-11 nmol/L.¹²

Pemeriksaan *folikel-stimulating hormone (FSH)* dan *luteinizing hormone (LH)* dapat mendukung lebih lanjut diagnosis hipogonadisme primer atau sekunder. Prolactin juga dapat dipertimbangkan sebagai skrining pertama pada pasien dengan keinginan seksual yang berkurang, karena pengaruh negatifnya terhadap libido. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* pituitari dengan kontras, serta evaluasi hormon pituitari lainnya, diperlukan pada pasien dengan gejala spesifik seperti gangguan visual, sakit kepala, dan ketika hiperprolaktinemia. MRI pituitari juga perlu dilakukan pada kasus hipogonadisme berat (<6 nmol/L, 1,75 ng/mL) dengan kadar gonadotropin yang tidak memadai.¹²

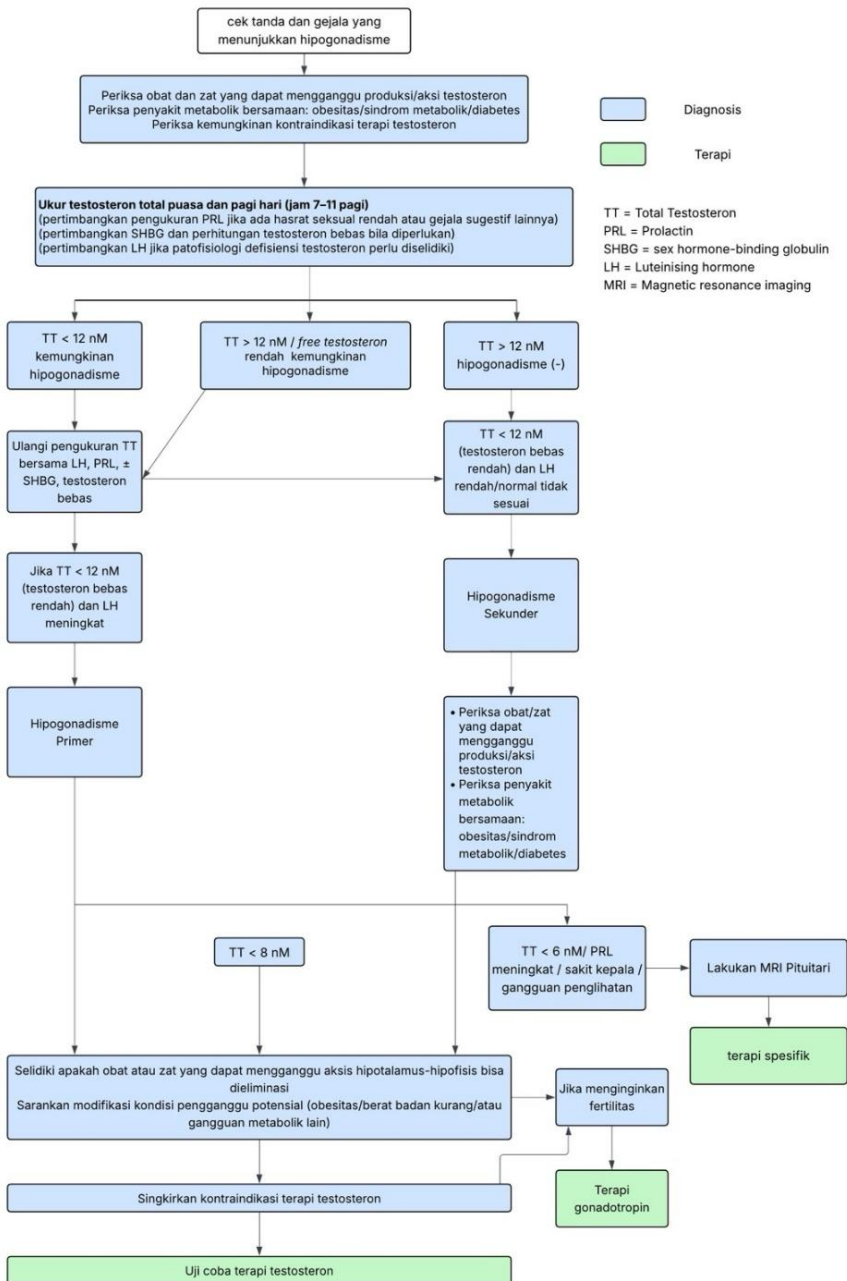
Tabel 20. Faktor utama yang menyebabkan peningkatan atau penurunan kadar sirkulasi SHBG

Peningkatan SHBG	Penurunan SHBG
Obat: antikejang, estrogen, hormon tiroid hipertiroidisme penyakit hati penuaan merokok HIV/AIDS	obat: hormon pertumbuhan (GH), glukokortikoid, testosteron, steroid androgenic anabolik hipotiroidisme obesitas akromegali penyakit cushing resistensi insulin (MetS/T2DM) <i>fatty liver disease</i> non-alkohol, sindroma nefrotik

8.5.4 Rekomendasi evaluasi diagnostik dan skrining LoH

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Periksa penyakit penyerta, obat, dan zat yang dapat mengganggu produksi/aktivitas testosteron.	Kuat
Ukur total testosteron pada pagi hari (07.00 dan 11.00) dalam kondisi puasa.	Kuat

Ulangi pengukuran total testosteron setidaknya pada dua kesempatan terpisah ketika kadar testosteron < 12 nmol/L dan sebelum memulai terapi testosteron.	Kuat
Gunakan 12 nmol/L total testosteron (3,5 ng/mL) sebagai ambang batas yang dapat diandalkan untuk mendiagnosis LOH.	Kuat
Ukur <i>sex hormone-binding globulin</i> (SHBG) dan perhitungan testosteron bebas sesuai indikasi.	Kuat
Analisis kadar hormon luteinizing (LH) dan <i>follicle-stimulating hormone</i> (FSH) serum untuk membedakan antara berbagai jenis hipogonadisme.	Kuat
Ukur prolaktin (PRL) jika ada bukti penurunan hasrat seksual (atau gejala serupa) dan hipogonadisme sekunder.	Kuat
Lakukan <i>magnetic resonance imaging</i> (MRI) kelenjar pituitari pada hipogonadisme sekunder, PRL meningkat, keluhan adanya massa pituitari dan/atau kekurangan hormon pituitari anterior lainnya.	Kuat
Lakukan MRI pituitari pada hipogonadisme sekunder berat (total testosteron < 6 nmol/L).	Lemah
Skrining	
Skrining untuk LOH hanya pada pria yang simptomatik.	Kuat
Jangan gunakan kuesioner untuk skrining sistematis LOH karena memiliki spesifisitas yang rendah.	Kuat



Gambar 4. Alur Diagnosis Late-Onset Hypogonadism

8.6 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.¹¹ Pasien dengan hipogonadisme simtomatis (testosteron total < 12 nmol/L) tanpa kontraindikasi spesifik adalah kandidat untuk pemberian terapi testosteron.¹² 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 IMT 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 respon 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 FSH terlibat terutama dalam inisiasi spermatogenesis dan pertumbuhan testis pada saat pubertas. Peran FSH pasca pubertas masih belum didefinisikan secara jelas. LH menstimulasi produksi testosteron di testis, namun karena waktu paruh yang pendek, agen ini tidak cocok untuk penggunaan secara klinis. 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 hipogonadisme 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 respon 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 testotesterone adalah sebagai berikut.

Indikasi pemberian testoteron antara lain:¹¹

- gangguan keterlambatan pubertas (idiopatik, sindroma Kallmann),
- sindroma Klinefelter dengan hipogonadisme,
- disfungsi seksual dan kadar testosteron rendah,
- densitas tulang rendah pada pasien hipogonadisme,
- pasien dewasa hipogonadisme dengan testosteron rendah yang tidak respon dengan terapi obesitas atau dengan komorbiditas,
- hipohipofisisisme,
- disgenesis testikular dan hipogonadisme,
- DM tipe 2 dengan hipogonadisme

Tabel 21. Kontraindikasi pemberian testosteron:

kontraindikasi absolut	kanker prostat <i>locally advanced</i> atau metastasis kanker payudara pria pria dengan keinginan aktif untuk mempunyai anak Hematokrit $\geq 54\%$ gagal jantung kongestif yang tidak terkendali
kontraindikasi relatif	skor IPSS > 19 Hematokrit dasar 48-50% riwayat keluarga tromboemboli vena

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.

1) Testosteron Undecanoate (TU)

Preparat ini adalah yang paling banyak dipakai dan paling aman diberikan peroral. Obat ini jarang menyebabkan peningkatan testosteron diatas 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

2) 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 respon klinis yang tidak memuaskan. Pemberian sebaiknya dihindarkan pada populasi berisiko seperti diabetes tipe 2, merokok, obesitas dan kondisi trombofilik.

3) 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 IMT tinggi mungkin membutuhkan dosis yang lebih tinggi terkait farmakokinetik dari preparat testosteron transdermal.¹¹

8.6.1 Terapi Hormonal pada Hipogonadisme sekunder

1) Onset pre-pubertas

Penyebab kongenital yang mengakibatkan produksi gonadotropin yang rendah berhubungan dengan ukuran testis < 4 mL dan/ atau kriptorkismus.

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 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 dititiasi 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 kriptorkismus atau kegagalan perkembangan testis. hCG juga digunakan untuk menstimulasi penurunan testis ke skrotum pada subjek dengan kriptorkismus. 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 harus 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

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 urin 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

8.6.2 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}

8.6.3 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 RCT 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 diantara kelompok ketika ICSI atau IUI dipertimbangkan.

Pada sebuah meta-analisis baru yang melibatkan 15 studi dengan >1200 pasien, penemuan serupa setelah terapi FSH diamati, yang berkaitan dengan kehamilan spontan dan kehamilan setelah ART.⁴⁰ Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa pada pria azoospermia yang menjalani TESE-ICSI, terdapat peningkatan tingkat pengambilan/ pemerolehan sperma (*sperm retrieval*) dan tingkat kehamilan serta fertilisasi 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 Secara keseluruhan, bukti penggunaan terapi hormon sebelum surgical sperm retrieval (SSR) masih sangat terbatas dan pemberiannya harus didasarkan pada uji klinis dan tidak digunakan secara rutin pada praktek klinis.

8.6.4 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

Tabel 22. Preparat terapi hipogonadisme

Formulasi	Struktur Kimia	t1/2	dosis standar	keuntungan	kerugian
Gonadotropin					
Human chorionic gonadotropin (HCG)					
Ekstrak	HCG yang dimurnikan dari urin wanita hamil	NA	1,000-2,000 IU 3 kali/minggu	Biaya rendah	Administrasi beberapa kali seminggu
Rekombinan	HCG rekombinan manusia	NA	Tidak ada data pada pria	NA	NA
Luteotropic hormone (LH)					
Rekombinan	LH rekombinan manusia	NA	Tidak ada data pada pria	NA	NA
Follicle-stimulating hormone (FSH)					
Ekstrak	FSH yang dimurnikan dari urin wanita hamil	NA	75-150 IU 3 kali/minggu	Biaya rendah	Administrasi beberapa kali seminggu
Rekombinan	FSH rekombinan manusia	NA	75-150 IU 3 kali/minggu	NA	Administrasi beberapa kali seminggu
Preparat Testosteron					
Oral					
Testosteron undecanoate	17- α -hidroksilester	4 jam	120-240 mg 2 atau 3 kali sehari	Pengurangan keterlibatan hati	Penyerapan yang tidak dapat diprediksi tergantung pada kandungan makanan, harus diminum dengan makanan

Testosteron undecanoate self-emulsifying delivery system	17- α -hidroksilester	2-5 jam	100-237 mg 2 kali sehari	Kemudahan oral, dosis yang dapat disesuaikan, reversi cepat	Efek samping gastrointestinal, peningkatan tekanan darah
Mesterolone	1 α -methyl-4, 5 α -dihidrottestosteron	12 jam	50-100 mg 2 atau 3 kali sehari	Kemudahan oral, dosis yang dapat disesuaikan, berguna pada ginekomastia	Tidak aromatisasi
Parenteral					
Testosteron enanthate	17- α -hidroksilester	4-5 hari	250 mg setiap 2-3 minggu	Biaya rendah	Dosis jangka pendek, fluktuasi kadar testosteron dalam darah, beberapa suntikan, risiko relatif polisitemia
Testosteron cypionate	17- α -hidroksilester	8 hari	200 mg setiap 2-3 minggu		Persiapan jangka pendek, memungkinkan penghentian obat dalam kasus efek samping
Testosteron propionate	17- α -hidroksilester	20 jam	100 mg setiap 2 hari		
Testosteron ester campuran	4-androsten-3-one-17-beta-hidroksi-androst-4-en-3-one	4-5 hari	250 mg setiap 3 minggu		Fluktuasi kadar testosteron yang beredar
Testosteron undecanoate in castor oil	17- α -hidroksilester	34 hari	1,000 mg setiap 10-14 minggu, 750 mg setiap 10 minggu	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi, bertahan lama, administrasi jarang	Nyeri pada lokasi injeksi, persiapan jangka panjang yang tidak memungkinkan penghentian obat yang cepat dalam kasus efek samping

Implan bedah	Testosteron native	N/A	4-6 implan 200 mg yang bertahan hingga 6 bulan	Durasi lama dan tingkat testosteron serum yang konstan	Penempatan invasif, risiko ekstriksi dan infeksi situs
Transdermal					
Testosteron patches	Testosteron native	10 jam	50-100 mg/hari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	Iritasi kulit, administrasi harian
Testosteron gel 1-2%	Testosteron native	6 jam	50-100 mg/hari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	transfer selama kontak intim, administrasi harian
Underarm testosterone (testosterone solution 2%)	Testosteron native	NA	60-120 mg/hari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	administrasi harian
Dihydrotestosterone gel 2.5%	Testosteron dihidro	NA	34-70 mg/hari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	transfer selama kontak intim, administrasi harian
Transmucosal					
Testosteron buccal system	Testosteron native	12 jam	60 mg 3 kali sehari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	Iritasi oral, dosis dua kali sehari, rasa tidak enak
Testosteron nasal	Testosteron native	6 jam	33 mg 3 kali sehari	Tingkat testosteron steady-state tanpa fluktuasi	Iritasi hidung, administrasi harian ganda

8.6.7. Profil keamanan

1) Masalah kesuburan

Tujuan dari penatalaksanaan farmakologis hipogonadisme adalah untuk meningkatkan kadar testosteron ke tingkat normal yang dapat mengatasi atau memperbaiki gejala hipogonadisme. Pilihan pertama adalah pemberian testosteron eksogen. Namun, meskipun testosteron eksogen bermanfaat terhadap gejala klinis hipogonadisme, hormon ini

menghambat sekresi gonadotropin oleh kelenjar pituitari, yang menyebabkan gangguan spermatogenesis dan pematangan sel sperma. Oleh karena itu, terapi testosteron dikontraindikasikan pada pria hipogonadisme yang ingin menjalani terapi kesuburan. Ketika hipogonadisme sekunder terjadi, terapi gonadotropin dapat mempertahankan kadar testosteron normal dan mengembalikan produksi sperma.¹²

2) Kanker payudara

Pertumbuhan kanker payudara dipengaruhi oleh testosteron dan/atau konversinya menjadi E_2 melalui berbagai mekanisme dan jalur. Penggunaan *SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators)* masih menjadi pilihan terapeutik penting dalam manajemen kanker ini. Tidak ada informasi yang tersedia mengenai peran terapi testosteron pada pasien yang telah berhasil diobati dari kanker payudara pria; oleh karena itu, kanker payudara pria yang masih aktif diakui sebagai kontraindikasi absolut terhadap terapi testosteron.¹²

3) Benign Prostat Hyperplasia (BPH)

Penelitian terhadap 60 pasien yang menjalani terapi testosteron selama enam bulan menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada volume urine sisa setelah berkemih maupun volume prostat, sementara gangguan *storage* yang diukur dengan skor IPSS meningkat secara signifikan, meskipun PSA juga meningkat. Volume prostat awal yang lebih besar merupakan prediktor perbaikan gejala LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms). Sebuah RCT pada 120 pria hipogonadal (total testosteron < 12 nmol/L) dengan MetS dan BPH menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak menurunkan tingkat keparahan LUTS dibandingkan plasebo. Sebaliknya, perbaikan pada penanda peradangan pada USG dan ekspresi beberapa gen proinflamasi ditemukan pada kelompok perlakuan.¹²

Studi terhadap 428 pria yang menjalani terapi testosteron selama delapan tahun menunjukkan perbaikan skor IPSS, tidak ada perubahan pada aliran urin maksimal (Q_{max}) dan volume urine sisa, tetapi terjadi peningkatan volume prostat yang signifikan. Hasil serupa dari *Registry of Hypogonadism in Men (RHYME)*, melibatkan 999 pasien dengan *follow-up* tiga tahun, juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan pada kadar PSA atau total skor IPSS dibandingkan pasien yang tidak menerima terapi testosteron. Hasil serupa dilaporkan dalam studi Italia (SIAMO-NOI),

dengan data dari 432 pria hipogonadal dari 15 pusat berbeda. Meta-analisis terbaru tidak menemukan perubahan signifikan pada LUTS antara pasien yang diobati dengan testosteron atau plasebo.¹²

Menurut literatur terkini, tidak ada alasan untuk melarang penggunaan terapi testosteron pada pria hipogonadal dengan BPH/LUTS, meskipun ada bukti terbatas mengenai keamanan jangka panjang. Satu-satunya pengecualian adalah pasien dengan LUTS berat (IPSS > 19), karena diperlukan pengobatan spesifik untuk BPH.¹²

4) Penyakit Kardiovaskular

Pria hipogonadal memiliki risiko lebih tinggi terhadap penyakit kardiovaskular (CVD). LOH dapat menjadi penyebab atau faktor risiko untuk aterosklerosis. LOH berhubungan dengan faktor risiko CVD antara lain obesitas sentral, resistensi insulin, hiperglikemia, dislipidemia, kecenderungan prothrombotic, serta penyakit inflamasi kronis. Aterosklerosis adalah penyakit inflamasi kronis yang dapat melepaskan sitokin pro-inflamasi ke dalam sirkulasi darah, sehingga menghambat pelepasan testosteron dari sumbu HPG (hipotalamus-pituitari-gonad). Terapi testosteron pada pria dengan MetS dan/atau T2DM menunjukkan manfaat pada risiko CVD, termasuk penurunan adipositas sentral, resistensi insulin, kolesterol total, dan LDL-kolesterol, serta penekanan sitokin sirkulasi. Namun, karena sifat penelitian yang masih meragukan, terapi testosteron tidak dapat direkomendasikan untuk digunakan di luar pengobatan gejala spesifik.¹²

Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa LOH berhubungan dengan peningkatan mortalitas semua penyebab dan mortalitas terkait CVD. Studi ini didukung oleh meta-analisis yang menyimpulkan bahwa hipogonadisme adalah faktor risiko untuk morbiditas kardiovaskular dan mortalitas. Pria dengan testosteron rendah dan memiliki penyakit jantung koroner memiliki dua kali lipat risiko terkena penyakit lebih dini, dibandingkan dengan kelompok eugonadal. Studi populasi longitudinal melaporkan bahwa pria dengan testosteron di kuartil atas dari kisaran normal memiliki jumlah kejadian CVD yang lebih rendah dibandingkan pria dengan testosteron di kuartil bawah. Terapi deprivasi androgen untuk kanker prostat (PCa) dikaitkan dengan peningkatan risiko CVD dan kematian mendadak. Sebaliknya, dua studi epidemiologi jangka panjang melaporkan kejadian CVD yang lebih rendah pada pria dengan testosteron

tinggi. Disfungsi ereksi terkait dengan CVD dan dapat menjadi gejala pertama pada pria dengan aterosklerosis.¹²

Pria dengan hipogonadisme dan/atau disfungsi ereksi mungkin memiliki risiko CVD. Faktor risiko individu (misalnya, gaya hidup, diet, olahraga, merokok, hipertensi, diabetes, dan dislipidemia) sebaiknya dinilai dan diobati. Penurunan risiko kardiovaskular dapat dilakukan oleh dokter layanan primer, terapi pasien sebaiknya juga dikonsultasikan kepada dokter yang aktif memberikan pengobatan testosteron. Uji coba terkontrol secara acak pada pria dengan penyakit jantung yang diketahui selama tiga hingga dua belas bulan yang diobati dengan terapi testosteron tidak menunjukkan peningkatan dalam MACE (*Major Adverse Cardiovascular Event*), tetapi didapatkan perbaikan iskemia jantung, angina, dan kemampuan latihan fungsional.¹²

Sebuah studi kohort besar menemukan bahwa baik gel testosteron transdermal maupun testosteron intramuskular tidak berhubungan dengan peningkatan risiko hasil kardiovaskular gabungan baik pada pria dengan atau tanpa CVD. Badan Obat Eropa (EMA) menyatakan bahwa tidak ada bukti konsisten terkait peningkatan risiko masalah jantung pada pria dengan testosteron. Data terbaru dari studi TRAVERSE mengonfirmasi temuan EMA. Hasil penelitian RCT menunjukkan bahwa terapi testosteron tidak lebih buruk dibandingkan plasebo terkait kejadian MACE. Namun, sedikit peningkatan insiden fibrilasi atrium, cedera ginjal akut, dan embolisme pulmoner ditemukan pada kelompok testosteron. Sebagai kesimpulan, data yang ada dari studi intervensi menunjukkan bahwa tidak ada peningkatan risiko hingga tiga tahun terapi testosteron. Studi yang diterbitkan saat ini melaporkan bahwa terapi testosteron pada pria dengan hipogonadisme diketahui memiliki efek netral atau bermanfaat terhadap MACE pada pasien dengan kadar testosteron normal. Temuan ini dapat menjadi acuan untuk terapi testosteron selama tiga tahun.¹²

5) Gagal Jantung

Terapi testosteron **dikontraindikasikan pada pria dengan gagal jantung kronis berat** karena dapat memperburuk kondisi tersebut. Kondisi hipogonadisme yang tidak diobati dapat meningkatkan tingkat rawat inap ulang dan mortalitas pada pria dengan gagal jantung. Beberapa penelitian menunjukkan testosteron dosis rendah bermanfaat pada pasien dengan gangguan jantung moderat. Pemantauan pasien secara cermat dengan penilaian klinis serta pengukuran testosteron dan hematokrit secara

berkala sebaiknya dilakukan pada pengobatan hipogonadisme pada pria dengan gagal jantung kronis.¹²

6) Eritrositosis

Peningkatan hematokrit adalah efek samping yang paling umum dari terapi testosteron. Stimulasi eritropoiesis adalah tindakan biologis normal yang meningkatkan pengiriman oksigen ke jaringan yang sensitif terhadap testosteron (jaringan otot rangka dan otot jantung). Peningkatan di atas batas normal hematokrit biasanya terjadi 3-12 bulan setelah dimulainya terapi testosteron. Polisitemia sekunder dapat terjadi setelah peningkatan dosis testosteron selanjutnya, baik melalui pemberian topikal maupun parenteral. Hal ini berhubungan dengan perkembangan ko-morbiditas, seperti penyakit pernapasan atau hematologis.¹²

Tidak ada bukti bahwa peningkatan hematokrit hingga 54% menyebabkan efek samping yang merugikan. Akan tetapi, apabila hematokrit melebihi 54% dapat menjadi faktor independen yang meningkatkan kejadian kardiovaskular dan mortalitas terkait. Terapi testosteron tidak berhubungan dengan peningkatan risiko tromboemboli vena. Peningkatan hematokrit lebih sering terjadi pada formulasi parenteral dibandingkan dengan topikal. Peningkatan hematokrit tanpa komorbiditas, tromboemboli vena, atau kardiovaskular akut dapat dikelola dengan mengurangi dosis testosteron atau mengubah formulasi obat. Apabila hematokrit menjadi sangat tinggi, dapat dilakukan venaseksi (500 mL) dan hal ini dapat diulang, tanpa perlu menghentikan terapi testosteron.¹²

7) Apnea Tidur obstruktif

Tidak ada bukti bahwa terapi testosteron dapat menyebabkan onset atau perburukan apnea tidur. Terapi kombinasi dengan *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)* dan gel testosteron lebih efektif dibandingkan CPAP saja dalam pengobatan apnea tidur obstruktif.¹²

8) Follow up

Terapi testosteron mengurangi tanda dan gejala hipogonadisme pada pria dalam rentang waktu tertentu. Studi *TTrials* secara jelas menunjukkan bahwa terapi testosteron memperbaiki gejala seksual dalam waktu tiga bulan setelah dimulai. Oleh karena itu, evaluasi pertama harus

direncanakan setelah tiga bulan pengobatan. Evaluasi lebih lanjut dapat dijadwalkan setiap enam bulan atau dua belas bulan, tergantung pada karakteristik pasien, serta hasil tes laboratorium. Pasien yang berisiko tinggi mengalami peningkatan hematokrit harus dievaluasi setiap tiga bulan selama tahun pertama terapi testosteron dan setidaknya setiap enam bulan setelahnya. Oleh karena itu, pedoman saat ini menyarankan agar hematokrit dipertahankan di bawah 45% pada pasien dengan polisitemia vera untuk menghindari risiko tromboemboli.

Pemeriksaan rektal digital (DRE) dapat mendeteksi kelainan prostat yang dapat terjadi bahkan pada pria dengan nilai PSA normal. Oleh karena itu, DRE wajib dilakukan pada semua pria pada pemeriksaan awal dan disarankan untuk dilakukan setidaknya setahun sekali selama terapi testosteron, asalkan tidak ada kenaikan PSA yang signifikan.

Keputusan untuk menghentikan terapi testosteron atau melakukan biopsi prostat karena peningkatan PSA atau kelainan prostat harus didasarkan pada pedoman PCa lokal. Ada konsensus bahwa setiap peningkatan hematokrit > 54% selama terapi testosteron memerlukan penghentian terapi dan venesection untuk menghindari potensi efek samping termasuk tromboemboli vena dan CVD, terutama pada individu dengan risiko tinggi. Pada pasien dengan risiko rendah, situasi ini dapat dikelola dengan mengurangi dosis testosteron dan mengubah formulasi bersama dengan vena-seksi.¹²

8.7 Rekomendasi terapi hormonal

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Jangan menggunakan terapi testosteron pada pria eugonadal	Kuat
Gunakan terapi testosteron sebagai pengobatan lini pertama pada pasien hipogonadal dengan disfungsi ereksi ringan (ED).	Kuat
Gunakan kombinasi inhibitor fosfodiesterase tipe 5 dan terapi testosteron pada bentuk ED yang lebih parah.	Lemah
Gunakan terapi medis konvensional untuk gejala depresi berat dan osteoporosis	Kuat
Jangan gunakan terapi testosteron untuk mengurangi berat badan dan meningkatkan status kardiometabolik	Lemah
Jangan gunakan terapi testosteron untuk meningkatkan vitalitas kognitif dan kekuatan fisik pada pria yang menua.	Kuat

Terapi LOH	
Berikan terapi pada pasien dengan penyebab organik hipogonadisme (misalnya, massa pituitari, hiperprolaktinemia, dll.)	Kuat
Perbaiki gaya hidup dan kurangi berat badan (misalnya, obesitas), hentikan obat-obatan yang dapat mengganggu produksi testosteron. Pengobatan komorbiditas lainnya sebelum memulai terapi testosteron	Kuat
Informasikan secara menyeluruh kepada pasien tentang manfaat yang diharapkan dan efek samping dari setiap pilihan pengobatan. Pilih persiapan testosteron dalam proses keputusan bersama, dan beri informasi lengkap kepada pasien tentang risiko dan manfaatnya	Kuat
Gunakan gel testosteron daripada pilihan terapi jangka panjang saat memulai pengobatan awal pada pria berisiko tinggi	Lemah
Keamanan terapi Testosteron	
Berikan konseling penuh kepada pria dengan hipogonadisme simptomatik yang telah menjalani operasi untuk kanker prostat lokal tidak aktif, sebelum terapi testosteron. Informasikan data keamanan yang belum cukup pada <i>follow up</i> jangka panjang.	Lemah
Batasi terapi hanya untuk pasien dengan risiko rendah kekambuhan kanker prostat. Terapi dimulai setelah satu tahun dengan kadar antigen spesifik prostat (PSA) < 0,01 ng/mL.	Lemah
Informasikan data keamanan penggunaan terapi testosteron pada pria dengan kanker payudara masih belum diketahui.	Kuat
Evaluasi faktor risiko kardiovaskular sebelum memulai terapi testosteron.	Kuat
Evaluasi pria dengan penyakit kardiovaskular terhadap gejala kardiovaskular sebelum memulai terapi testosteron dan lakukan evaluasi ketat selama pengobatan.	Kuat
Terapi pria dengan hipogonadisme dan penyakit kardiovaskular, tromboemboli vena, atau gagal jantung kronis yang membutuhkan terapi testosteron dengan hati-hati, melalui pemantauan klinis dan pengukuran rutin hematokrit (tidak melebihi 54%) serta kadar testosteron.	Lemah
Hindari riwayat keluarga tromboemboli vena sebelum memulai terapi testosteron	Kuat
Evaluasi testosteron dan hematokrit pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12 setelah inisiasi terapi testosteron, dan setiap tahun setelahnya. Hematokrit > 54% memerlukan penyesuaian atau penghentian terapi testosteron serta venesection bila perlu.	Kuat

Terapi testosteron dapat diberikan kembali pada dosis lebih rendah setelah hematokrit normal, dan pertimbangkan beralih ke sediaan testosteron topikal.	
Evaluasi pasien dengan polisitemia vera dan berisiko tinggi mengalami peningkatan hematokrit setiap tiga bulan selama tahun pertama terapi testosteron, dan setiap enam bulan setelahnya.	Kuat
Evaluasi kadar PSA total pada penyintas kanker prostat pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12 selama tahun pertama terapi testosteron, dan setiap tahun setelahnya.	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. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: 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 2025. European Association of Urology. 2025
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.primasol.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 1 [cited 2021 Oct 27];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, Rattelli 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. Zhang X, Chen J, Cui Y, Jin Y, Wang X. FSH can improve semen parameters in patients with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 2022. 54:e14596.
39. 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.
40. Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 23;(8):CD005071.
41. 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.
42. 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.
43. 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).
44. 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.

BAB IX

AZOOSPERMIA OBSTRUKTIF

Widi Atmoko, Amrizal Umran, Bambang S Noegroho, Ponco Birowo

9.1 Definisi dan Etiologi

Azoospermia obstruktif adalah kondisi di mana tidak ditemukannya baik spermatozoa dan sel spermatogenesis pada semen dan urin pasca ejakulasi akibat obstruksi bilateral duktus seminalis.¹ Azoospermia obstruktif lebih jarang terjadi dibanding azoospermia obstruktif (NOA), dengan persentase sebesar 20-40% dari seluruh 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 (CBAVD) atau unilateral (CUAVD). Obstruksi pada pria dengan infertilitas primer lebih sering terjadi pada tingkat epididimis.⁴ Penyebab azoospermia obstruktif didapat/*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

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* adalah bentuk obstruksi vas deferens kongenital paling sering, diikuti dengan CF. 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 layer 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 23. Penyebab obstruksi pada sistem genitourinari⁴

Epididimis
Infeksi (epididimitis akut/kronik)
Trauma
Obstruksi iatrogenik pasca bedah (yaitu MESA; hidroelektomi; 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/ didiapat

9.3 Diagnosis

9.3.1 Riwayat klinis

Anamnesis sebaiknya 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

Menurut WHO setidaknya dua pemeriksaan harus dilakukan pada interval 2-3 bulan. 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 urin post 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 petanda 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 sensitifitas 82,1% dan nilai spesifisitas 79,5% untuk memprediksi azoospermia non obstruktif, sementara hasil testosteron dinilai tidak konklusif.¹⁹

9.3.5 Pemeriksaan Genetik

Ketidakmampuan untuk meraba vas pada satu atau kedua sisi harus meningkatkan kecurigaan terhadap mutasi CFTR. Semua pasien dengan agenesis vas deferens unilateral atau bilateral atau agenesis vesikula seminalis harus 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 stuktur non-homogen testis).⁵

Transrectal Ultrasound (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 *bipolar* 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 kalsifikasi duktus ejakulatorius. TRUS dapat juga digunakan untuk aspirasi cairan vesikula seminalis.⁵ TRUS dapat berguna dalam

mengidentifikasi obstruksi distal yang menyebabkan azoospermia obstruktif atau oligospermia berat dengan motilitas sangat rendah seperti yang disebabkan oleh *Ejaculatory Duct Obstruction* (EDO).

9.3.7 Biopsi Testis

Biopsi testis sebaiknya 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 Tabel 24.

Tabel 24. Sistem skoring untuk biopsi testis (Skor Johnsen)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⁾ Ekstraksi sperma 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 Secara umum, luaran kehamilan dari ICSI pada laki-laki dengan OA sebanding antara sperma testikular dan epididimis, serta antara sperma *fresh* maupun *frozen-thawed*.

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 sebaiknya diaspirasi intraoperatif dengan MESA dan dilakukan kriopreservasi untuk prosedur ICSI lebih lanjut. Sebelum operasi mikro, spermatozoa epididimis sebaiknya 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 Tingkat patensi yang lebih baik dapat dicapai dengan melakukan EV bilateral dan dengan menargetkan bagian kaudal atau korpus epididimis jika memungkinkan. 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 sebaiknya diberikan konseling secara tepat.

Durasi obstruksi merupakan faktor yang mempengaruhi pemilihan tindakan vasovasostomi atau vasoepididymostomi³³, namun tidak mempengaruhi hasil dari TRB (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 25. 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 epididymovasostomi.³⁶

Tabel 25. 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, epididymoorchitis, retensio urine, refluks urine ke dalam duktus ejakulatorius dan vesicula seminalis berakibat penurunan viskositas cairan ejakulat, gros hematuria, dan inkontinensi 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 sebaiknya 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, ekstraksi sperma dapat dilakukan dari testis ataupun epididimis	Lemah
Pada pasangan yang menginginkan kehamilan pasca vasktom, 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 pembedahan, cadangan ovarium pasangan terbatas atau preferensi pasien.	Kuat
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 / Patrick J. Rowe ... [et al.]. 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 2025. European Association of Urology. 2025.
5. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU guidelines on Male Infertility. In: EAU Guideline 2019. European Association of Urology. 2019.
6. Hendry W. Male Infertility. Hargreave TB, editor. Berlin: Springer Verlaag; 1997. 319–336 p.
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*. 2016 Oct 4;1(1).
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 fertilization 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.
37. Sukcharoen N, Sithipravej T, Promviengchai S, Chinpilas V, Boonkasemsanti W. No differences in outcome of surgical sperm retrieval with intracytoplasmic sperm injection at different intervals after vasectomy. *Fertil Steril* 2000;74:174–5.
38. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Almeida PA, Ramsay JW. Effect of time since vasectomy and maternal age on intracytoplasmic sperm injection success in men with obstructive azoospermia after vasectomy. *Fertil Steril* 2004;82: 367–73.

BAB X

AZOOSPERMIA NON-OBSTRUKTIF

Fikri Rizaldi, Doddy W H Seno, Gede Wirya Kusuma Duarsa, Doddy M Soebadi

10.1 Definisi

Azoospermia non-obstruktif (*Non-obstructive azoospermia* = NOA) adalah kondisi tidak ditemukannya spermatozoa pada semen setelah dilakukan disentrifugasi, 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 Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa sebesar 53% dari 1656 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 26.⁶

Tabel 26. Penyebab defisiensi testikular.⁶

Kongenital
• Anorkia • Disgenesis testikular/kriptorkismus • Abnormalitas genetik (anomali kariotipe misalnya sindrom Klinefelter, mikro delesikromosom-Y, dan mutasi gen lainnya)
Didapat (<i>acquired</i>)
• 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
• Etiologi yang tidak diketahui (<i>unknown</i>) • Patogenesis yang tidak diketahui

10.3 Diagnosis

Pasien dengan NOA, harus menjalani penilaian komprehensif yang 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 diantara 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.⁷Pada 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 harus 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-demografik.²

Non Obstruktif Azoospermia juga dapat menjadi penanda awal dari tumor hipofisis atau tumor sel germinal testis.⁹ Pasien dengan NOA juga terbukti memiliki risiko lebih tinggi terjadinya kanker.¹⁰ 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.¹¹ Oleh sebab itu, beberapa penelitian membuat stratifikasi risiko pada pria infertil berdasarkan penyakit komorbid yang diderita.¹²

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.^{13,14} Meski demikian, pada pasien dengan histologi berupa *maturation arrest*, umumnya memiliki testis berukuran normal sehingga tidak dapat dijadikan acuan klinis untuk NOA.¹⁵ Selain itu, pada NOA penting juga untuk menilai ada tidaknya vas deferens, varikokel, maupun kriptorkismus.⁷

10.3.2 Pemeriksaan Penunjang

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.⁷ Metode pemeriksaan yang direkomendasikan adalah semen disentrifugasi pada 3000g 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 2-3 bulan.¹

2) Pemeriksaan Genetik

Pemeriksaan genetik harus dilakukan pada pasien dengan NOA untuk mendeteksi kelainan genetik. Pasien sebaiknya dilakukan analisis kariotipe,¹⁶ skrining mikrodlesi kromosom Y dan pemeriksaan gen CFTR untuk menyingkirkan mutasi gen dan CBAVD. Konseling genetik mengenai

kemungkinan kondisi genetik yang mungkin diturunkan harus dilakukan terhadap pasangan tersebut.^{17,18}

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.¹⁹

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

3) Pemeriksaan Kadar Hormon

Semua pasien harus menjalani pemeriksaan hormonal lengkap untuk menyingkirkan hipogonadisme, yang ditemukan pada sekitar 30% pasien dengan NOA.²⁰ Pemeriksaan jenis hipogonadisme (hipogonadotropik hipogonadisme, hipergonadotropik hipogonadisme, hipogonadisme terkompensasi) sangat penting untuk membedakan pendekatan diagnostik dan terapeutik pada pasien.²¹ 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.⁷

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.⁷

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 Studi lain menyebutkan hasil FSH > 7.6 IU/L disertai dengan testis kecil dan lunak menandakan adanya kegagalan spermatogenesis dibandingkan azoospermia obstruktif.²² 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.²³⁻²⁵ 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.²⁶

Di sisi lain, hasil pemeriksaan kadar testosteron dapat rendah pada pasien NOA bila terjadi insufisiensi sel Leydig atau karena peningkatan estradiol pada pasien obesitas.⁷ 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.²¹

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 spermatogenesis dan biasanya rendah pada pasien dengan NOA.²⁷ Beberapa penelitian menyebutkan bahwa perfusi testis yang terdeteksi pada pemeriksaan USG Doppler dapat memprediksi pengambilan sperma melalui pembedahan TESE dan membantu biopsi testis.²⁸ 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 *sperm retrieval* dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 76.7% dan 80.7% secara berturut-turut dengan batas nilai 250 μ m.²⁹

5) Pemeriksaan Biopsi Testis

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

sebagai modalitas diagnosis.⁷ Spermatogenesis dapat tersebar secara fokal sehingga pada 50-60% pasien NOA, spermatozoa dapat ditemukan dan digunakan untuk ICSI.³⁰

Gambaran histopatologi yang dapat ditemukan adalah hipospermatogenesis, *maturation arrest* sel germinal, aplasia sel germinal, sklerosis tubulus, maupun kombinasi. Pada *maturation 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.³¹ Penelitian di Jakarta, Indonesia, pola histologi yang paling banyak didapatkan pada pasien azoospermia adalah *maturation arrest* sebesar 41%.³²

10.4 Tatalaksana

Tatalaksana NOA bergantung pada etiologi yang mendasari, namun secara umum masalah infertilitas pria dengan NOA ditangani dengan prosedur ekstraksi sperma kemudian diikuti dengan TRB (Teknologi Reproduksi Berbantu). Sebagai alternatif, pada beberapa kasus tertentu, seperti pada hipogonadisme hipogonadotropik dapat dilakukan terapi medis. Pendekatan tatalaksana untuk NOA sebaiknya 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.³³ 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.³⁴

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 1500 - 5000 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%.³⁵⁻³⁷ 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.³⁸⁻⁴⁰

10.4.2 Terapi Hormonal Sebelum Pendekatan Pembedahan

Stimulasi spermatogenesis dengan mengoptimalkan testosteron intratestikular (*intratesticular testosterone* = ITT) dianjurkan untuk meningkatkan kemungkinan keberhasilan ekstraksi sperma pada pria dengan NOA pada saat pembedahan. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa terapi dengan hCG dapat meningkatkan ITT dan sel Leydig di dalam testis.⁴¹ 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.⁶

Uji retrospektif menunjukkan bahwa pengobatan dengan HCG dan FSH rekombinan dapat meningkatkan keberhasilan ekstraksi sperma sebesar 10-15% pada tindakan mTESE.⁴² Keberhasilan ekstraksi sperma juga didapatkan meningkat secara signifikan dibanding kelompok yang tidak menerima terapi hormonal pada pasien yang menjalani prosedur mTESE ulang.⁴² Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa stimulasi hormon sebelum TESE dapat meningkatkan SRR pada pasien eugonadal tetapi hal ini tidak terjadi pada pasien hipergonadotropik hypogonadal. Namun, penelitian yang diikutsertakan memiliki risiko bias sedang - berat dan *randomized controlled trial* (RCT) diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil ini.⁴³ Gambaran histologi berupa hipospermatogenesis pada NOA merupakan prediktor keberhasilan pengambilan sperma pada operasi lanjutan setelah terapi hormonal.⁴² Penggunaan klomifen sitrat juga dapat meningkatkan sekresi hipofisis dengan menghambat inhibisi estradiol sehingga memicu peningkatan FSH dan LH pada pasien dengan NOA.⁴⁴

Di sisi lain, beberapa penelitian tidak menunjukkan manfaat penggunaan terapi hormonal sebelum tindakan ekstraksi sperma pada pasien NOA, terutama NOA idiopatik.^{45,46} 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 atau mTESE sebelumnya. Dengan demikian, penggunaan terapi hormonal sebelum pembedahan secara rutin tidak dianjurkan dalam praktik sehari-hari.⁶

1.4.3 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 melalui injeksi sperma intrasitoplasma (*intracytoplasmic sperm injection* = ICSI). Terapi pembedahan apa pun 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.⁶

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.⁴⁷

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 klinis.⁴⁸

Korelasi antara pemeriksaan hormonal, termasuk FSH, LH, inhibin B dan AMH dengan keberhasilan ekstraksi sperma 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.⁶

Dalam kasus mikrodeselesi AZFa dan AZFb, kemungkinan pengambilan sperma adalah nol sehingga menjadi kontraindikasi prosedur TESE.⁴⁹

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.⁵⁰ Penelitian terkait penggunaan algoritma machine learning dalam memprediksi pengambilan sperma pada pria dengan NOA sedang berkembang dan mungkin menjadi alat yang berguna di masa depan.^{51,52}

2) Teknik Pembedahan untuk Ekstraksi Sperma

a. 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 18.⁵³ 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.⁶

Turek et al. menunjukkan bahwa jumlah lokasi aspirasi yang lebih banyak dapat meningkatkan kemungkinan penemuan sperma.⁵⁴ 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 ekstraksi sperma pada pria dengan NOA akibat mikroleksi kromosom Y yang sudah gagal menjalani ekstraksi sperma sebelumnya.⁵⁵

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.⁶

b. 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.⁵⁶

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.⁶

3) 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.⁵⁷

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, berkisar antara 22,5 hingga 41% dan 6,3 hingga 29% untuk mTESE

dan cTESE.⁵⁸ 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.⁵⁸

cTESE memiliki tingkat komplikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan teknik lain.²⁶ 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.⁵⁹

Sebuah meta-analisis terbaru menunjukkan 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.⁴⁷

4) **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.⁶

Angka pengambilan sperma yang dilaporkan melalui analisis data pada mTESE adalah 52% (95% CI 47-58). Secara spesifik, tindakan mTESE 1,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan cTESE.⁶ Dalam sebuah studi, sperma berhasil diambil pada 46,5% kasus menggunakan mTESE setelah sebelumnya gagal dengan cTESE atau TESA. Sebuah penelitian yang melaporkan SSR dari mTESE pada pria yang gagal menjalani cTESE, menunjukkan SSR sebesar 39,1% (kisaran 18,4-57,1%).^{60,61} Hipospermatogenesis mungkin merupakan prediktor untuk keberhasilan mTESE setelah kegagalan cTESE. Namun, hal ini didasarkan pada penelitian retrospektif dengan jumlah pasien yang terbatas.⁶² Demikian pula, nilai SRR yang bervariasi telah dilaporkan untuk mTESE setelah sebelumnya gagal mTESE (berkisar dari 18,4% hingga 42,8%).^{63,64}

Hingga saat ini, hanya terdapat satu RCT yang menganalisis berbagai teknik pengambilan sperma dengan pembedahan pada 100 pria dengan NOA. Pada penelitian tersebut, mTESE dibandingkan dengan TESA yang

dimodifikasi menggunakan jarum biopsi besar (18G) dengan beberapa titik tusukan jarum.⁶⁵ SRR secara signifikan lebih tinggi pada mTESE dibandingkan dengan TESA termodifikasi (43% vs. 22%; perbedaan laju - 0,21; 95% CI (-0,39) – (-0,03); $p = 0,02$). mTESE ditawarkan kepada pria yang gagal menjalani TESA dan SRR gabungan dari kedua prosedur tersebut adalah 29%. Hasil tersebut tidak berbeda secara signifikan dari SRR yang dicapai oleh mTESE, tetapi penelitian ini tidak dirancang untuk membandingkan keduanya. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa SRR dari mTESE lebih unggul daripada TESA.

Selain itu, mTESE trifokal (*pole* testis superior, media, dan inferior) juga dilaporkan memiliki angka keberhasilan sangat baik yaitu 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.⁵⁷ Hasil survei *Global Andrology Forum (GAF)* pada ahli urologi andrologi menunjukkan batas atas kadar hormon FSH untuk hasil SSR positif sebesar 12-19 IU/mL oleh 22,5% peserta, 20-40 IU/mL oleh 27,8% peserta, sementara 31,8% melaporkan tidak ada batas atas.⁶⁶

Sebuah meta-analisis yang menggabungkan data studi kasus-kontrol yang membandingkan cTESE dengan mTESE menunjukkan SRR yang tidak disesuaikan lebih rendah sebesar 35% (95% CI: 30-40) untuk cTESE dan 52% (95% CI: 47-58) untuk mTESE.⁴⁷ Di sisi lain, hasil meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan keberhasilan ekstraksi sperma antara cTESE dan mTESE (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.⁵⁵

Sampai saat ini masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan keberhasilan ekstraksi sperma antara mTESE dengan cTESE. Oleh sebab itu, belum ada rekomendasi yang jelas mengenai pemilihan teknik yang lebih baik diantara 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.⁶

10.4.4 Tatalaksana lain untuk NOA

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.⁵⁷ Tujuan varikokelektomi pada pasien NOA terutama untuk meningkatkan angka keberhasilan ekstraksi sperma dan memperbaiki parameter spermatozoa pada ejakulat.^{7,67}

Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa 43.9% pria NOA yang menjalani terapi untuk varikokel (*varicocele repair/VR*) ditemukan sperma pada ejakulat (OR 7,8, $p < 0,001$), sehingga tidak membutuhkan prosedur ekstraksi sperma.^{68,69} Selain itu, VR dapat meningkatkan *pregnancy rate* dan *live birth rate* pada prosedur ICSI (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection*) (OR 2,18).^{69,70} Penelitian meta-analysis juga menunjukkan bahwa angka keberhasilan ekstraksi sperma secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan NOA dan varikokel klinis yang menjalani varikokelektomi dibanding dengan yang tidak.⁷¹ Perbaikan varikokel diketahui paling optimal dilakukan pada kasus NOA dengan maturasi spermatogenesis fase lanjut.⁷² Selain itu, motilitas sperma progresif ($>37.5\%$) sebelum varikokelektomi juga merupakan faktor prediktor yang signifikan (OR 2,7) terhadap kejadian kehamilan spontan pasca varikokelektomi.⁷³ Penelitian dari Varshini menjelaskan pasien usia > 40 tahun mempunyai angka kerusakan DNA lebih tinggi dibanding usia 21-40 tahun ($p < 0,001$).⁷⁴ Sementara penelitian dari Armand menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan pada *spontaneous pregnancy rates* pasangan > 40 tahun dibandingkan pasangan < 40 tahun. Angka *pregnancy rate* pasangan yang melakukan varikokelektomi lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan kelompok tanpa operasi (49% vs 21%).⁷⁵

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.⁷⁴ 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.⁷⁶ TESE menunjukkan pemulihan kadar testosteron dasar dalam *follow-up* jangka panjang.^{77,78} Oleh karena itu, *follow-up* endokrinologi jangka panjang merupakan tindakan yang berdasar setelah TESE untuk mendeteksi hipogonadisme.

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.^{79–81}

- Angka kelahiran pada NOA lebih rendah dibandingkan OA (19% vs 28%);⁸²
- Angka fertilisasi dan implantasi pada NOA lebih rendah dibandingkan OA
- Angka keguguran pada NOA lebih tinggi dibandingkan OA (11.5% vs 2.5%).⁸³

10.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Diagnosis NOA dikonfirmasi jika tidak ada sperma yang ditemukan pada hasil sentrifugasi semen dalam dua analisis sperma berturut-turut	Kuat
Pasien dengan NOA sebaiknya menjalani pemeriksaan secara komprehensif, termasuk pemeriksaan riwayat kesehatan, profil hormon, dan apabila memungkinkan menjalani pemeriksaan genetik untuk menilai etiologi dan penyakit komorbid.	Kuat
Konseling genetik diperlukan pada pasangan dengan kelainan genetik sebelum dilakukan protokol TRB	Kuat
SSR dapat dilakukan pada pria yang berencana melakukan TRB (misalnya ICSI)	Kuat
Pada pasien dengan mikrodelesi AZFa dan AZFb komplit, kontraindikasi dilakukan ekstraksi sperma karena tidak ada kemungkinan untuk mendapatkan sperma	Kuat
Jangan melakukan Aspirasi jarum halus (FNA) dan aspirasi sperma testikular (TESA) pada pasien dengan azoospermia non-obstruktif	Kuat

Pemetaan dengan aspirasi jarum halus (FNA) sebagai prosedur prognostik hanya dikerjakan pada pasien yang sudah dilakukan ekstraksi sperma testis definitif (jenis apa pun).	Lemah
Gunakan <i>microdissection TESE</i> sebagai pilihan pengambilan sperma pada pasien dengan NOA.	Lemah
Jangan menggunakan terapi medis secara rutin sebelum c/mTESE untuk meningkatkan perbaikan sperma misalnya pada stimulasi hormonal pada pria dengan NOA dan hipogonadisme hipergonadotropik	Lemah
Lakukan varikokelektomi pada pasien NOA dengan varikokel klinis	Lemah

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. 2010;271.
2. Alkandari MH, Zini A. Medical management of non-obstructive azoospermia: A systematic review. Arab J Urol. 2021 July 3;19(3):215–20.
3. Birowo P. Semen Parameter Profile of Infertile Men Visiting Andro-Urology Clinic. 2020;8(2).
4. Esteves SC, Agarwai A. The azoospermic male: current knowledge and future perspectives. Clin Sao Paulo Braz. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):1–4.
5. Cocuzza M, Alvarenga C, Pagani R. The epidemiology and etiology of azoospermia. Clin Sao Paulo Braz. 2013;68 Suppl 1(Suppl 1):15–26.
6. Salonia, A, Boeri L, Capogrosso P. EAU guidelines on sexual and reproductive health [Internet]. European Association of Urology; 2025. Available from: <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2025.pdf>
7. Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2018 Dec;110(7):1239–45.
8. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 June;103(6):e44–50.
9. Ozturk H, Saracoglu M, Zengin T, Sivrikoz ON, Kerman HS, Adakan S. Asymptomatic Sertoli cell tumour diagnosed during azoospermia work-up. Asian J Androl. 2013 Nov;15(6):845–6.
10. Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. Fertil Steril. 2013 Sept;100(3):681–685.e1.
11. Del Giudice F, Kasman AM, Li S, Belladelli F, Ferro M, De Cobelli O, et al. Increased Mortality Among Men Diagnosed With Impaired Fertility: Analysis of US Claims Data. Urology. 2021 Jan;147:143–9.
12. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertility as a window to health. Fertil Steril. 2018 Oct;110(5):810–4.
13. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. An update on the clinical assessment of the infertile male. Clinics. 2011 Jan;66(4):691–700.
14. Nicopoulos JDM, Gilling-Smith C, Ramsay JWA. Male-factor infertility: do we really need urologists? A gynaecological view. BJU Int. 2004 June;93(9):1188–90.
15. 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.
16. Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. Hum Reprod. 2005 Feb 1;20(2):437–42.
17. 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 Nov;76(5):626–36.
18. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. Mutations in the Cystic Fibrosis Gene in Patients with Congenital Absence of the Vas Deferens. N Engl J Med. 1995 June;332(22):1475–80.
19. Birowo P, Putra DE, Dewi M, Rasyid N, Taher A. Y-Chromosomal Microdeletion in Idiopathic Azoospermic and Severe Oligozoospermic Indonesian Men. Acta Medica Indones. 2017 May 10;49(1):17–23.
20. Bobjer J, Naumovska M, Giwercman YL, Giwercman A. High prevalence of androgen deficiency and abnormal lipid profile in infertile men with non-obstructive azoospermia. Int J Androl. 2012 Oct;35(5):688–94.
21. Basukarno A. Cut-off Value of Testosterone and FSH Level In Patient With Azoospermia. KnE Med [Internet]. 2016 Oct 4 [cited 2021 Nov 1];1(1). Available from: <http://knepublishing.com/index.php/KnE-Medicine/article/view/550/1737>
22. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). J Urol. 2024 Dec;212(6):789–99.
23. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, De Kretser D. Fertility in cases of

- hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril*. 1995 Mar;63(3):631–6.
24. Matin-du-Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. *Hum Reprod*. 1995 Aug;10(8):1940–5.
25. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The Relationship Between Germinal Cells and Serum FSH Levels in Males with Infertility¹. *J Clin Endocrinol Metab*. 1974 May;38(5):787–93.
26. Ardiyansyah F, Utomo T. CORRELATION OF FOLLICLE STIMULATING HORMONE AND LUTEINISING HORMONE WITH TESTICULAR SPERM BIOPSY RESULT. *Indones J Urol* [Internet]. 2014 July 3 [cited 2021 Nov 1];21(2). Available from: <https://www.urologi.or.id/juri?journal=juri&page=article&op=view&path%5B%5D=35>
27. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. *Hum Reprod Update*. 2015 Jan 1;21(1):56–83.
28. Nowroozi MR, Ayati M, Amini E, Radkhah K, Jamshidian H, Delpazir A, et al. 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 Jan;47(1):53–8.
29. Nariyoshi S, Nakano K, Sukegawa G, Sho T, Tsuji Y. Ultrasonographically determined size of seminiferous tubules predicts sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2020 Jan;113(1):97–104.e2.
30. Dohle GR, Elzanaty S, Van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012 Jan;14(1):88–93.
31. Cito G, Coccia ME, Dabizzi S, Morselli S, Della Camera PA, Cocci A, et al. Relevance of testicular histopathology on prediction of sperm retrieval rates in case of non-obstructive and obstructive azoospermia. *Urol J*. 2018 May;85(2):60–7.
32. Birowo P, Jelita NK, Sari P, Rasyid N. Hubungan Kadar FSH dengan Gambaran Spermatogenik pada Pasien Azoospermia Berdasarkan Kriteria Johnson.
33. 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.
34. Rastrelli G. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility. :15.
35. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, Moretti C, Frajese G, Isidori A, et al. Leptin and Androgens in Male Obesity: Evidence for Leptin Contribution to Reduced Androgen Levels*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Oct 1;84(10):3673–80.
36. Turek PJ, Williams RH, Gilbaugh JH, Lipshultz LI. The reversibility of anabolic steroid-induced azoospermia. *J Urol*. 1995 May;153(5):1628–30.
37. McBride Ja, Coward R. Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl*. 2016;18(3):373.
38. Buchter D, Behre H, 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 Sept 1;139(3):298–303.
39. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril*. 2003 June;79 Suppl 3:1659–61.
40. Corona G, Rastrelli G, Maggi M. The pharmacotherapy of male hypogonadism besides androgens. *Expert Opin Pharmacother*. 2015 Feb 11;16(3):369–87.
41. Oka S, Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of human chorionic gonadotropin on testicular interstitial tissues in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology*. 2017 Mar;5(2):232–9.
42. Shiraishi 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 1;27(2):331–9.
43. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Giwercman A, et al. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a

- systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022 Aug 25;28(5):609–28.
44. 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.
 45. Gul U. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Treatment Before Testicular Sperm Extraction in Non-Obstructive Azoospermia. *J Clin Anal Med* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Oct 16];7(1). Available from: <http://www.bayrakol.org/en/2016/january2016/original-article/item/1237-the-effect-of-human-chorionic-gonadotropin-treatment-before-testicular-sperm-extraction-in-non-obstructive-azoospermia>
 46. Ribeiro RS, Abucham J. Clomiphene fails to revert hypogonadism in most male patients with conventionally treated nonfunctioning pituitary adenomas. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 June;55(4):266–71.
 47. Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. 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 Nov;104(5):1099-1103.e3.
 48. 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.
 49. Krausz C. Y chromosome and male infertility: Update, 2006. *Front Biosci*. 2006;11(1):3049.
 50. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnnyder JE, Niederberger C, et al. A Comparison of Models for Predicting Sperm Retrieval Before Microdissection Testicular Sperm Extraction in Men with Nonobstructive Azoospermia. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):638–42.
 51. Zeadna A, Khateeb N, Rokach L, Lior Y, Har-Vardi I, Harlev A, et al. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod*. 2020 July 1;35(7):1505–14.
 52. Bachelot G, Dhombres F, Sermondade N, Haj Hamid R, Berthaut I, Frydman V, et al. A Machine Learning Approach for the Prediction of Testicular Sperm Extraction in Nonobstructive Azoospermia: Algorithm Development and Validation Study. *J Med Internet Res*. 2023 June 21;25:e44047.
 53. Beliveau ME, Turek PJ. The value of testicular ‘mapping’ in men with non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2011 Mar;13(2):225–30.
 54. Turek PJ, Ljung BM, Cha I, Conaghan J. Diagnostic findings from testis fine needle aspiration mapping in obstructed and nonobstructed azoospermic men. *J Urol*. 2000 June;163(6):1709–16.
 55. Birowo P, Tendi W, Rasyid N, Turek PJ, Rizal Sini I, 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* [Internet]. 2020 Dec 27 [cited 2025 Sept 9]; Available from: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/JRI/article/view/4997>
 56. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 Nov 5;25(6):733–57.
 57. Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov 1;13(6):539–49.
 58. Deruyver Y, Vanderschueren D, Van Der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Andrology*. 2014 Jan;2(1):20–4.
 59. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod*. 2000 Mar;15(3):653–6.

60. Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol*. 2021 Nov;53(11):2193–210.
61. Caroppo E, Castiglioni F, Campagna C, Colpi EM, Piatti E, Gazzano G, et al. Intrascrotal parameters associated with successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing salvage microdissection testicular sperm extraction. *Andrology*. 2021 Nov;9(6):1864–71.
62. Zhang F, Dai M, Yang X, Cheng Y, Ye L, Huang W, et al. Predictors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed initial TESE in patients with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2024 Jan;12(1):30–44.
63. Özman O, Tosun S, Bayazit N, Cengiz S, Bakırcioğlu ME. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril*. 2021 Apr;115(4):915–21.
64. Yücel C, Budak S, Keskin MZ, Kisa E, Kozacioglu Z. Predictive factors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed mTESE in patients with non-obstructive azoospermia: Long-term experience at a single institute. *Arch Ital Urol E Androl*. 2018 June 30;90(2):136.
65. Miyaoka R, Esteves SC. A Critical Appraisal on the Role of Varicocele in Male Infertility. *Adv Urol*. 2012;2012:1–9.
66. Shah R, Rambhatla A, Atmoko W, Martinez M, Ziouziou I, Kothari P, et al. Global Practice Patterns in the Evaluation of Non-Obstructive Azoospermia: Results of a World-Wide Survey and Expert Recommendations. *World J Mens Health*. 2024;42(4):727.
67. Ramon R, Warli SM, Siregar GP, Prapiska FF, Kadar DD, Tala MRZ. Varicocele repair in improving spermatozoa, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone parameters in infertile males with azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2024 Nov;26(6):628–34.
68. Esteves S, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18(2):246.
69. Çayan S, Pinggera GM, Alipour H, Altay B, Shah R, Giulioni C, et al. The Effects of Varicocele Repair on Testicular Sperm Retrieval, Sperm Recovery in the Ejaculate and Clinical Pregnancy Rates in Non-Obstructive Azoospermic Men with Clinical Varicocele: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health*. 2025;43:e44.
70. 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;6(11):e05439.
71. 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;24(1):85–9.
72. Putra DE. The role of varicocele repair in non-obstructive azoospermic men: A systematic review. *KnE Med [Internet]*. 2016 Oct 4 [cited 2025 Sept 9];1(1). Available from: <http://knepublishing.com/index.php/KnE-Medicine/article/view/551/1742>
73. Duarsa GWK, Krishna IKO, Tirtayasa PMW, Yudianta IW, Santosa KB, Mahadewa TGB, et al. Progressive sperm motility is associated with spontaneous pregnancy after varicolectomy. *Med J Indones*. 2018 Dec 31;27(4):256–61.
74. Varshini J, Srinag BS, Kalthur G, Krishnamurthy H, Kumar P, Rao SBS, et al. Poor sperm quality and advancing age are associated with increased sperm DNA damage in infertile men: Sperm DNA damage in infertile men. *Andrologia*. 2012 May;44:642–9.
75. Zini A, Boman J, Jarvi K, Baazeem A. Varicolectomy for Infertile Couples with Advanced Paternal Age. *Urology*. 2008 July;72(1):109–13.
76. Takada S, Tsujimura A, Ueda T, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, et al. Androgen Decline in Patients with Nonobstructive Azoospermia After Microdissection Testicular Sperm Extraction. *Urology*. 2008 July;72(1):114–8.

77. Billa E, Kanakis GA, Goulis DG. Endocrine Follow-Up of Men with Non-Obstructive Azoospermia Following Testicular Sperm Extraction. *J Clin Med*. 2021 July 28;10(15):3323.
78. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. *Urology*. 2005 June;65(6):1190–4.
79. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, Mayer J, Jones E, Nehchiri F, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology*. 2001 July;58(1):69–75.
80. Vernaev V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, Verheyen G, Van Steirteghem A, Devroey P. 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.
81. Silber S, Escudero T, Lenahan K, Abdelhadi I, Kilani Z, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction. *Fertil Steril*. 2003 Jan;79(1):30–8.
82. Schwarzer JU, Fiedler K, V. Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, Schleyer M, et al. Sperm Retrieval Procedures and Intracytoplasmatic Spermatozoa Injection with Epididymal and Testicular Sperms. *Urol Int*. 2003;70(2):119–23.
83. Borges Júnior E, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, Santos DRD, Rocha CC, Iaconelli Júnior A. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J*. 2002 July;120(4):122–6.

BAB XI

TEKNOLOGI REPRODUKSI BERBANTU (TRB)

Dyandra Parikesit, Bob Bachsinar, Ricky Adriansjah, Akmal Taher

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 (American Society for Reproductive Medicine) dan 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.² Data profil TRB national tahun 2023 dapat dilihat pada Tabel 27.

Tabel 27. Profil TRB nasional tahun 2023 dan 2024^{4,5}

	2023			2024		
	Embrio segar	Embrio beku	Total	Embrio segar	Embrio beku	Total
Siklus inisiasi	8183	6818	15001	8083	6958	15041
TRB Konvensional	50	31	81	55	23	78
TRB dengan ICSI	5482	3832	9314	5061	3870	8931
TRB kombinasi	48	68	116	55	114	169
TRB dengan IMSI	1803	1497	3300	1979	1766	3745
TRB dengan stimulasi ringan	731	809	1540	981	917	1898
TRB tanpa stimulasi	196	627	823	105	834	939
Maturasi in vitro (In vitro maturation/IVM)	75	0	75	85	0	85
Rescue IVM	273	4	277	244	16	260
Preimplantation genetic screening (PGS) / Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD)	146	499	645	178	735	913
TRB gagal embrio transfer	4659	56	4715	4462	289	4751
TRB dengan Ovum Pick-Up (OPU)	6861	3541	10402	7499	3391	10890
TRB gagal OPU	518	868	1386	488	564	1052
TRB tanpa oosit	238	4	242	209	5	214
TRB tanpa sperma	87	0	87	93	13	106

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.^{6,7}

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.^{8,9}

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 di fiksasi 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 28. Metode fertilisasi terhadap infertilitas faktor pria dan faktor wanita

Metode Fertilisasi	
Infertilitas faktor pria	
Sperma berasal dari pria azoospermia	ICSI wajib dilakukan
OAT berat	ICSI sangat direkomendasikan
OAT moderat	IVF dan ICSI sama efektifnya
Teratozoospermia terisolasi	IVF dan ICSI sama efektifnya
Asthenozoospermia absolut	ICSI wajib dilakukan
Globozoospermia	ICSI wajib dilakukan
<i>Anti-sperm antibodies</i>	IVF dan ICSI sama efektifnya
Fragmentasi DNA sperma	ICSI dianjurkan
Infertilitas faktor non-pria	
Infertilitas yang tidak diketahui penyebabnya	Sama efektifnya. Pasangan harus 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
Uji genetik pra implantasi	ICSI sangat direkomendasikan
Respons buruk terhadap stimulasi ovarium (<i>poor responders</i>)	Sama efektifnya, lebih direkomendasikan IVF
Ligasi tuba	IVF lebih disarankan
Pasangan Sero-discordant	Sama efektifnya

ICSI = intracytoplasmic sperm injection; IVF = in vitro fertilisation; OAT = oligo-asthenoter-atozoospermia

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 *randomized-control trial* 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 displasia) 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%.⁸

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%.⁸

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%).²⁶ 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 di 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.^{27,28}

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.²⁹

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.³⁰

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.^{3,31}

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%.⁸ 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%.³² 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.⁶ Selain itu, IUI merupakan terapi yang lebih hemat biaya daripada IVF untuk pasangan dengan subfertilitas pria yang tidak dapat dijelaskan atau ringan.⁷

Tabel 29. Indikator keberhasilan IUI berdasarkan AIH

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

Tabel 30. Keberhasilan TRB nasional pada tahun 2023 dan 2024^{4,5}

	2023			2024		
	Embrio segar	Embrio beku	Total	Embrio segar	Embrio beku	Total
Jumlah siklus	1821	5917	7738	2278	6028	8306
Siklus dengan hasil kehamilan*	586 (32,2%)	2582 (43,6%)	3168 (40,9%)	589 (25,9%)	2761 (45,8%)	3350 (40,3%)
Jumlah rata-rata transfer embrio	1.66	1.73	1.68	1.60	1.66	1.65
Kehamilan Tunggal	458	2152	2610	491	2389	2880
Kehamilan kembar 2	72	330	402	54	304	358
Kehamilan kembar 3 atau lebih	10	7	17	6	20	26

*(Persentase kehamilan per jumlah siklus)

Daftar Pustaka

1. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018 Aug 17;2018(8).
2. Farquhar C, Rishworth JR, Brown J, Nelen WL, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. In: Brown J, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.
3. Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2025 Update on Male Hypogonadism, Erectile Dysfunction, Premature Ejaculation, and Peyronie's Disease. Eur Urol. 2025 Jul;88(1):76–102.
4. Indonesian Association for In Vitro Fertilization, 2023, Assisted Reproductive Technology, Success Rates National Summary and ART Unit Reports, Jakarta: Indonesian Association for In Vitro Fertilization; 2024.
5. Indonesian Association for In Vitro Fertilization, 2024, Assisted Reproductive Technology, Success Rates National Summary and ART Unit Reports, Jakarta: Indonesian Association for In Vitro Fertilization; 2025.
6. Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PMM, Koks CAM, Oosterhuis GJE, Hoek A, 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 Jan 9;350(jan09 2):g7771–g7771.
7. Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, Homburg R, Vermeiden JPW. Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. Human Reproduction. 2005 Nov 1;20(11):3141–6.
8. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. Fertil Steril. 2018 Nov;110(6):1067–80.
9. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. Fertil Steril. 2014 Jul;102(1):3–9.
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 Feb;109(2):330-342.e9.
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. 2015 Nov 18;dmv050.
12. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, et al. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. Reproduction. 2017 Dec;154(6):F93–110.
13. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. Nat Rev Urol. 2018 Sep 2;15(9):535–62.
14. Proctor M, Johnson N, van Peperstraten AM, Phillipson G. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008 Apr 23;
15. Ohlander S, Hotaling J, Kirshenbaum E, Niederberger C, Eisenberg ML. 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 Feb;101(2):344–9.
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 Jun;105(6):1469-1475.e1.

17. Said TM, Land JA. Effects of advanced selection methods on sperm quality and ART outcome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov 1;17(6):719–33.
18. Bartoov B, Berkovitz A, Eltes F, Kogosowski A, Menezes Y, Barak Y. Real-Time Fine Morphology of Motile Human Sperm Cells is Associated With IVF-ICSI Outcome. *J Androl*. 2002 Jan 2;23(1):1–8.
19. Teixeira DM, Miyague AH, Barbosa MA, Navarro PA, Raine-Fenning N, Nastro CO, et al. Regular (ICSI) versus ultra-high magnification (IMSI) sperm selection for assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Feb 21;2020(2).
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 Mar;32(3):286–98.
21. Liu Y, Feenan K, Chapple V, Roberts P, Matson P. Intracytoplasmic sperm injection using hyaluronic acid or polyvinylpyrrolidone: a time-lapse sibling oocyte study. *Hum Fertil*. 2019 Jan 2;22(1):39–45.
22. Gil M, Sar-Shalom V, Melendez Sivira Y, Carreras R, Checa MA. Sperm selection using magnetic activated cell sorting (MACS) in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2013 Apr 7;30(4):479–85.
23. Romany L, Garrido N, Cobo A, Aparicio-Ruiz B, Serra V, Meseguer M. Obstetric and perinatal outcome of babies born from sperm selected by MACS from a randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb 23;34(2):201–7.
24. D'Angelo A, Amso NN, Hassan R. Coasting (withholding gonadotrophins) for preventing ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 May 23;2017(6).
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. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Jul 1;19(4):330–53.
27. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive Technology. *New England Journal of Medicine*. 2002 Mar 7;346(10):731–7.
28. Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, Rebar RW, Robins JC, et al. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):477–88.
29. Spaan M, van den Belt-Dusebout AW, van den Heuvel-Eibrink MM, Hauptmann M, Lambalk CB, Burger CW, et al. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2019 Apr 1;34(4):740–50.
30. Lie RT, Lyngstadass A, Ørstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2005 Jun 1;34(3):696–701.
31. 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.
32. Veltman-Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. In: Veltman-Verhulst SM, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.

BAB XII

GANGGUAN EJAKULASI

Fikri Rizaldi, Syarif, Dimas Sindhu Wibisono, Syah Mirsyah Warli

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 simpatetik 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 simpatik 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 antara lain

- ejakulasi prematur,
- ejakulasi tertunda,
- anejakulasi,
- nyeri saat ejakulasi,

- ejakulasi retrograd,
- 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 / Ejakulasi Dini

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 telaah sistematis menunjukkan bahwa prevalensi ejakulasi prematur pada pasien dengan LUTS (*lower urinary tract symptoms*) antara 12-77%, dan lebih sering pada usia tua dengan prevalensi tertinggi pada usia 60-69 tahun.⁹ Ejakulasi prematur 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

Definisi terbaru dari *International Classification of Disease* revisi ke-11 (ICD-11) dimana ejakulasi dini diganti menjadi Ejakulasi Awal (*early ejaculation*). Ejakulasi awal ditandai dengan ejakulasi yang terjadi sebelum atau dalam waktu singkat setelah dimulainya penetrasi vaginal atau stimulasi seksual relevan lainnya, dengan tidak adanya kendali yang dirasakan atas ejakulasi tersebut. Pola ejakulasi awal ini terjadi secara episodik atau menetap selama beberapa bulan dan disertai distress (gangguan emosional).⁵

Definisi ICD-11 dan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* edisi ke-5 (DSM-V) membagi menjadi empat kategori:

1. Ejakulasi dini seumur hidup (*lifelong*). Patofisiologi ejakulasi dini *lifelong* dimediasi oleh interaksi kompleks antara faktor-faktor serotoninergik, dopaminergik, oksitosinergik, endokrinologis, genetik, dan epigenetik, baik di tingkat pusat maupun perifer.
2. Ejakulasi dini didapat (*acquired*) terjadi akibat masalah psikologis, seperti kecemasan terhadap performa seksual, masalah

- psikologis atau hubungan, dan/atau komorbiditas seperti disfungsi ereksi (DE), prostatitis, hipertiroidisme, dan kualitas tidur yang buruk.
3. Ejakulasi dini variabel dianggap sebagai variasi normal dari fungsi seksual.
 4. Ejakulasi dini subjektif ditandai dengan persepsi subjektif mengenai ejakulasi cepat (baik konsisten atau tidak), meskipun waktu laten ejakulasi dalam batas normal atau bahkan lebih lama.

5

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% diantara 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*.²¹ 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.²²

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 31.⁵

Tabel 31. 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 diabetic Sklerosis multipel Trauma medulla spinalis Prostatektomi radikal Proktokolektomi Simpatektomi bilateral Aneurimektomi aorta abdominal Limfadenektomi para-aorta
Infeksi / Inflamasi	Uretritis 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 sertotonin 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.²³ Anejakulasi sejati biasanya dikaitkan dengan sensasi orgasme normal dan berhubungan dengan gangguan sistem saraf pusat, perifer atau obat-obatan.²⁴ Prevalensi anejakulasi pada populasi umum diperkirakan sekitar 0.14%.²⁵

Tanda dari anejakulasi adalah tidak terdapatnya ejakulasi antegrad dengan hasil urinalisis post-orgasme tidak didapatkan sperma dan pemeriksaan fruktosa negatif.²⁶ 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 31.⁵

12.3.4 Anorgasmia

Anorgasmia adalah ketidakmampuan mencapai orgasme dan dapat menimbulkan anejakulasi. Anorgasmia sering merupakan kondisi primer dan umumnya disebabkan faktor psikologis.²⁷ 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.²⁸ 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.²⁹

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*.²⁹ Penyebab lain yang sering adalah neuropati diabetik, iatrogenik, trauma dan idiopatik seperti yang terlihat pada Tabel 32.⁴

Tabel 32. Etiologi Ejakulasi Retrograd⁴

Neurogenik	Farmakologi
Cedera tulang belakang	Antihipertensi
Lesi kauda equina	$\alpha 1$ -adrenoseptor antagonis
Sklerosis multipel	Antipsikotik dan antidepresan
Neuropati otonom (diabetes juvenil)	Alkohol
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 data 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.³⁰ Meski demikian, patofisiologi nyeri saat ejakulasi masih belum diketahui secara pasti.³¹

12.4 Diagnosis

12.4.1 Anamnesis

Pasien dan pasangannya harus 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 harus 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 harus dapat dibedakan ejakulasi prematur dengan disfungsi ereksi. Pasien dengan disfungsi ereksi dapat mengalami ejakulasi prematur sekunder yang disebabkan oleh rasa cemas terkait dengan ereksinya.³² 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.³³ Anamnesis harus mampu mengklasifikasikan sebagai **tipe seumur hidup (*lifelong*)** atau **didapat (*acquired*)**, serta menentukan apakah bersifat **situasional** (terjadi dalam keadaan tertentu atau dengan pasangan tertentu) atau **konsisten**. Perhatian khusus harus diberikan pada beberapa aspek berikut: Durasi waktu hingga ejakulasi, tingkat rangsangan seksual, dampak terhadap aktivitas seksual dan kualitas hidup (QoL), serta penggunaan atau penyalahgunaan obat-obatan.⁵

Intravaginal ejaculatory latency time (IELT)

IELT dapat digunakan sebagai kriteria diagnostik dan tolak ukur keberhasilan terapi. Penggunaan IELT mampu mengidentifikasi ejakulasi dini dengan sensitivitas dan spesifisitas sebesar 80%. Akan tetapi, IELT tidak cocok pada beberapa kasus seperti kasus ejakulasi dini pada aktivitas seksual non-koital seperti masturbasi dan seks oral.⁵

Kuesioner penilaian ejakulasi dini

Kebutuhan untuk menilai ejakulasi dini (PE) secara objektif telah mendorong pengembangan beberapa kuesioner yang berbasis **Patient-Reported Outcome Measures (PROMs)**. Saat ini terdapat **dua kuesioner** yang dapat membedakan antara pasien yang mengalami ejakulasi dini dan yang tidak, yaitu:

- *Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT)*: Merupakan kuesioner 5 item yang dikembangkan berdasarkan diskusi kelompok dan wawancara di Amerika Serikat, Jerman, dan Spanyol. Kuesioner ini menilai: kendali ejakulasi, frekuensi ejakulasi, stimulasi minimal, distres, dan kesulitan interpersonal. Interpretasi skor: $> 11 \rightarrow$ Mengindikasikan diagnosis ejakulasi dini, $9-10 \rightarrow$ Kemungkinan besar ejakulasi dini, $< 8 \rightarrow$ kemungkinan kecil mengalami ejakulasi dini.⁵
- *Arabic Index of Premature Ejaculation (AIPE)*: Kuesioner 7 item yang dikembangkan di Arab Saudi dan menilai: Hasrat seksual, Ereksi yang cukup keras untuk hubungan seksual, Waktu hingga ejakulasi, Kendali ejakulasi, Kepuasan pasien dan pasangan, serta Kecemasan atau depresi. Rentang skor: 7–35 Cut-off diagnosis PE terbaik: ≤ 30 . Klasifikasi tingkat keparahan PE: Severe (berat): Skor 7–13, Moderate (sedang): Skor 14–19, Mild to Moderate (ringan–sedang): Skor 20–25, Mild (ringan): Skor 26–30⁵

12.4.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik harus dilakukan secara menyeluruh untuk mencari adanya kelainan yang terkait dengan gangguan ejakulasi atau disfungsi seksual lainnya seperti penyakit Peyronie, uretritis, prostatitis dan endokrinopati.⁵ Beberapa pemeriksaan yang harus 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.³⁵

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.³⁶ 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.³⁷

12.4.3 Pemeriksaan Penunjang

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

1) Urinalisis Pasca Ejakulasi

Pemeriksaan urin 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}

2) Pemeriksaan Hormonal

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

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.³⁸

4) **Pemeriksaan Mikrobiologi**

Urin awal, urin porsi tengah, *Expressed Prostatic Secretion* (EPS) dan / atau urin setelah pijat prostat, dikultur untuk mengetahui adanya infeksi prostat. Apabila leukosit meningkat dalam semen, kultur semen juga disarankan.³⁹

5) **Pemeriksaan Penunjang Tambahan**

Pemeriksaan penunjang tambahan dapat berupa:⁴

- Tes neurofisiologis (*bulbocavernous evoked response* dan *dorsal nervesomatosensory 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 harus dihentikan. Pada ejakulasi dan yang disertai nyeri, tamsulosin dapat diberikan selama pengobatan antidepresan.⁴⁰ Pengobatan harus diberikan untuk infeksi urogenital (yakni dalam kasus-kasus nyeri ejakulasi). *Selective serotonin re-uptake inhibitors* (SSRIs) harus diberikan untuk ejakulasi prematur yang tampaknya terkait dengan tingkat serotonin.⁴¹ 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

1) **Ejakulasi Prematur**

Terapi farmakoterapi dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan lini pertama pasien ejakulasi dini lifelong, sedangkan tipe ejakulasi dini

didapat dapat diberikan pengobatan terhadap penyebab yang mendasari (misalnya disfungsi ereksi, prostatitis, gejala saluran kemih bagian bawah, LUTS, kecemaasan dan hipertiroidisme. Terapi perilaku dapat bermanfaat pada ejakulasi dini tipe variasi dan subyektif. Psikoterapi dapat dipertimbangkan pada pasien yang tidak nyaman dengan terapi farmakologis.⁵

Pemberian terapi dapoxetine (30 dan 60 mg) sesuai kebutuhan telah disetujui untuk terapi ejakulasi dini *lifelong* dan yang didapat (*acquired*). Kombinasi lidokain (150 mg/mL) dan prilokain (50mg/mL) merupakan formulasi topikal yang disetujui oleh EMA (*European Medicines Agency*) untuk pengobatan ejakulasi dini lifelong sesuai kebutuhan. Penggunaan selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) dan klomipramin menunjukkan efektivitas dalam penanganan ejakulasi dini, namun hasil jangka panjang masih belum dapat diketahui.⁵

a. Terapi psikologis

Intervensi psikoseksual, baik bersifat perilaku, kognitif dan fokus pada pasangan bertujuan mengajarkan teknik-teknik dalam mengendalikan ejakulasi, membangun kepercayaan diri dalam performa seksual, mengurangi kecemasan, serta mendorong pemecahan masalah dalam hubungan pasangan. Latihan start-stop dikombinasi dengan edukasi psikologis dan teknik mindfulness dapat memperbaiki gejala ejakulasi dini, mengurangi stres, kecemasan, dan depresi.⁵

b. Terapi farmakoterapi

i. Dapoxetine

Dapoxetine hidroklorida adalah SSRI dengan profil farmakokinetik yang sesuai untuk pengobatan ejakulasi dini sesuai kebutuhan. Obat ini memiliki waktu puncak konsentrasi 1,3 jam dan waktu paruh yang pendek (eliminasi 95% dalam 24 jam). Dapoxetine disetujui untuk pengobatan ejakulasi dini di Eropa. Pemberian dapoxetine (30 dan 60 mg) satu hingga dua jam sebelum berhubungan seksual efektif dalam meningkatkan IELT, kendali ejakulasi, mengurangi tekanan psikologis dan meningkatkan kepuasan. Peningkatan IELT sebesar 2,5 - 3,0 kali lipat

secara keseluruhan dan peningkatan 3,4 - 4,3 kali lipat pada pasien dengan IELT awal < 30 detik. Efek samping antara lain mual, diare, haus, pusing dan sakit kepala yang berkaitan dengan dosis. Efek samping ini menyebabkan penghentian pengobatan pada 4% dosis 30 mg dan 10% dosis 60 mg. Pasien menghentikan dapoxetine karena tidak efektif (62%), efek samping (24%) dan frekuensi hubungan seksual yang rendah (14%).⁵

Pemberian kombinasi dapoxetine dan PDE5i dapat diberikan untuk memperpanjang waktu ejakulasi dan meminimalkan resiko disfungsi ereksi akibat dapoxetine. Kombinasi ini juga meningkatkan nilai IELT secara signifikan dengan efek samping yang dapat ditoleransi.⁵

ii. Anestesi topikal

Penggunaan anstesi topikal untuk menunda ejakulasi merupakan bentuk terapi farmakologis tertua untuk ejakulasi dini. Efektivitas pengobatan ini lebih tinggi dibandingkan pilihan lain seperti SSRI, PDE5i dan tramadol dengan durasi terapi kurang dari 8 minggu. Krim lidokain/prilokain meningkatkan IELT secara signifikan dari 1-2 menit menjadi 6-9 menit. Krim ini dikontraindikasikan pada pasien yang alergi terhadap bahan produk tersebut. Krim atau gel anestetik ini dapat berpindah pada pasangan, yang dapat menyebabkan mati rasa pada vagina. Oleh karena itu, pasien disarankan menggunakan kondom atau mencuci sisa zat aktif sebelum melakukan hubungan seksual. Bahan kimia ini memiliki efek sitotoksik terhadap sel sperma, sehingga tidak dianjurkan pada pasangan yang sedang merencanakan kehamilan.⁵

Lidokain/prilokain *spray* meningkatkan deposit obat terkontrol pada glans penis, sehingga memaksimalkan blokade saraf, meminimalkan timbul mati rasa dan tanpa diserap melalui kulit batang penis. Penggunaan tiga *spray* 5 menit sebelum hubungan seksual dapat meningkatkan IELT 6,3 kali lipat selama 3 bulan, dengan peningkatan tiap bulan selama studi jangka panjang. Angka efek samping rendah seperti hipoestesi genital (4,5%), disfungsi ereksi (4,4%),

sensasi terbakar (3,9%). Semprotan Lidokain tanpa kombinasi juga tersedia dan terbukti efektif untuk pengobatan ejakulasi dini.⁵

iii. Tramadol

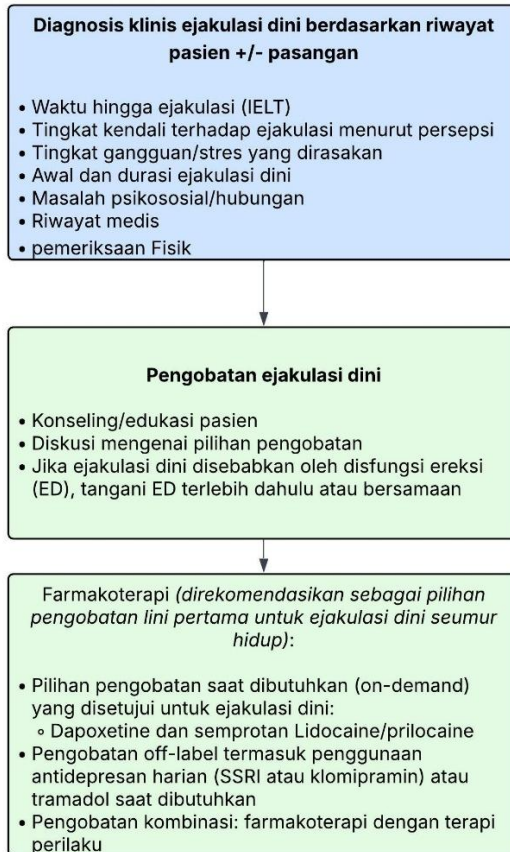
Tramadol adalah obat analgesik yang bekerja secara sentral, dengan mekanisme aktivasi reseptor opioid serta penghambatan reuptake serotonin dan noradrenalin. Obat ini merupakan agonis reseptor opioid ringan dan memiliki sifat antagonis terhadap transporter noradrenalin dan serotonin (5-HT). Tramadol memiliki waktu paruh eliminasi sekitar 5-7 jam dan meningkatkan IELT 2,5 kali lipat pada pemberian on-demand. Efek samping konstipasi, sedasi, mulut kering dan potensi adiksi serta gangguan nafas. Tramadol dapat menjadi opsi alternatif pengobatan ejakulasi dini.⁵

iv. PDE5i (phosphodiesterase type 5 inhibitor)

PDE5i meningkatkan kepercayaan diri, persepsi terhadap kontrol ejakulasi, kepuasan seksual, mengurangi kecemasan dan memperpendek waktu refrakter untuk mencapai ereksi kedua setelah ejakulasi. Peningkatan IELT tidak terlalu signifikan. Kombinasi PDE5i dan SSRI lebih superior dibandingkan terapi SSRI dosis tunggal.⁵

v. Modalitas lain

Penurunan sensitivitas penis melalui augmentasi glans penis menggunakan hyaluronic acid untuk pengobatan ejakulasi dini pertama kali diusulkan oleh peneliti korea tahun 2004. Injeksi *hyaluronic acid* cukup aman, dengan peningkatan IELT moderat tetapi signifikan, disertai perbaikan parameter hasil lain.⁵ Efek samping yang dilaporkan minimal, akan tetapi potensi ini memiliki potensi menimbulkan komplikasi serius, sehingga diperlukan lebih banyak studi keamanan sebelum direkomendasikan kepada pasien ejakulasi dini.^{19,20}



- Terapi
- Diagnostik

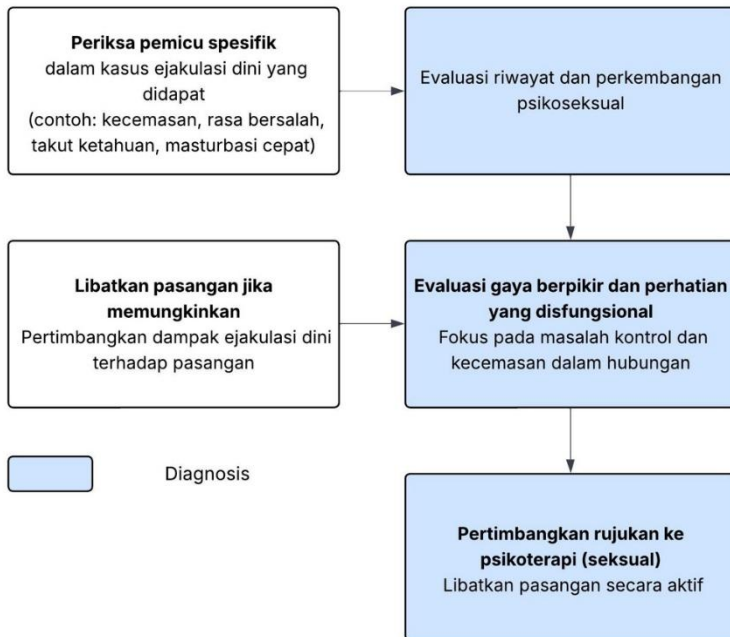
IELT = intravaginal ejaculatory latency time;

ED = Erectile Dysfunction

SSRI = selective serotonin receptor inhibitor.

Gambar 5. Penatalaksanaan ejakulasi prematur

Gambar 6.2 Aspek penting evaluasi psikoseksual



Gambar 6. Aspek penting evaluasi psikoseksual

2) Ejakulasi Retrograd

Apabila tidak ada cedera tulang belakang, kelainan anatomi uretra, atau obat farmakologis, terapi obat harus digunakan untuk menginduksi ejakulasi antegrad atau pasien dapat didorong untuk ejakulasi ketika kandung kemihnya penuh untuk meningkatkan penutupan leher kandung kemih.⁴²

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.⁴³ 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.⁴⁴ Beberapa obat-obatan yang dapat digunakan pada ejakulasi retrograde dapat dilihat pada Tabel 33.⁴

Tabel 33. 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 hari kedua ¹⁴

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 refleks ejakulasi. Apabila PVS gagal maka dapat dipertimbangkan penggunaan elektro-ejakulasi. Apabila elektro-ejakulasi gagal atau tidak dapat dilakukan maka teknik ekstraksi sperma 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.^{45,46}

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.^{5,47} 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 Jika pasien tidak berhasil

dengan metode pengobatan yang telah disebutkan sebelumnya, stimulasi getaran penis (*penile vibratory stimulation*), elektro-ejakulasi, atau TESE (testicular sperm extraction) dapat menjadi pilihan untuk pengambilan sperma pada kasus anorgasmia.⁵ Pemeriksaan laboratorium tambahan juga dapat digunakan untuk menyingkirkan penyebab organik, seperti kadar testosteron, prolaktin, dan TSH.⁵

5) Ejakulasi Tertunda

Beberapa obat-obatan yang pernah dilaporkan dapat digunakan untuk menatalaksana ejakulasi tertunda antara lain cabergolin, bupropiun, *alpha-agonist*, buspiron, oksitosin, testosteron, betanekol, amatin, siproheptadin, apomorfin dengan tingkat keberhasilan yang bervariasi (Tabel 34). 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 34. Terapi obat untuk ejakulasi retrograd⁴

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

6) Nyeri saat Ejakulasi

Nyeri pada saat ejakulasi harus 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 neurolisis saraf pudendus.^{5,48,49} 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 ekstraksi spermatozoa 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.^{9,45}

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

1. Sentrifugasi dan resuspensi spesimen urin pasca ejakulasi

Untuk meningkatkan kondisi yang optimal untuk sperma, pasien diminta untuk meningkatkan asupan cairan dan mengonsumsi natrium bikarbonat untuk mendilusi dan mengalkalinisasi urin. Sampel kemudian disentrifugasi dan disuspensi di medium yang dapat berupa serum albumin bovin, manusia maupun urin pasien untuk hasilnya kemudian digunakan untuk TRB. Telaah sistematis menunjukkan metode ini dapat menghasilkan luaran berupa kehamilan sebesar 15% per siklus ICSI.⁴⁴

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.⁴⁴

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.⁴⁴

Sperma yang dikumpulkan dari urin 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

12.5.4 Modalitas lain

Penelitian terus dilakukan untuk mencari opsi pengobatan lain. Sebuah studi menunjukkan bahwa agen modafinil dapat efektif dalam menunda ejakulasi dan meningkatkan PROMs. Mengurangi sensitivitas penis dengan pembesaran kepala penis menggunakan asam hialuronat untuk pengobatan PE pertama kali diusulkan oleh peneliti Korea pada tahun 2004. Sejak saat itu, prosedur ini semakin populer terutama di negara-negara Asia. Studi terkontrol acak menunjukkan bahwa injeksi asam hialuronat di kepala penis aman, dengan peningkatan IELT yang moderat namun signifikan. Tidak ada efek samping serius yang dilaporkan terkait dengan injeksi asam hialuronat di kepala penis. Neurektomi dorsal selektif juga telah disarankan untuk pengobatan PE,

terutama oleh peneliti Asia. Namun, mengingat sifat prosedur ini yang tidak dapat dipulihkan, lebih banyak data keamanan diperlukan.

Mengingat pentingnya reseptor oksitosin sentral dalam refleksi ejakulasi, beberapa peneliti telah menilai kemanjuran dan keamanan antagonis reseptor oksitosin dalam pengobatan PE. Epelsiban dan cligosiban ditemukan aman dan sedikit efektif dalam menunda ejakulasi, namun uji coba terkontrol lebih lanjut masih diperlukan. Ejakulasi tertunda dikaitkan dengan penggunaan pregabalin, generasi baru dari gapapentinoid, sebagai efek samping. Pregabalin oral 150 mg ditemukan meningkatkan IELT pasien sebanyak $2,45 \pm 1,43$ kali. Efek samping yang muncul selama pengobatan (penglihatan kabur, pusing, muntah) minimal dan tidak menyebabkan penghentian obat.

Peran modalitas pengobatan lain yang diusulkan untuk pengobatan PE, seperti masturbasi akar penis, latihan start-stop dengan bantuan vibrator, stimulasi listrik fungsional transkutan, stimulasi saraf tibialis posterior transkutan, akupunktur dan praktik yoga, memerlukan lebih banyak bukti untuk dipertimbangkan dalam pengaturan klinis.

12.6 Rekomendasi

Rekomendasi	Tingkat Rekomendasi
Tawarkan pengobatan spesifik gangguan ejakulasi sebelum ekstraksi sperma dan TRB dilakukan.	Kuat
Tangani terlebih dahulu disfungsi ereksi atau infeksi genitourinaria (misalnya prostatitis)	Kuat
Gunakan dapoxetine atau semprotan lidokain/prilokain sebagai pengobatan lini pertama ejakulasi dini <i>lifelong</i>	Kuat
Gunakan pengobatan oral seperti SSRI atau klomipramin sebagai alternatif pengobatan lini kedua	Kuat
Gunakan tramadol sebagai alternatif pengobatan lini ketiga sebagai lini ketiga secara <i>on-demand</i>	Kuat
Gunakan PDE5i sendiri atau kombinasi dengan terapi lain pada pasien disfungsi ereksi disertai dengan ejakulasi dini	Kuat
Pada pasien dengan aspermia, prosedur ekstraksi sperma atau stimulasi ejakulasi (simpatomimetik,	Lemah

stimulasi getaran atau elektroejakulasi) dapat dilakukan berdasarkan kondisi pasien dan pengalaman klinisi	
Infertilitas yang terkait dengan ejakulasi retrograde dapat diterapi dengan simpatomimetik, alkalinisasi urin dengan atau tanpa kateter uretra, stimulasi ejakulasi dan prosedur ekstraksi sperma.	Lemah
Diagnosis dan klasifikasi ejakulasi prematur dibuat berdasarkan riwayat medis dan seksual, dan harus 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. Harus berdasarkan temuan spesifik berdasarkan hasil anamnesis dan pemeriksaan fisik	Kuat
Kombinasi terapi psikologis dengan farmakologis digunakan untuk pasien dengan ejakulasi prematur didapat	Lemah
Gunakan suntikan asam hialuronat dengan hati-hati sebagai pilihan alternatif untuk ejakulasi prematur.	Lemah
Jangan lakukan <i>dorsal neuroectomy</i> oleh karena masih diperlukan data keamanan lebih lanjut	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, Boeri L, Capogrosso P, Corona G, Dinkelman-Smith M, Falcone M, et al. EAU guidelines on sexual and reproductive health. EAU;2025
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. Ahn ST, Shim JS, Bae WJ, Kim SW, Kim JJ, Moon DG. Efficacy and Safety of Penile Girth Enhancement Using Hyaluronic Acid Filler and the Clinical Impact on Ejaculation: A Multi-Center, Patient/Evaluator-Blinded, Randomized Active-Controlled Trial. *World J Mens Health*. 2022;40(2):299-307.
20. Zhang C, Quan Y, Song Y, Bai W, Li Q, Xu T, et al. Efficacy and safety assessment of glandular augmentation with hyaluronic acid for premature ejaculation. *Andrologia*. 2022;54(7):e14435. doi:10.1111/and.14435

21. DSM-5., American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Arlington; 2013
22. 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..
23. Buvat J. Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9.
24. 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.
25. Kinsey AC, Pomeroy WR, Martin CE. Sexual behavior in the human male. 1948. *Am J Public Health*. 2003 Jun;93(6):894-8.
26. Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. *Urol Clin North Am*. 1987 Aug;14(3):583-96. PMID: 3039709.
27. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
28. 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.
29. 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.
30. Línal 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
31. 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.
32. 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.
33. Althof SE. Prevalence, characteristics and implications of premature ejaculation/rapid ejaculation. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):842-8.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, et al. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. *Urol Int* 2001;67(2):184-5.
40. 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.
41. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990;25(1):101-4.
42. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954 Jan-Feb;6(1):37-42.

43. 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.
44. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):306-12.
45. 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.
46. 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.
47. Althof SE. Psychological interventions for delayed ejaculation/orgasm. *Int J Impot Res.* 2012 Jul-Aug;24(4):131-6.
48. 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.
49. 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

Sakti Ronggowardhana Brodjonegoro, Widi Atmoko, Ricky Adriansjah, Nur Rasyid

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 efektivitas 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 di dunia 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 (159 juta) dan pill (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 persen 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 persen pada 2019, sterilisasi pria menyumbang kurang dari 10 persen 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 Saat ini, metode yang paling mendekati penerapan secara luas dalam praktik klinis adalah kontrasepsi hormonal pada pria. Mekanisme ini didasarkan pada penekanan produksi gonadotropin, disertai pemberian testosteron pengganti untuk mempertahankan fungsi seksual pria, menjaga mineralisasi tulang, serta mencegah penurunan massa otot.⁹

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 (juga disebut sebagai *withdrawal method*) adalah metode kontrasepsi alami di mana penis sengaja ditarik keluar dari vagina sebelum ejakulasi terjadi, sehingga sperma tidak masuk ke saluran reproduksi wanita.⁵⁹ Senggama terputus 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.^{14,15}

13.5.2 Pantang Berkala

Pantang berkala adalah metode kontrasepsi dengan cara pasangan menghindari hubungan seksual pada periode subur wanita, yang diidentifikasi melalui indikator fisiologis seperti siklus menstruasi, suhu tubuh basal, dan perubahan lendir serviks. Metode ini mencegah fertilisasi secara alami tanpa menggunakan hormon, penghalang, atau intervensi bedah.⁵⁸ 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 adalah salah satu alat kontrasepsi pria yang terbuat dari karet/latek, berbentuk tabung yang tidak berpori, dimana salah satu ujungnya tertutup rapat, dilengkapi kantung penampung cairan semen & sperma.²⁵ 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, harus lebih dipertimbangkan lebih sering penggunaannya sebagai metode kontrasepsi permanen.¹⁰ Sebelum menjalani vasektomi, pasangan harus mendapatkan informasi yang lengkap mengenai manfaat dan risikonya, terutama mengingat hasil survei melalui telepon di Australia menunjukkan bahwa 9,2% responden menyatakan menyesal telah menjalani prosedur tersebut.⁹

Berdasarkan studi di Indonesia yang mencakup 1497 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

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

2) Persiapan Pra-Operasi

Sebelum menjalani vasektomi, pasangan harus 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 rekanalisasi 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 metode ekstraksi sperma dengan fertilisasi in vitro dapat dipertimbangkan bila ingin Kembali fertile 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 direkomendasikan.²⁵

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 sistematik 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

4) Perawatan dan Evaluasi Pasca Vasektomi

Pasien disarankan untuk tidak bekerja sampai dengan 1 hari setelah operasi dan menghindari untuk berolahraga berat selama 1 minggu. Tidak diperlukan konsultasi luka operasi secara rutin. Analisis semen sebaiknya dilakukan pada 3 bulan, dengan jarak antara 8-16 minggu setelah vasektomi dan sebaiknya 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 PVSA (*post vasectomy sperm analysis*) digunakan untuk memastikan efektivitas vasektomi pascaoperasi. Efektivitas vasektomi dapat didefinisikan sebagai efektivitas kontraseptif atau efektivitas oklusif. Definisi dari efektivitas kontraseptif adalah tidak terjadinya kehamilan. Definisi dari efektivitas oklusif adalah terjadinya azoospermia pasca vasektomi. Namun, sebagian pria tidak mencapai kondisi azoospermia setelah vasektomi, tetapi tetap tidak menyebabkan kehamilan. Sebagai contoh, sebuah studi menemukan adanya sperma dalam semen pada 18 dari 186 pria (9,7%) sebelum dilakukan prosedur pembalikan vasektomi.²⁵

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 harus 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

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 kronis (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 Insidensi nyeri kronis pasca vasektomi dimulai pada tiga hingga enam bulan pasca prosedur dan dapat berlanjut hingga tiga sampai lima tahun setelah vasektomi.²⁵

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 harus 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.²⁴ Keputusan untuk melakukan vasektomi ulang tidak boleh hanya didasarkan pada satu hasil analisis semen yang menunjukkan adanya sperma motil dalam kurun waktu 6 bulan setelah vasektomi. Vasektomi ulang sebaiknya dilakukan jika jumlah sperma motil meningkat pada analisis semen berikutnya atau jika sperma motil tetap ditemukan lebih dari 6 bulan pasca vasektomi. Tidak ada data yang menunjukkan bahwa keberhasilan oklusi yang tertunda dapat terjadi pada pria yang masih memiliki sperma motil pada pemeriksaan PVSA pada 6 bulan pasca prosedur.²⁵

7) **Konseling**

Dalam memberikan konseling terkait vasektomi, hal-hal berikut perlu disampaikan:

1. Vasektomi harus dianggap sebagai prosedur yang tidak dapat dibalikkan.
2. Vasektomi memiliki angka komplikasi yang rendah; namun, karena prosedur ini bersifat elektif, risiko sekecil apa pun harus dijelaskan, mengingat pria (dan pasangannya) mungkin ingin mempertimbangkannya sebelum memberikan persetujuan.
3. Vasektomi dapat mengalami kegagalan, meskipun angka kegagalannya rendah.
4. Pasangan harus disarankan untuk tetap menggunakan metode kontrasepsi efektif lainnya hingga dinyatakan bebas (*clearance*) melalui pemeriksaan.
5. Seluruh data yang tersedia menunjukkan bahwa vasektomi tidak berhubungan dengan efek samping serius jangka panjang.
6. Vasektomi dengan teknik kauterisasi dan interposisi fasia tampaknya merupakan metode paling efektif dalam mencegah terjadinya rekanalisasi dini.⁹

8) **Infertilitas Pasca Vasektomi**

Data yang membandingkan hasil dari berbagai strategi untuk pria yang ingin memiliki keturunan pasca-vasektomi masih terbatas.⁴² Pengambilan sperma melalui pembedahan memerlukan penggunaan teknologi reproduksi berbantu (ART) dengan ICSI untuk mencapai kehamilan.

Beberapa faktor penting yang dapat mempengaruhi pengambilan keputusan pasangan, seperti usia istri dan perbedaan kemampuan ekonomi antar wilayah geografis, belum dieksplorasi secara sistematis sebagai bukti ilmiah yang berkualitas tinggi.

Bagi pasangan dengan faktor infertilitas dari pihak perempuan yang memang membutuhkan ART, pengambilan sperma dan fertilisasi in vitro (IVF) sering menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan. Pada akhirnya, kebutuhan dan karakteristik spesifik setiap pasangan, serta preferensi pasien, perlu diperhatikan dan didiskusikan bersama dokter untuk menentukan pilihan terbaik dalam upaya memperoleh keturunan setelah vasektomi.⁴³

9) 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.⁴⁴

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.⁴⁵

Jika terjadi obstruksi epididimis sekunder, vaso-epididimostomi perlu dilakukan untuk merekanalisasi vasektomi.²⁴ Terjadinya obstruksi epididimis pasca vasektomi meningkat sejalan dengan berjalannya waktu. Apabila rekanalisasi tidak memungkinkan, maka dapat dipertimbangkan tindakan ekstraksi sperma seperti PESA atau TESA yang kemudian digunakan untuk ICSI.²⁴ Perbandingan rekanalisasi vasektomi dengan ekstraksi sperma dan injeksi sperma intrasitoplasmik (ICSI), menunjukkan bahwa rekanalisasi vasektomi *cost-effectiveness* yang lebih baik untuk mencapai kehamilan.^{46,47} Selain itu, rekanalisasi vasektomi merupakan

pilihan utama bagi pasangan yang menginginkan konsepsi terjadi secara alami (*natural conception*).⁴⁸

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.⁴⁹ 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. Sebuah studi multisenter pertama, sebanyak 271 relawan sehat menerima injeksi testosterone enantat 200 mg setiap minggu, dan 157 orang (65% dalam 6 bulan) mencapai azoospermia dengan waktu rata-rata 120 hari. Rata-rata waktu pemulihan spermatogenesis setelah penghentian injeksi testosteron adalah 3,7 bulan. Temuan ini menunjukkan bahwa azoospermia yang diinduksi melalui injeksi TE 200 mg mampu memberikan efek kontrasepsi yang sangat efektif, bersifat jangka panjang, serta dapat dipulihkan kembali.⁵⁷ 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. Kombinasi androgen (biasanya testosteron) dengan progestin adalah pendekatan hormonal yang paling menjanjikan. Studi telah menunjukkan bahwa kombinasi depot steroid semacam itu memiliki efikasi kontrasepsi yang tinggi, didasarkan pada penekanan produksi sperma yang dapat diandalkan dan reversibel, dengan sedikit efek samping.⁵⁹ 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.⁵⁰

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.⁵¹⁻⁵²

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.⁵⁴ 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.⁵⁴

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.⁵⁵ 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.⁵⁶

Teknik pemanasan testis diketahui bisa menekan spermatogenesis secara signifikan dalam waktu singkat. Pendekatan baru menggunakan nanopartikel oksida besi untuk pemanasan testis yang terkontrol masih perlu diuji keamanan dan reversibilitasnya secara klinis. Metode lain dengan penyangga skrotum ketat menunjukkan penurunan sperma yang reversibel, tapi belum cukup efektif sebagai kontrasepsi. Meski beberapa pria mengalami hasil positif, edukasi lebih luas diperlukan untuk penerimaan metode kontrasepsi termal ini⁶⁰

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 harus 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 risiko komplikasi.	Kuat
Berikan konseling kepada pasangan yang ingin memiliki keturunan setelah vasektomi bahwa rekonstruksi bedah, pengambilan sperma melalui pembedahan, atau kombinasi keduanya disertai penyimpanan sperma (kriopreservasi) merupakan pilihan yang dapat dipertimbangkan.	Lemah
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. IAIU. 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. Direktorat Keluarga Perempuan Anak Pemuda dan Olahraga. Kajian Background Study RPJMN 2020 – 2024 Bidang Keluarga Berencana dan Kesehatan Reproduksi. Jakarta. 2018
16. Handelsman D, Waites G. Traditional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 122-4.
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 vasektomi 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. ncock 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. Philp 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. Uvin V, De Brucker S, De Brucker M, Vloeberghs V, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, et al. Pregnancy after vasectomy: surgical reversal or assisted reproduction? [published correction appears in *Hum Reprod*. 2020 May 1;35(5):1252.
43. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). *J Urol*. 2024;212(6):789-799.
44. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. *Urol Int*. 2003;70(2):101-7
45. 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.
46. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997 Jan;67(1):133-41.
47. 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.
48. 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.
49. 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
50. 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
51. 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.
52. 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.
53. Naz RK. Antisperm contraceptive vaccines: where we are and where we are going? *Am J Reprod Immunol*. 2011 Jul;66(1):5-12.
54. Gunardi Er, Handoko Y. Male Contraceptives. *IntechOpen*. 2017;12:304-5
55. 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.
56. Soebadi DM, Gardjito W, Mensink HJ. Intravasal injection of formed-in-place medical grade silicone rubber for vas occlusion. *Int J Androl*. 19
57. Gava, G., & Meriggola, M. C. (2019). Update on male hormonal contraception. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 10, 1-9.
58. Raditya, M., Soejono, A. H., Siswanto, M. A., Atmoko, W., Shah, R., Agarwal, A., Situmorang, G. R., Birowo, P., & Rasyid, N. (2025). Impact of shorter abstinence periods on semen parameters: A systematic review and meta-analysis. *World Journal of Men's Health*, 43(3), 563-579.
59. Amory, J. K. (2020). Development of novel male contraceptives. *Clinical and Translational Science*, 13(2), 228-237.
60. Handelsman, D. J. (2022). Male contraception. Dalam K. R. Feingold, S. F. Ahmed, B. Anawalt, dkk. (Eds.), *Endotext*. MDText.com, Inc.

BAB XIV

KRIOPRESERVASI SEMEN

M Ayodhia Soebadi, Ricky Adriansjah, Bambang S Noegroho, Ponco Birowo

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 kemoterapi atau radioterapi untuk kanker atau untuk penyakit non-keganasan yang berpotensi menyebabkan infertilitas.¹
2. Sebagai mitigasi efek potensial dari terapi anti-androgen terhadap fertilitas.
3. Sebelum operasi yang mungkin mengganggu kesuburan (misalnya leher kandung kemih pada seorang pria muda atau pengangkatan testis pada pria dengan keganasan testis, atau sebelum vasectomy atau pada operasi transgender).
4. 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).
5. Untuk pria dengan paraplegia ketika sperma telah diperoleh oleh elektro-ejakulasi atau diperoleh lewat stimulasi getar pada penis.
6. Untuk pria dengan anejakulasi psikogenik, setelah sperma telah diperoleh baik oleh elektro-ejakulasi maupun prosedur pengambilan sperma lain.
7. Setelah pengobatan gonadotropin yang menginduksi spermatogenesis pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropin.
8. Untuk pria dengan NOA, kemungkinan menemukan sperma menggunakan mikro-TESE adalah sekitar 50%; kriopreservasi dapat digunakan untuk pengumpulan sperma terpisah dari TESE, sehingga menghindari pengambilan prosedur sperma berulang.
9. Kriopreservasi sperma pada saat *vasectomy reversal* dapat ~~harus~~

dipertimbangkan pada pasangan yang telah menjalani vasektomi dalam jangka waktu lama karena tingkat keberhasilan rekonstruksi yang lebih rendah.

10. 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).
11. Oligozoospermia berat atau pada kondisi di mana ditemukan sperma yang motil yang bersifat intermiten atau pasien dengan sindroma Klinefelter (yang sudah pubertas) ketika semen dapat terkumpul.
12. 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 Thawing 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 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 teknik *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 sampel 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 harus 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 harus disarankan tentang kemungkinan untuk mengunjungi, atau merujuk ke unit kriopreservasi terdekat sebelum memulai terapi.	Kuat
Tindakan pencegahan harus 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 <i>rapid test</i> dan karantina sampel sampai hasil tes diketahui. Sampel dari pria hepatitis virus atau HIV-positif harus 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



IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA

ISBN 978-623-88448-5-0 (PDF)



9

786238

864850