

ISBN 978-602-16283-7-3



**GUIDELINES  
INFERTILITAS  
PRIA  
2015**

**PANDUAN PENANGANAN**  
**INFERTILITAS PRIA**  
***(GUIDELINES ON MALE INFERTILITY)***

**Penyusun**

Gede Wirya Kusuma Duarsa

Dody M Soebadi

Akmal Taher

Basuki B. Purnomo

Nur Rasyid

Bambang S. Noegroho

Syah Mirsyah Warli

Ponco Birowo

Ricky Adriansjah

Indrawarman

Fikri Rizaldi

**Ikatan Ahli Urologi Indonesia**

**2015**

*Editing and Layout* : dr. Dwiki Haryo Indrawan  
dr. Fakhri Rahman  
dr. Rainier Ramanter Abdullah  
dr. Rendy Andika  
dr. Septiani Hidianingsih  
dr. Stevano Sipahutar  
dr. Ari Basukarno  
dr. Isaac Ardianson Deswanto

Desain halaman muka : dr. Stevano Sipahutar

## **Edisi Ke-2**

### **Penerbit:**

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

**ISBN 978-602-18283-7-3**

Dokumen ini hanya memberikan pedoman dan tidak menetapkan aturan / tidak menentukan standar hukum perawatan penderita.

Pedoman ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsensus tentang pandangan mereka terhadap *guideline* penatalaksanaan infeksi saluran kemih dan genitalia pria yang diterima saat ini.

Klinisi yang akan menggunakan pedoman ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

### **Hak Cipta (*Disclaimer*)**

Pedoman ini tidak boleh diproduksi dalam bentuk apapun tanpa persetujuan tertulis dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia.

## **KATA PENGANTAR**

Dengan mengucapkan syukur kepada Allah SWT akhirnya tim penyusun panduan penanganan infertilitas pria telah menyelesaikan tugasnya. Saya mengucapkan selamat dan terima kasih kepada tim penyusun yang diketuai oleh Dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, Mkes, SpU yang beranggotakan ahli urologi dari berbagai pusat pendidikan di Jakarta (Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD), Bandung (DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU), Surabaya (Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU), Yogyakarta (Dr. Indrawarman, SpU), Malang (Dr. Basuki B. Purnomo, SpU(K)) dan Medan (Dr. Syah Mirsyah Warli, SpU ) yang telah bekerja sejak 2 bulan yang lalu.

Panduan penanganan Infertilitas Pria ini diharapkan dapat digunakan oleh para spesialis Urologi Indonesia dalam menjalankan prakteknya sehari-hari. Meskipun demikian dalam penerapannya perlu disesuaikan dan dipertimbangkan dengan ketersediaan sarana dan prasarana serta kondisi setempat.

Materi dalam panduan ini akan senantiasa diperbaharui sesuai dengan kemajuan ilmu Urologi. Saran dan masukan dari para anggota IAUI sangat kami harapkan untuk menyempurnakan panduan ini di masa yang akan datang.

Jakarta, Oktober 2015

DR. Dr. Tarmono, SpU  
Ketua PP IAUI

## KATA PENGANTAR

Data dari *World Health Organization* (WHO) menyebutkan bahwa 15% pasangan dengan kegiatan seksual yang aktif dan tanpa kontrasepsi tidak mencapai kehamilan setelah 1 tahun. Infertilitas dapat disebabkan dari pihak laki-laki maupun perempuan. Banyak faktor yang dapat menyebabkan terjadinya infertilitas pria. Oleh karena itu, diperlukan panduan penanganan infertilitas pria yang optimal.

Panduan ini merupakan revisi dari panduan tahun 2012, yang disusun Dr. dr. Nur Rasyid SpU(K), dengan beberapa perbaikan sesuai dengan kepustakaan yang diperbaharui. Sebagaimana dengan patofisiologi infertilitas pria yang cukup kompleks, maka penanganan infertilitas perlu dilakukan secara multidisiplin dimana pembedahan tetap merupakan bagian penting dalam penatalaksanaan infertilitas pria

Penyusun mengucapkan terima kasih kepada para kontributor dan kepada Pengurus Pusat IAUI yang telah memberi kepercayaan serta fasilitas untuk penyusunan panduan ini.

Jakarta, September 2015

Gede Wirya Kusuma Duarsa  
Ketua Tim penyusun

## DAFTAR ISI

<b>Halaman judul dalam</b> .....	<b>i</b>
<b>Hak cipta</b> .....	<b>ii</b>
<b>Kata pengantar Ketua PP IAUI</b> .....	<b>iii</b>
<b>Kata pengantar Ketua Tim Penyusun</b> .....	<b>iv</b>
<b>Daftar Isi</b> .....	<b>v</b>
<b>Bab I Pendahuluan</b> .....	<b>1</b>
<i>Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD</i>	
<b>Bab II Pemeriksaan</b> .....	<b>5</b>
<i>Dr. Syah Mirsya Warli, SpU</i>	
<b>Bab III Defisiensi Testikular (Kegagalan Spermatogenesis)</b> .....	<b>7</b>
<i>Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD</i>	
<b>Bab IV Kelainan Genetik pada Infertilitas</b> .....	<b>12</b>
<i>Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD</i>	
<b>Bab V Azoospermia Obstruktif</b> .....	<b>24</b>
<i>Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU</i>	
<b>Bab VI Varikokel</b> .....	<b>32</b>
<i>Dr. Gede Wiry Kusuma Duarsa, MKes, SpU</i>	
<b>Bab VII Hipogonadism</b> .....	<b>36</b>
<i>Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU</i>	
<b>Bab VIII Kriptorkismus</b> .....	<b>42</b>
<i>Dr. Gede Wiry Kusuma Duarsa, MKes, SpU; Dr. Basuki B. Purnomo, SpU(K)</i>	
<b>Bab IX Infertilitas Pria Idiopatik</b> .....	<b>47</b>
<i>Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU</i>	
<b>Bab X Kontrasepsi Pria</b> .....	<b>48</b>
<i>Dr. Indrawarman, SpU</i>	
<b>Bab XI Infeksi Kelenjar Aksesoris Pria</b> .....	<b>53</b>
<i>DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU</i>	
<b>Bab XII Keganasan Sel Germinal dan Mikrokalsifikasi Testikular</b> .....	<b>58</b>
<i>DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU</i>	
<b>Bab XIII Gangguan Ejakulasi</b> .....	<b>61</b>
<i>Dr. Syah Mirsya Warli, SpU</i>	
<b>Bab XIV Kriopreservasi Semen</b> .....	<b>66</b>

*DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU*

## BAB I PENDAHULUAN

*Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD*

Ikatan Ahli Urologi Indonesia telah membuat Panduan Tatalaksana Infertilitas Pria dengan tujuan untuk membantu spesialis urologi (SpU) dan juga praktisi klinis spesialis lainnya dalam menangani infertilitas pria. Infertilitas merupakan kondisi multifaktorial sehingga membutuhkan penanganan secara multidisiplin.

### 1.1 Level of evidence

**Tabel 1:** *Level of evidence (LE)*<sup>1</sup>

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

**Tabel 2:** *Grade of recommendation (GR)*<sup>1</sup>

<b>A</b>	Berdasarkan studi klinis dengan kualitas dan konsistensi yang baik yang mencakup rekomendasi spesifik dan mengandung sekurang-kurangnya satu <i>randomized trial</i>
<b>B</b>	Berdasarkan studi klinis <i>well-conducted</i> , tetapi tanpa <i>randomized clinical trials</i>
<b>C</b>	Dibuat tanpa tidak adanya studi klinis kualitas yang baik

### 1.2 Definisi

Infertilitas adalah ketidakmampuan pasangan yang aktif secara seksual tanpa kontrasepsi untuk mendapatkan kehamilan dalam satu tahun (*World Health Organization [WHO]*).<sup>2</sup>

### 1.3 Epidemiologi dan Etiologi

Sekitar 15% pasangan tidak dapat mencapai kehamilan dalam 1 tahun dan mencari pengobatan untuk menangani infertilitas. Infertilitas mempengaruhi baik pria maupun wanita. Pada 50% pasangan yang tidak memiliki anak, faktor infertilitas pria ditemukan bersama dengan kelainan pemeriksaan cairan semen. Pasangan yang fertil dapat mengkompensasi masalah fertilitas pria sehingga masalah infertilitas biasanya timbul akibat kedua pasangan memiliki gangguan pada fertilitas.<sup>2</sup>

Fertilitas pada pria dapat menurun sebagai akibat dari:<sup>2</sup>

- a. Kelainan urogenital kongenital atau didapat
- b. Keganasan
- c. Infeksi saluran urogenital
- d. Suhu skrotum yang meningkat (contohnya akibat dari varikokel)



- e. Kelainan endokrin
- f. Kelainan genetik
- g. Faktor imunologi

Pada 30-40% kasus, tidak ditemukan kelainan penyebab dari infertilitas pria (infertilitas pria idiopatik). Pria ini tidak memiliki riwayat penyakit yang mempengaruhi fertilitas, tidak ditemukan kelainan pada pemeriksaan fisik, serta pemeriksaan laboratorium endokrin, genetik, dan biokimia. Infertilitas pria idiopatik dianggap terjadi akibat beberapa faktor, seperti gangguan endokrin akibat polusi lingkungan, *reactive oxygen species*, atau gangguan genetik dan epigenetik. Tabel 3 memperlihatkan faktor utama yang berhubungan dengan infertilitas pria.<sup>3</sup>

**Tabel 3:** Faktor-faktor yang berhubungan dengan infertilitas pria dan distribusi persentase pada 10.469 pasien<sup>4</sup>

Diagnosa	Seluruh pasien (n = 12,945)	Azoospermia (n = 1,446)
Total	100%	11.2%
Infertilitas dengan penyebab yang diketahui	42.6%	42.6% %
Maldesensus testis	8.4	17.2
Varikokel	14.8	10.9
Autoantibodi sperma	3.9	-
Tumor testis	1.2	2.8
Lain-lain	5.0	1.2
Infertilitas idiopatik	30.0	13.3
Hipogonadism	10.1	16.4
Sindrom Klinefelter (47, XXY)	2.6	13.7
XX Male	0.1	0.6
Hipogonadism primer tanpa penyebab yang diketahui	2.3	0.8
Hipogonadism sekunder (hipogonadotropik)	1.6	1.9
Sindrom Kallmann	0.3	0.5
Hipogonadism hipogonadotropik idiopatik	0.4	0.4
Residual pasca pembedahan hipofisis	<0.1	0.3
Lain-lain	0.8	0.8
Hipogonadism <i>late-onset</i> (LOH)	2.2	-
Keterlambatan pubertas	1.4	-
Penyakit sistemik	2.2	0.5
Kriopreservasi karena keganasan	7.8	12.5
Tumor testis	5.0	4.3
Limfoma	1.5	4.6
Leukemia	0.7	2.2
Sarkoma	0.6	0.9
Gangguan ereksi/ejakulasi	2.4	-
Obstruksi	2.2	10.3
Vasektomi	0.9	5.3
CBAVD (Fibrosis kistik)	0.5	3.1
Lain-lain	0.8	1.9

Studi yang dilakukan di RSUPN Cipto Mangunkusumo menunjukkan varikokel merupakan faktor penyebab infertilitas pria terbanyak, yaitu sebesar 48,5%. Presentase ini lebih besar dibandingkan studi lain dan mungkin disebabkan oleh kebanyakan pasien pada studi ini merupakan pasien yang dirujuk ke RSCM untuk diopeasi (akibat varikokel atau penyakit obstruksi lainnya). Tabel 4 memperlihatkan etiologi infertilitas pada pria di RSUPN Ciptomangunkusumo:<sup>5</sup>

**Tabel 4:** Etiologi infertilitas pada pria di RSUPN Cipto Mangunkusumo<sup>5</sup>

Etiologi	N	Presentase
Total	237	100%
Varikokel	115	48,5 %
Idiopatik	66	27,8%
Faktor yang didapatkan	34	14,5%
Obstruksi azoospermia	19	8%
Abnormalitas kongenital	15	6,3%

#### 1.4. Faktor prognostik

Faktor prognostik pada infertilitas pria antara lain:<sup>3</sup>

- a. Durasi infertilitas
- b. Infertilitas primer atau sekunder
- c. Hasil dari analisis semen
- d. Usia dan status fertilitas dari partner wanita

Tingkat kehamilan kumulatif pada pasangan infertil pada follow-up 2 tahun dan oligozoospermia sebagai penyebab primer infertilitas adalah 27%.<sup>6</sup> Usia wanita merupakan variabel tunggal yang penting dalam mempengaruhi keberhasilan dalam reproduksi yang dibantu.<sup>7</sup> 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.<sup>3</sup>

#### 1.5. Rekomendasi<sup>3</sup>

	GR
Untuk menggolongkan infertilitas, baik partner wanita maupun pria harus diperiksa secara simultan	C
Pada diagnosis dan penanganan infertilitas pria, status fertilitas wanita harus diperhatikan, karena hal ini dapat mempengaruhi hasil diagnosis dan penanganan infertilitas pria <sup>2</sup>	B
Urolog/androlog harus memeriksa setiap pria dengan gangguan fertilitas pada kelainan urogenital. Hal ini harus dilakukan pada semua pria dengan kualitas sperma yang menurun. Diagnosis diperlukan untuk memulai terapi yang sesuai (obat, pembedahan, reproduksi yang dibantu) <sup>1</sup>	C

**Daftar Pustaka:**

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998.
2. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
3. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
4. Nieschlag E, Behre HM. Andrology (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 2nd Ed. Springer Verlag, Berlin, Chapter 5, pp.83-87.
5. 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
6. 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.
7. Rowe T. Fertility and a woman's age. J Reprod Med 2006 Mar;51(3):157-63.

## BAB II PEMERIKSAAN

*Dr. Syah Mirsya Warli, SpU*

### 2.1 Analisis semen

Pemeriksaan analisis semen memiliki nilai yang sama pentingnya dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik pada semua pasien.<sup>1</sup> Apabila ditemukan nilai abnormal dari analisis semen berdasarkan standarisasi WHO, maka dilanjutkan dengan pemeriksaan andrologi lebih lanjut.<sup>1</sup> Analisis semen telah distandarisasi oleh WHO dan sudah dipublikasikan pada *WHO Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction* (edisi ke-5).<sup>2</sup>

**Tabel 4:** Batas bawah pada pemeriksaan analisis semen<sup>1</sup>

Parameter	Batas bawah
Volume semen (mL)	1,5 (1,4-1,7)
Jumlah sperma total ( $10^6$ per ejakulat)	39 (33-46)
Konsentrasi sperma ( $10^6$ per mL)	15 (12-16)
Motilitas total (PR+NP, %)	40 (38-42)
Motilitas progresif (PR, %)	32 (31-34)
Vitalitas (spermatozoa yang hidup, %)	58 (55-63)
Morfologi sperma (bentuk normal, %)	4 (3,0-4,0)
<i>Konsensus lainnya</i>	
pH	> 7,2
Leukosit peroksidase positif ( $10^6$ per mL)	< 1,0
<i>Pemeriksaan opsional</i>	
Tes MAR (spermatozoa motil dengan dengan partikel ikatan, %)	< 50
Tes immunobead (spermatozoa motil dengan bound beads, %)	< 50
Zinc seminal ( $\mu\text{mol}$ /ejakulat)	> 2,4
Fruktosa seminal ( $\mu\text{mol}$ /ejakulat)	> 13
Glukosidase netral seminal ( $\mu\text{mol}$ /ejakulat)	> 20

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

### 2.1 Frekuensi analisis semen

Jika hasil pemeriksaan analisis semen didapatkan normal sesuai dengan kriteria WHO, satu kali pemeriksaan sudah mencukupi. Jika hasil analisis semen menunjukkan kelainan pada sekurang-kurangnya 2 kali pemeriksaan, diperlukan pemeriksaan andrologi lanjutan. Sampel semen yang diperiksa diambil setelah abstinen selama 2 - 7 hari dengan jarak antar pemeriksaan minimal 7 hari.<sup>2,3</sup>

Hasil analisis semen yang abnormal dapat berupa:<sup>1</sup>

- a. Oligozoospermia : < 15 juta spermatozoa/mL
- b. Astenozoospermia : < 32% spermatozoa motil
- c. Teratozoospermia : < 4% bentuk yang normal

Ketiga kelainan ini sering ditemukan bersamaan dan disebut sebagai sindrom Oligo-Asteno-Teratozoospermia (OAT). Sama seperti azoospermia, pada kasus sindrom OAT yang ekstrim (< 1 juta spermatozoa/mL) juga terjadi peningkatan insidens obstruksi saluran genital pria dan kelainan genetik.<sup>1</sup>

## 2.2 Rekomendasi

	GR
Berdasarkan kriteria WHO, pemeriksaan andrologi diindikasikan jika analisis semen ditemukan abnormal sekurang-kurangnya 2 kali pemeriksaan <sup>2</sup>	A
Pemeriksaan status andrologi harus memperhatikan rekomendasi WHO yang telah distandarisasi tentang pemeriksaan, diagnosis, dan penatalaksanaan pasangan infertil <sup>1,2</sup>	C
Analisis semen harus mengikuti panduan tatalaksana <i>WHO Laboratory Manual for Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction</i> (edisi ke-5) <sup>2</sup>	A
Nilai rujukan analisis semen menurut WHO tidak dapat dijadikan acuan untuk mengklasifikasikan seorang pria infertil <sup>1</sup>	A
Pada OAT berat (jumlah sperma $< 5 \times 10^6$ spermatozoa/mL) dapat dipertimbangkan pemeriksaan hormonal (FSH, LH, Testosteron, dan Prolaktin)	A

### Daftar Pustaka:

1. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
3. 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.
4. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
5. American Society for Reproductive Medicine (ASRM). Guidelines for Practice. ASRM; 2015.

### BAB III DEFISIENSI TESTIKULAR (KEGAGALAN SPERMATOGENESIS)

*Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD*

#### 3.1 Definisi

Defisiensi testikular sebagai penyebab kegagalan spermatogenesis disebabkan oleh berbagai hal selain kelainan pada jalur hipotalamus-hipofisis dan obstruksi pada saluran reproduksi pria. Kelainan ini merupakan penyebab tersering dari penurunan tingkat fertilitas pria. Defisiensi testikular dapat disebabkan oleh berbagai macam etiologi dan secara klinis, menyerupai azoospermia obstruktif (*obstructive azoospermia/OA*) yang berat ataupun azoospermia non-obstruktif (*non-obstructive azoospermia/NOA*).<sup>1</sup>

#### 3.2 Etiologi

Penyebab defisiensi testikular dapat dilihat pada Tabel 5.

**Tabel 5:** Penyebab defisiensi testikular<sup>2</sup>

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

#### 3.3 Anamnesis dan pemeriksaan fisik

Hal-hal yang sering ditemukan pada anamnesis dan pemeriksaan fisik pasien dengan defisiensi testikular antara lain:<sup>2</sup>

- Kriptorkidimus
- Torsio testis
- Infeksi saluran kemih dan kelamin
- Trauma pada testis
- Paparan pada toksin yang berasal dari lingkungan
- Obat-obatan yang bersifat gonadotoksik

- Paparan terhadap radiasi atau zat yang bersifat sitotoksik
- Keganasan testis
- Tidak terdapat testis (*absence of testes*)
- Kelainan tanda seks sekunder
- Ginekomastia
- Volume dan/atau konsistensi testis yang tidak normal
- Varikokel

### 3.4 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang rutin dilakukan meliputi analisa semen dan pemeriksaan kadar hormon. Pemeriksaan tambahan lainnya dilakukan berdasarkan kebutuhan masing-masing individu.

#### 3.4.1 Analisa semen

Pada NOA, analisa semen menunjukkan volume yang normal dan tidak terdapat sperma (azoospermia) setelah dilakukan sentrifugasi. Metode yang direkomendasikan adalah sentrifugasi cairan semen pada 3000 g selama 15 menit dan dilakukan pemeriksaan di bawah mikroskop (x 200). Seluruh sampel dapat diwarnai dan diperiksa ulang di bawah mikroskop.<sup>3</sup>

#### 3.4.2 Pemeriksaan kadar hormon

Umumnya, pada pria dengan defisiensi testikular terdapat hipergonadotropik hipogonadisme (kadar *follicle stimulating hormone* [FSH] dan *luteinizing hormone* [LH] yang tinggi), serta terkadang disertai kadar testosteron yang rendah. Secara umum, kadar FSH berhubungan dengan jumlah spermatogonia:<sup>2</sup>

- 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

Namun, pada beberapa individu, kadar FSH tidak mencerminkan status spermatogenesis secara akurat.<sup>4-6</sup>

#### 3.4.3 Biopsi testis

Biopsi testis dapat menjadi bagian terapi *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) pada pasien dengan non-obstruktif azoospermia. Spermatogenesis dapat tersebar secara fokal sehingga pada 50-60% pasien dengan NOA, spermatozoa dapat ditemukan dan digunakan untuk ICSI. Sebagian besar penulis merekomendasikan untuk pengambilan beberapa sampel biopsi.<sup>7,8</sup> Terdapat hubungan yang erat antara histologi hasil biopsi dengan kecenderungan ditemukannya sel sperma yang matur pada tindakan pengambilan sperma secara langsung dari testis dan ICSI.<sup>9,10</sup> Namun demikian, tidak ditemukan hubungan yang jelas antara tingkat keberhasilan pengambilan sperma dengan kadar FSH, inhibin B ataupun volume testis.

*Testicular sperm extraction* (TESE) adalah teknik pilihan dan menunjukkan hasil yang baik.<sup>11-13</sup> TESE dikontraindikasikan pada kasus mikrolelesi AZFa dan AZFb total karena kecenderungan ditemukannya sperma adalah nol. *Microsurgical testicular sperm extraction* dapat meningkatkan angka keberhasilan pengambilan sperma dibandingkan TESE konvensional sehingga lebih direkomendasikan pada kasus NOA yang berat.<sup>12-15</sup> Setelah testis dibuka, cairan dari tubulus di aspirasi dengan bantuan mikroskop: komplikasi lebih rendah dibandingkan TESE.<sup>16</sup> Hasil positif didapatkan bahkan pada keadaan seperti *Sertoli cell-only syndrome*.<sup>12</sup>

*Testicular fine-needle aspiration* (TEFNA) menghasilkan angka keberhasilan yang lebih rendah dan tidak dapat dilakukan pemeriksaan histologi untuk mendeteksi secara cepat adanya carcinoma in situ (CIS) atau keganasan testis.<sup>17,18</sup> TEFNA juga menyebabkan kerusakan tubulus dan pembuluh darah yang lebih buruk dibandingkan TESE.<sup>19</sup>

Hasil ICSI yang diperoleh lebih buruk jika sperma diambil dari pria dengan NOA, dibandingkan dengan sperma yang diperoleh dari cairan ejakulasi pria dengan OA:<sup>20-22</sup>

- Angka kelahiran pada NOA lebih rendah dibandingkan OA (19% vs 28%);<sup>23</sup>
- Angka fertilisasi dan implantasi pada NOA lebih rendah dibandingkan OA
- Angka keguguran pada NOA lebih tinggi dibandingkan OA (11.5% vs 2.5%).<sup>24</sup>

### 3.5 Kesimpulan

- Gangguan pada spermatogenesis seringkali berhubungan dengan peningkatan konsentrasi FSH
- Spermatozoa ditemukan pada 50% pasien NOA
- Kehamilan dan kelahiran hidup didapatkan pada 30-50% pasangan dengan NOA yang berhasil ditemukan sperma pada biopsi testisnya

### 3.6 Rekomendasi

	GR
Pria dengan NOA dapat ditawarkan untuk dilakukan TESE diikuti dengan penyimpanan beku sperma untuk digunakan pada ICSI <sup>25</sup>	A
Untuk meningkatkan angka keberhasilan pengambilan sperma pada pasien NOA, sebaiknya menggunakan teknik TESE ( <i>single, multiple</i> ataupun <i>microsurgical</i> ) dibandingkan <i>testicular fine-needle extraction</i>	A
Pria yang merupakan kandidat pengambilan sperma harus mendapatkan konseling genetik	A
Biopsi testis merupakan teknik terbaik dalam melakukan diagnosis histologi dan pengambilan sperma pada saat yang bersamaan. Spermatozoa sebaiknya disimpan-bekukan untuk selanjutnya digunakan pada ICSI	A
Pada pasien dengan NOA yang ditemukan sperma pada biopsi testis, ICSI dengan sperma yang baru ataupun telah disimpan-bekukan merupakan satu-satunya pilihan terapi	A

### Daftar Pustaka:

1. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
3. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. 5th edn. Cambridge: Cambridge University Press, 2010.
4. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, et al. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 1995 Mar;63(3):631-6.
5. Martin-du Pan RC, Bischof P. Increased follicle stimulating hormone in infertile men. Is increased plasma FSH always due to damaged germinal epithelium? *Hum Reprod* 1995 Aug;10(8):1940-5.



6. De Kretser DM, Burger HG, Hudson B. The relationship between germinal cells and serum FSH in males with infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1974 May;38(5):787-93.
7. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, et al. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995 Aug;64(2):399-402.
8. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997 May;49(5):743-8.
9. Schulze W, Rehder U. Organization and morphogenesis of the human seminiferous epithelium. *Cell Tissue Res* 1984;237(3):395-407.
10. Kim ED, Gilbaugh JH 3rd, Patel VR, et al. Testis biopsies frequently demonstrate sperm in men with azoospermia and significantly elevated follicle-stimulating hormone levels. *J Urol* 1997 Jan;157(1): 144-6.
11. Amer M, Haggag SE, Moustafa T, et al. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):3030-4.
12. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005 Jun;57(2):99-107.
13. Vernaeve V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006 Jun;21(6):1551-4.
14. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):131-5.
15. 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.
16. Dardashti K, Williams RH, Goldstein M. Microsurgical testis biopsy: a novel technique for retrieval of testicular tissue. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1206-7.
17. Schulze W, Thoms F, Knuth UA. Testicular sperm extraction: comprehensive analysis with simultaneously performed histology in 1418 biopsies from 766 subfertile men. *Hum Reprod* 1999 Sep;14(1):82-96.
18. Piediferro G, Contalbi GF, Nerva F, et al. Carcinoma in situ in azoospermia non-obstruttiva sfuggito alla TEFNA e diagnosticato con TESE: Case report. *Arch Ital Urol Androl* 2004;11:123.
19. Shufaro Y, Prus D, Laufer N, et al. Impact of repeated fine needle aspiration (TEFNA) and testicular sperm extraction (TESE) on the microscopic morphology of the testis: an animal model. *Hum Reprod* 2002 Jul;17(7):1795-9.
20. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology* 2001 Jul;58(1):69-75.
21. Vernaeve V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003 Mar;79(3):529-33.
22. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. *Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'*. October 2-4, Florence, Italy, 2003.
23. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmatic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119-23.

24. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4): 122-6.
25. Hauser R, et al. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa. *J Androl* 2005 26(6): p. 772-8

## **BAB IV KELAINAN GENETIK PADA INFERTILITAS**

*Prof. DR. Dr. Akmal Taher, SpU(K); DR. Dr. Nur Rasyid, SpU; Dr. Ponco Birowo, SpU, PhD*

### **4.1 Pendahuluan**

Setiap ahli urologi yang bekerja di bidang andrologi harus memiliki pengetahuan yang cukup mengenai kelainan genetik dalam kasus infertilitas sehingga setiap pasangan yang mencari pengobatan mengenai fertilitas dapat memperoleh pilihan terapi yang sesuai. Pria dengan jumlah sperma yang rendah dapat memperoleh kesempatan memiliki keturunan melalui *in vitro fertilization* (IVF), ICSI ataupun pengambilan sperma secara langsung dari epididimis atau testis, terutama pada kasus azoospermia. Namun, sperma pada pria infertil menunjukkan peningkatan aneuploidi, abnormalitas genetik lainnya dan kerusakan DNA. Meskipun terdapat beberapa teknik untuk menskrining sperma, skrining yang rutin dikerjakan saat ini masih terbatas pada skrining DNA yang berasal dari darah perifer.<sup>1,2</sup>

### **4.2 Abnormalitas kromosom**

Kelainan/abnormalitas kromosom dapat berupa kelainan numerik (misalnya trisomi) atau kelainan bentuk (misalnya inversi atau translokasi).<sup>3,4</sup> Pada survey dari 11 publikasi ilmiah yang menyertakan 9,766 pria infertil, insidens terjadinya abnormalitas kromosom adalah 5.8%.<sup>3</sup> Kelainan itu berupa abnormalitas kromosom seks sebanyak 4.2% dan abnormalitas kromosom autosomal sebanyak 1.5%. Sebagai perbandingan, insidens terjadinya abnormalitas kromosom yang diperoleh dari 3 serial data yang menyertakan 94,465 bayi laki-laki yang baru lahir adalah sebanyak 0.38%, dimana sebanyak 131 (0.14%) menderita abnormalitas kromosom seks dan 232 (0.25%) menderita abnormalitas kromosom autosomal.<sup>4</sup> Semakin parah defisiensi testikular, semakin sering abnormalitas kromosom terjadi. Pasien dengan konsentrasi sperma kurang dari 5 juta/ml menunjukkan insidens abnormalitas struktur autosomal 10 kali lipat lebih tinggi (4%) dibandingkan populasi secara umum. Pria dengan NOA memiliki risiko tinggi terjadinya abnormalitas kromosom, terutama kromosom seks.<sup>5</sup>

Berdasarkan kekerapan terjadinya aberasi kromosom pada pasien dengan berbagai tingkat konsentrasi sperma, analisa kariotipe diindikasikan pada setiap pria azoospermia dan oligospermia dengan konsentrasi sperma < 10 juta/ml.<sup>5</sup> Studi terbaru 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, analisa kariotipe harus dilakukan tanpa memperhatikan tingkat konsentrasi sperma.<sup>6</sup>

#### **4.2.1 Abnormalitas kromosom sperma**

Normalitas sperma dapat diperiksa dengan menggunakan teknik analisa *multicolour fluorescent in situ hybridisation* (*multicolour* FISH). Aneuploidi, terutama aneuploidi kromosom seks, berkaitan dengan kerusakan parah spermatogenesis dan translokasi.<sup>3,7-11,1</sup> Analisis FISH spermatozoa hanya diindikasikan untuk kondisi andrologi spesifik, seperti makrosefali.<sup>6</sup>

#### **4.2.2 Abnormalitas kromosom seks (Sindrom Klinefelter dan variasinya [47,XXY; 46,XY/47, mosaisme XXY])**

Sindrom Klinefelter merupakan kelainan kromosom seks yang paling sering ditemukan.<sup>3,12</sup> 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. Pada pasien dengan sindrom Klinefelter, terdapat pula gangguan fungsi sel Leydig.<sup>13</sup>

Kadar testosteron bisa normal atau menurun, kadar estradiol dapat normal atau meningkat dan kadar FSH meningkat. Libido pasien biasanya normal meskipun dengan kadar testosteron rendah, namun penggantian hormon androgen terkadang diperlukan sesuai usia pasien. Kandungan sel germinal dan produksi sperma dapat bervariasi pada pria dengan mosaisme Klinefelter, 46,XY/47,XXY.<sup>14</sup> Berdasarkan studi FISH, terdapat peningkatan kelainan kromosom sex dan peningkatan insiden aneuploidi autosomal. Hal yang menjadi perhatian adalah usaha peningkatan normalitas kromosom embrio yang diperoleh melalui ICSI.<sup>15</sup> 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.<sup>16-22</sup> Terdapat banyak anak yang lahir sehat dengan menggunakan ICSI tanpa diagnosis genetik sebelum implantasi (*pre-implantation genetic diagnosis / PGD*) dan dilaporkan terdapat satu fetus dengan kelainan 47, XXY. Namun, suatu studi yang mengkombinasikan ICSI dan PGD pada 113 embrio, menunjukkan bahwa terdapat penurunan signifikan terhadap jumlah embrio normal pada pasangan dengan sindrom Klinefelter dibandingkan dengan kontrol (54% versus 77,2%).<sup>15</sup> Didasarkan pada terdapatnya peningkatan yang signifikan mengenai kelainan kromosom seks dan autosomal pada embrio dari pasien dengan sindrom Klinefelter, analisis PGD dan amniosentesis perlu dipertimbangkan.<sup>5</sup>

Follow-up tahunan pada pria dengan sindrom Klinefelter diperlukan dan terapi penggantian hormon androgen harus dilakukan ketika terdapat masalah pada fertilisasi dan kadar testosteron berada pada taraf hipogonadism.<sup>5</sup>

#### **4.2.3 Abnormalitas autosomal**

Konseling genetik harus diberikan pada setiap pasangan yang akan menjalani terapi fertilitas (termasuk IVF/ICSI) terutama pada pasangan dengan pria yang diketahui atau ditemukan terdapat abnormalitas kariotipe autosomal.<sup>5</sup>

Abnormalitas kariotipe autosomal 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, analisa FISH sperma diperlukan untuk meningkatkan akurasi diagnosis. Namun demikian, uji genetik sulit dilakukan akibat keterbatasan laboratorium yang dapat melakukannya.<sup>5</sup>

Ketika direncanakan untuk melakukan IVF/ICSI pada pria dengan translokasi, harus dilakukan PGD atau amniosentesis dan analisa kariotipe.<sup>5</sup>

### 4.3 Defek Genetik

#### 4.3.1 Gangguan genetik terkait kromosom X dan fertilitas pria

Setiap pria, hanya memiliki satu kromosom X. gangguan terkait kromosom-X resesif, menunjukkan manifestasi pada pria. Kromosom ini dapat diturunkan pada anak perempuannya, namun tidak pada anak laki-laknya.<sup>5</sup>

#### 4.3.2 Sindrom Kallmann

Sindrom ini disebabkan oleh mutasi pada gen Kalig-1 di kromosom X atau pada beberapa gen autosomal lainnya.<sup>23</sup> Pasien dengan sindrom ini memiliki gejala hipogonadotropik hypogonadism dan anosmia. Kelainan lain yang dapat ditemukan antara lain asimetri wajah, celah langit mulut, buta warna, tuli, penurunan testis yang abnormal dan abnormalitas ginjal.<sup>5</sup>

Karena spermatogenesis dapat dengan mudah dipengaruhi oleh terapi hormon, skrining genetik sebelum terapi tersebut sangat dianjurkan.<sup>24</sup> Terapi dengan gonadotropin memberikan kesempatan terjadinya konsepsi alami pada sebagian besar kasus (bahkan pada keadaan konsentrasi sperma rendah). Oleh karena itu, identifikasi gen yang terkait (terkait kromosom-X, autosomal dominan ataupun resesif) dapat meningkatkan akurasi konseling genetik misalnya perkiraan transmisi kelainan pada janin.<sup>5</sup>

#### 4.3.3 Sindrom Insensitivitas Androgen Ringan

Gen AR terletak pada lengan panjang kromosom-X. Mutasi gen AR dapat menyebabkan insensitivitas androgen ringan hingga komplit.<sup>25</sup> Gambaran fenotip sindrom insensitivitas androgen komplit (*complete androgen insensitivity syndrome/CAIS*) adalah bentuk genitalia eksterna wanita dengan tidak adanya rambut pubis (sindrom Morris). Pada sindrom insensitivitas androgen sebagian, variasi fenotip terjadi, mulai dari dominasi fenotip wanita disertai *ambiguous genitalia* hingga dominasi fenotip pria disertai mikropenis, hipospadia perineal, dan kriptokordimus. Fenotip tersebut dikenal dengan sindrom Reifenstein syndrome. 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.<sup>25-29</sup>

#### 4.3.4 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 autosomal.<sup>30,31</sup> Namun demikian, sampai saat ini, hanya sedikit gen yang terlacak pada populasi yang kecil dan tidak satupun dari keduanya memiliki peranan penting pada infertilitas pria. Dua studi menunjukkan peningkatan delesi kromosom-X yang signifikan pada pasien dengan kegagalan spermatogenik dibandingkan pada kontrol dengan normozoospermia.<sup>32,34</sup>

### 4.4 Kromosom-Y dan infertilitas pria

#### 4.4.1 Pendahuluan

Mikrodelesi kromosom-Y diistilahkan sebagai AZFa, AZFb, dan AZFc.<sup>36</sup> Delesi (sebagian ataupun komplit) satu atau lebih daerah AZF telah menjadi penyebab tersering oligozoospermia berat dan azoospermia yang terkait kelainan genetik.<sup>37</sup> Pada setiap regio AZF, terdapat beberapa gen kandidat spermatogenesis.<sup>38</sup> Delesi terjadi secara *en bloc* (menghapus lebih dari satu gen) sehingga sulit untuk membedakan fenotip dari gen AZF

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.<sup>39</sup>

#### 4.4.2 Implikasi Klinis Mikrodelesi Kromosom-Y

Implikasi klinis dari delesi Yq adalah sebagai berikut::

- Delesi Yq tidak ditemukan pada pria normospermia sehingga memberikan gambaran hubungan sebab-akibat yang jelas dengan kegagalan spermatogenesis<sup>40</sup>
- Frekuensi tertinggi ditemukan pada pria azospermia (8-12%) diikuti pria oligospermia (3-7%);
- Delesi jarang sekali terjadi pada keadaan konsentrasi sperma > 5 juta/ml (mendekati 0.7%);
- Daerah yang paling sering mengalami delesi adalah AZFc (mendekati 65-70%), diikuti delesi pada AZFb dan AZFb+c atau daerah AZFa+b+c (25-30 %) sementara delesi pada daerah AZFa sangat jarang (5%);
- Pemisahan komplit daerah AZFa dan AZFb berhubungan dengan fenotip testikular yang parah, sindrom Sertoli cell-only dan *spermatogenic arrest*, sementara pemisahan komplit daerah AZFc menyebabkan variasi fenotip mulai dari azospermia hingga oligozoospermia;
- Delesi AZF klasik tidak berperan pada kriptorkidismus atau kanker testis.<sup>36</sup>

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

##### 4.4.2.1 Pemeriksaan mikrodelesi kromosom-Y

Penghargaan diberikan kepada pedoman yang disusun oleh European Academy of Andrology (EAA) guidelines dan program kontrol kualitas eksternal EAA/EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) (<http://www.emqn.org/emqn/>), sehingga pemeriksaan Yq menjadi semakin seragam dan dapat diandalkan pada laboraroiium genetik secara umum.<sup>41</sup> Indikasi untuk skrining delesi AZF didasarkan pada konsentrasi sperma azospermia dan oligozoospermia berat (< 5 juta spermatozoa/ml). Pedoman EAA menganjurkan pemeriksaan primer (dua penanda dari masing-masing daerah dan penanda kontrol dari kromosom Yp dan X) yang dapat mendeteksi lebih dari 95% delesi yang relevan dengan tanda klinis (60). Variasi yang besar dari frekuensi delesi lebih diakibatkan sebagai konsekuensi dari masalah teknis yang terjadi dan penanda yang tidak sempurna, dibandingkan akibat perbedaan murni etnis. Skrining untuk delesi gr/gr didasarkan pada metode berdasarkan reaksi rantai polimerase (dua penanda) yang diperkenalkan oleh Repping et al..<sup>42</sup> Meskipun, ditemukan kesalahan tingkat delesi sebesar 5% pada beberapa studi, delesi harus dikonfirmasi menggunakan analisa dosis gen.<sup>43,44</sup>

##### 4.4.2.2 Konseling genetik Delesi AZF

Pasca-konsepsi, setiap delesi-Y akan diturunkan kepada keturunan laki-laki sehingga diperlukan konseling genetik. Pada sebagian besar kasus, ayah dan anak memiliki kelainan mikrodelesi yang sama<sup>41</sup>, namun pada beberapa keadaan anak memiliki mikrodelesi yang lebih besar.<sup>45</sup> 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.<sup>46,47</sup>

Pasien dengan delesi AZFc total memiliki proporsi sperma yang nullisomik pada kromosom sex dengan jumlah yang signifikan.<sup>46,47</sup> Hal ini mengindikasikan risiko terjadinya keturunan dengan sindrom Turner (45,XO) dan kelainan fenotip lainnya yang berhubungan dengan *mosaicism* kromosom sex, seperti ambiguitas genitalia.<sup>48</sup> Walaupun terdapat risiko secara teoritis, bayi yang lahir dari ayah dengan mikrodelesi-Y memiliki fenotip yang normal.<sup>40,41</sup> Hal ini dapat terjadi akibat penurunan laju implantasi dan tingginya kemungkinan aborsi spontan pada embrio yang membawa kariotipe 45, XO. Ketika ICSI dilakukan dengan menggunakan sperma yang memiliki mikrodelesi Y, diperlukan tindak lanjut jangka panjang terhadap anak berjenis kelamin laki-laki, utamanya terhadap status fertilitas, dan penyimpanan dingin spermatozoa pada saat usia muda perlu dipertimbangkan.

#### 4.4.2.3 Kromosom Y: delesi gr/gr

Delesi gr/gr, yang merupakan delesi-Yq tipe baru, telah ditemukan pada regio AZFc.<sup>41</sup> Delesi ini menghilangkan setengah dari isi gen regio AZFc. Delesi ini menyebabkan peningkatan risiko terjadinya oligozoospermia sebesar 2,5-8 kali lipat.<sup>42,49-51</sup> Frekuensi terjadinya delesi gr/gr pada pasien oligozoospermia sebesar ~4%.

Berdasarkan hasil dari empat meta analisis, delesi gr/gr merupakan faktor risiko gangguan produksi sperma yang signifikan.<sup>50,51</sup> 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.<sup>52</sup>

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.<sup>52</sup> Pada konseling genetik, penting untuk menginformasikan bahwa delesi sebagian AZFc merupakan faktor predisposisi terjadinya delesi AZFc total pada generasi selanjutnya.<sup>53</sup>

#### 4.4.3 Defek autosomal 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.<sup>6</sup>

**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	Autosomal resesif 16q21
Ataksia serebellar dan hipogonadotropik hipogonisme	Eunukoidismus, gangguan berjalan dan bicara	Autosomal resesif
Sindrom Noonan	Tubuh pendek, leher	Autosomal dominan

	berselaput ( <i>webbed neck</i> ), kelainan jantung dan paru, kriptorkidismus	
Distrofi miotonik	Kerusakan wasting, atrofi katarak testikular	Autosomal dominan 19q13.3
Penyakit ginjal polikistik dominan	Kista ginjal, obstruksi kista epididimis	Autosomal dominan 16p13.3 dan 4q
Defisiensi 5-alfa reduktase	Hipospadia perineal atau skrotal, <i>vaginal pouch</i> , fenotip wanita imatur	Autosomal resesif

#### 4.5 Mutasi Fibrosis Kistik dan Infertilitas Pria

Fibrosis kistik (*cystic fibrosis*/CF), suatu kelainan autosomal-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 7. Gen ini mengkode membran protein yang berfungsi sebagai kanal ion dan mempengaruhi pembentukan duktus ejakulatorius, vesika seminalis, vas deferens dan duapertiga distal epididimis.<sup>6</sup>

Ketiadaan vas deferens bilateral kongenital (*congenital bilateral absence of the vas deferens*/CBAVD) adalah kelainan yang terkait dengan mutasi CFTR dan ditemukan hampir 2% pada pria dengan azoospermia obstruktif (*obstructive azoospermia*/OA) pada klinik di Edinburgh.<sup>63</sup> Insidens pria dengan OA berbeda di tiap negara.<sup>6</sup>

Diagnosis klinis ketiadaan vasa seringkali terlupakan dan semua pria azoospermia harus dilakukan pemeriksaan yang teliti untuk menyingkirkan CBAVD, terutama pasien dengan volume semen < 1.5 mL dan pH kurang dari 7.0.<sup>6</sup>

Hampir 1500 mutasi tercatat pada database CFTR (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>). 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.<sup>6</sup>

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.<sup>6</sup>

Varian DNA (alel 5T) dapat ditemukan pada daerah CFTR yang tidak terkodekan.<sup>65</sup> Sebagai akibatnya, varian jalur 5T lebih dipertimbangkan sebagai mutasi CFTR ringan daripada polimorfisme sehingga pemeriksaan gen ini harus dilakukan pada setiap pasien CAVD.<sup>6</sup>

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%.<sup>61</sup>

#### **4.6 Ketiadaan unilateral atau bilateral/abnormalitas vas deferens dan anomali ginjal**

Ketiadaan unilateral vas deferens biasanya berhubungan dengan ketiadaan ginjal ipsilateral dan diduga memiliki penyebab genetik yang berbeda sehingga pemindaian mutasi CFTR pada pasien ini tidak diperlukan.<sup>54</sup> Pria dengan ketiadaan vas deferens unilateral biasanya masih fertil dan kelainan tersebut biasanya ditemukan secara tidak sengaja di klinik vasktomi. Pemindaian mutasi gen CFTR diindikasikan pada pria dengan ketiadaan vas deferens unilateral dengan ginjal yang normal.

Ultrasound abdomen sebaiknya dilakukan pada ketiadaan vas deferens unilateral dan bilateral. Hal yang dapat ditemukan dapat bervariasi dari ketiadaan vas deferens unilateral dengan ketiadaan ginjal ipsilateral hingga kelainan pembuluh darah bilateral dan kelainan ginjal, seperti ginjal yang terletak di pelvis.<sup>55</sup>

#### **4.7 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 spermatogenic idiopatik.<sup>33</sup> Namun, 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).<sup>33,56,67</sup> Pendekatan analisis baru memberikan keuntungan yang besar pada penemuan berbagai kelainan genetik.<sup>58,59</sup>

ICSI merupakan cara yang dapat ditempuh seorang pria dengan kerusakan spermatogenesis berat yang ingin memiliki keturunan, dimana hanya sedikit spermatozoa yang dapat diambil. Situasi ini memunculkan kekhawatiran akan lahirnya bayi dengan abnormalitas fetal, karena ICSI memungkinkan sperma melewati proses seleksi yang normalnya terjadi pada genitalia wanita dan lapisan pembungkus ovum. Namun, fertilisasi pada sel telur yang sebelumnya tidak dapat terjadi, kini dapat dilakukan dengan ICSI. Kejadian abnormalitas fetal yang terjadi pada ICSI tidak menunjukkan peningkatan malformasi kongenital dibandingkan populasi umum.<sup>6</sup>

Di lain pihak, bayi hasil ICSI memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya aberasi *de novo* kromosom seks (sekitar 3 kali lipat lebih tinggi dibandingkan konsepsi alami) dan abnormalitas struktur kromosom yang diturunkan melalui ayah.<sup>60-62</sup>

Indikasi dilakukannya ICSI saat ini telah meluas termasuk bagi pasien fertil dengan bentuk sperma imatur dan saat ini monitor tingkat abnormalitas fetal menjadi penting, dengan menggunakan analisa subgrup yang detail bergantung pada diagnosa klinis dan molekuler ayahnya.<sup>6</sup>

#### **4.8 Framentasi DNA spermatozoa**

Terdapat peningkatan kejadian kerusakan DNA spermatozoa pada pria dengan oligospermia. Peningkatan kejadian ini berhubungan dengan penurunan kemungkinan

terjadinya konsepsi natural ataupun konsepsi pada IVF/ICSI (meskipun dengan kemungkinan yang lebih kecil) dan peningkatan kejadian keguguran.<sup>63,64</sup>

#### 4.9 Konseling Genetik dan ICSI

Tatalaksana terbaik pada setiap pasangan adalah melakukan kesepakatan dan memberikan penjelasan secara lengkap mengenai risiko genetik yang mungkin terjadi. Pada awalnya, setiap pasangan harus mendapat informasi yang lengkap mengenai risiko yang mungkin terjadi pada keturunan mereka untuk selanjutnya membantu pasangan tersebut dalam memutuskan terapi dengan ICSI. Apabila terdapat perbedaan antara harapan pasangan tersebut dengan hasil yang mungkin terjadi, secara etis dapat dibenarkan untuk menunda terapi tersebut.<sup>6</sup>

Apabila kedua pasangan tersebut telah diketahui menjadi *carrier* defek genetik tertentu (misalnya mutasi CF), kemungkinan keturunannya memiliki kondisi klinis yang sesuai kelainan genetiknya dan kemungkinan anak tersebut meninggal dunia dalam usia muda setelah menderita penyakit tersebut, mencapai 50%. Banyak klinisi dan ahli dalam bidang infertilitas menganggap tidak etis untuk melakukan terapi apabila pengasuhan anak dan pandangan lingkungan berbeda dengan harapan orang tua. Apabila ditemukan perbedaan paham yang tidak dapat diselesaikan, kebutuhan bayi yang akan lahir tersebut sebaiknya diutamakan dibandingkan keinginan/kepentingan orang tua. Pasangan tersebut juga harus memberikan persetujuan untuk dilakukan diagnosis pre-implantasi dan perpindahan embrio hanya akan dilakukan apabila telah diketahui bahwa embrio tersebut normal.<sup>6</sup>

#### 4.10 Kesimpulan

- Pemahaman baru mengenai dasar genetik pada infertilitas dan keuntungan dilakukannya ICSI memerlukan pemahaman yang baik mengenai genetika baik oleh tenaga medis maupun masyarakat umum.
- Peralatan diagnosis yang canggih memberikan kesempatan untuk memahami dasar genetik pada banyak kelainan dan dapat mendiagnosa kelainan yang sudah diketahui dengan harga yang lebih murah. Dalam beberapa kasus, terapi gen dapat dilakukan.
- Pada pria dengan kerusakan spermatogenik, terdapat prevalensi abnormalitas yang lebih tinggi dan frekuensi tertinggi didapatkan pada pria dengan NOA.
- Delesi AZF merupakan penyebab yang jelas dari gangguan spermatogenik, serta memiliki nilai diagnostik dan prognostik untuk TESE.
- Delesi AZF akan diturunkan kepada anak laki-laki.
- Delesi gr/gr merupakan faktor risiko pada gangguan produksi sperma yang signifikan, namun dibutuhkan bukti lebih lanjut mengenai gr/gr sebagai faktor prognostik yang signifikan dan sebagai faktor risiko berkembangnya tumor sel germ testis.

#### 4.11 Rekomendasi

	GR
Pemeriksaan kariotipe standar perlu ditawarkan kepada pasien dengan kerusakan spermatogenensis (< 10 juta spermatozoa/ml) yang mencari terapi fertilitas melalui IVF/ICSI <sup>2</sup>	B
Pemeriksaan mikrodelesi tidak perlukan dilakukan pada pria dengan OA dengan FSH normal ketika direncanakan ICSI karena spermatogenesis seharusnya normal.	A
Pria dengan sindrom Klinefelter memerlukan terapi pengganti androgen dan	A

mebutuhkan tindak lanjut endokrin jangka panjang.	
Bagi pria dengan kerusakan spermatogenesis berat (< 5 juta spermatozoa/ml), sangat dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan mikrodelesi Yq <sup>37,41</sup>	A
Karena kemungkinan ditemukannya sperma yang sangat kecil, <i>micro</i> -TESE tidak dilakukan pada pasien dengan AZFa dan AZFb komplit	A
Pada pria dengan mikrodelesi Yq yang ingin memiliki anak melalui proses ICSI, perlu diinformasikan mengenai mikrodelesi yang akan diturunkan kepada anak laki-lakinya, namun tidak pada anak perempuan	A
Pria dengan abnormalitas struktur vas deferens (ketiadaan vas deferens unilateral atau bilateral), perlu dilakukan pemeriksaan mutasi CF pada pasien dan pasangannya	A
Konseling genetik harus dilakukan pada pasangan dengan abnormalitas genetik yang ditemukan pada pemeriksaan klinis maupun genetik dan pada pasien yang berpotensi memiliki kelainan bawaan	A

### Daftar Pustaka:

1. Griffin DK, Finch KA. The genetic and cytogenetic basis of male infertility. *Human Fertil* Mar 2005;8(1):19-26.
2. Carrell DT. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises. *J Androl* 2008 Mar-Apr;29(2):124-33.
3. Johnson MD. Genetic risks of intracytoplasmic sperm injection in the treatment of male infertility: recommendations for genetic counseling and screening. *Fertil Steril* 1998 Sep;70(3):397-411.
4. van Assche EV, Bonduelle M, Tournaye H, et al. Cytogenetics of infertile men. *Hum Reprod* 1996 Dec;11(Suppl 4):1-24; discussion 25-6.
5. 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.
6. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
7. Tempest HG, Martin RH. Cytogenetic risks in chromosomally normal infertile men. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009 Jun;21(3):223-7.
8. Clementini E, Palka C, Iezzi I, et al. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproduction techniques. *Hum Reprod* 2005;20(2):437-42.
9. Gianaroli L, Magli MC, Cavallini G, et al. Frequency of aneuploidy in sperm from patients with extremely severe male factor infertility. *Hum Reprod* 2005 Aug;20(8):2140-52.
10. Pang MG, Kim YJ, Lee SH, et al. The high incidence of meiotic errors increases with decreased sperm count in severe male factor infertilities. *Hum Reprod* 2005 Jun;20(6):1688-94.
11. Machev N, Gosset P, Viville S. Chromosome abnormalities in sperm from infertile men with normal somatic karyotypes: teratozoospermia. *Cytogenet Genome Res* 2005;111(3-4):352-7.
12. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004 Jul 17-23;364(9430):273-83.
13. Wang C, Baker HW, Burger HG, et al. Hormonal studies in men with Klinefelter's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975 Jul;4(4):399-411.

14. Ichioka K, Utsunomiya N, Kohei N, et al. Adult onset of declining spermatogenesis in a man with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril* 2006 May;85(5):1511.e1-2.
15. Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. PGD in 47,XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update* 2003 Jul-Aug;9(4):319-30.
16. Chevret E, Rousseaux S, Monteil M, et al. Increased incidence of hyperhaploid 24 XY spermatozoa detected by three-colour FISH in a 46,XY/47,XXY male. *Hum Genet* 1996 Feb;97(2):171-5.
17. Martini E, Geraedts JPM, Liebaers I, et al. Constitution of semen samples from XYY and XXY males as analysed by in-situ hybridization. *Hum Reprod* 1996 Aug;11(8):1638-43.
18. Lenz P, Luetjens CM, Kamischke A, et al. Mosaic status in lymphocytes of infertile men with or without Klinefelter syndrome. *Hum Reprod* 2005 May;20(5):1248-55.
19. Cozzi J, Chevret E, Rousseaux S, et al. Achievement of meiosis in XXY germ cells: study of 543 sperm karyotypes from an XY/XXY mosaic patient. *Hum Genet* 1994 Jan;93(1):32-4.
20. Guttenbach M, Michelmann HW, Hinney B, et al. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: a FISH analysis. *Hum Genet* 1997 Apr;99(4):474-7.
21. Estop AM, Munne S, Ciepely KM, et al. Meiotic products of a Klinefelter 47,XXY male as determined by sperm fluorescence in-situ hybridization analysis. *Hum Reprod* 1998 Jan;13(1):124-7.
22. Foresta C, Galeazzi C, Bettella A, et al. High incidence of sperm sex chromosomes aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jan;83(1):203-5.
23. 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.
24. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Oct;5(10):569-76.
25. 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.
26. Tincello DG, Saunders PT, Hargreave TB. Preliminary investigations on androgen receptor gene mutations in infertile men. *Mol Hum Reprod* 1997 Nov;3(11):941-3.
27. Gottlieb B, Lombroso R, Beitel LK, et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005 Jan;10(1):42-8.
28. Ferlin A, Vinanzi C, Garolla A, et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):606-10.
29. Rajender S, Singh L, Thangaraj K. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 2007 Mar;9(2):147-79.
30. 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.
31. Wang PJ. X chromosomes, retrogenes and their role in male reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2004 Mar;15(2):79-83.
32. 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.
33. Nuti F, Krausz C. Gene polymorphisms/mutations relevant to abnormal spermatogenesis. *Reprod Biomed Online* 2008 Apr;16(4):504-13.

34. Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976 Oct 28;34(2):119-24.
35. Ma K, Sharkey, A, Kirsch S, et al. Towards the molecular localisation of the AZF locus: mapping of microdeletions in azoospermic men within 14 subintervals of interval 6 of the human Y chromosome. *Hum Mol Genet* 1992 Apr;1(1):29-33.
36. Vogt P, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11. *Hum Mol Genet* 1996 Jul;5(7):933-43.
37. Krausz C, Degl'Innocenti S. Y chromosome and male infertility: update, 2006. *Front Biosci* 2006;11:3049-61.
38. Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature* 2003;423:825-37.
39. Tyler-Smith C, Krausz C. The will-o'-the-wisp of genetics--hunting for the azoospermia factor gene. *N Engl J Med* 2009 Feb;360(9):925-7.
40. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *Int J Androl* 2003 Apr;26(2):70-5.
41. Simoni M, Bakker E, Krausz C. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. *Int J Androl* 2004;27(4):240-9.
42. 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):247-51.
43. Krausz C, Giachini C, Xue Y, et al. Phenotypic variation within European carriers of the Y-chromosomal gr/gr deletion is independent of Y-chromosomal background. *J Med Genet* 2009 Jan;46(1):21-31.
44. Machev N, Saut N, Longepied G, et al. Sequence family variant loss from the AZFc interval of the human Y chromosome, but not gene copy loss, is strongly associated with male infertility. *J Med Genet* 2004 Nov;41(11):814-25.
45. Stuppia L, Gatta V, Calabrese G, et al. A quarter of men with idiopathic oligo-azospermia display chromosomal abnormalities and microdeletions of different types in interval 6 of Yq11. *Hum Genet* 1998 May;102(5):566-70.
46. 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.
47. 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.
48. Patsalis PC, Sismani C, Quintana-Murci L, et al. Effects of transmission of Y chromosome AZFc deletions. *Lancet* 2002;360(9341):1222-4.
49. Giachini C, Laface I, Guarducci E, et al. Partial AZFc deletions and duplications: clinical correlates in the Italian population. *Hum Genet* 2008 Nov;124(4):399-410.
50. Navarro-Costa P, et al. The AZFc region of the Y chromosome: at the crossroads between genetic diversity and male infertility. *Hum Reprod Update* 2010 16(5): p. 525-42
51. Stouffs K, et al. What about gr/gr deletions and male infertility? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011 17(2): p. 197-209
52. Nathanson KL, Kanetsky PA, Hawes R, et al. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am J Hum Genet* 2005 Dec;77(6):1034-43.

53. Zhang F, Lu C, Li Z, et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. *J Med Genet* 2007 Jul;44(7):437-44.
54. Augarten A, et al. Congenital bilateral absence of vas deferens in the absence of cystic fibrosis. *Lancet* 1994 344(8935): p. 1473-4.
55. Drake MJ, Quinn FM. Absent vas deferens and ipsilateral multicystic dysplastic kidney in a child. *Br J Urol* 1996 May;77(5):756-7.
56. Krausz C, Giachini C. Genetic risk factors in male infertility. *Arch Androl* 2007 May-Jun;53(3):125-33.
57. Tuttelmann F, Rajpert-De Meyts E, Nieschlag E, et al. Gene polymorphisms and male infertility—a meta-analysis and literature review. *Reprod Biomed Online* 2007 Dec;15(6):643-58.
58. Aston KI, Carrell DT. Genome-wide study of single-nucleotide polymorphisms associated with azoospermia and severe oligozoospermia. *J Androl* 2009 Nov-Dec;30(6):711-25.
59. Carrell DT, De Jonge C, Lamb DJ. The genetics of male infertility: a field of study whose time is now. *Arch Androl* 2006 Jul-Aug;52(4):269-74.
60. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, et al. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update* 2002 Mar-Apr;8(2):111-6.
61. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002 Oct;17(10):2600-14.
62. ESHRE Capri Workshop group Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Hum Reprod Update* 2007 13:515-526.
63. Zini A, Meriano J, Kader K, et al. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod* 2005 Dec;20(12):3476-80.
64. Zini A, Sigman M. Are tests of sperm DNA damage clinically useful? Pros and cons. *J Androl* 2009 May-Jun;30(3):219-29.

## BAB V AZOOSPERMIA OBSTRUKTIF

*Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU*

### 5.1 Definisi

Azoospermia obstruktif (*obstructive azoospermia* = OA) adalah kondisi dimana tidak ditemukannya baik spermatozoa dan sel spermatogenesis pada semen dan urin pasca ejakulasi akibat obstruksi bilateral duktus seminalis. OA lebih jarang terjadi dibanding *non-obstructive azoospermia* (NOA) dan terjadi pada 15-20% pria dengan azoospermia.<sup>1</sup>

**Tabel 1:** Klasifikasi OA pada dasar obstruksi saluran akibat kongenital dan didapat<sup>1</sup>

Kondisi	Kongenital	Didapat
Obstruksi epididimis	Obstruksi epididimis idiopatik	Pasca infeksi (epididimitis) Pasca operasi (kista epididymis)
Obstruksi vas deferens	Tidak adanya vas deferens secara kongenital	Pasca vasektomi Pasca operasi (hernia, cedera scrotal)
Obstruksi duktus ejakulatorius	Kista prostat ( <i>Mullerian cysts</i> )	Pasca operasi (operasi leher buli) Pasca infeksi

Pria dengan OA ditemukan dengan ukuran testis dan FSH yang normal. Pada pemeriksaan, pembesaran epididimis dapat ditemukan. Kadang-kadang, vas deferens tidak ditemukan akibat faktor kongenital atau riwayat operasi inguinal dan skrotum sebelumnya. 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.<sup>1</sup>

### 5.2 Klasifikasi

#### 5.2.1 Obstruksi Intratestikular

Obstruksi intratestikular terjadi pada 15% OA.<sup>2</sup> Bentuk kongenital (*dysjunction* antara rete testis dan duktulus eferen) lebih jarang terjadi daripada yang didapat (misalnya, obstruksi pasca-inflamasi atau pasca-trauma). Obstruksi didapat sering berkaitan dengan obstruksi epididimis dan vas deferens.<sup>1</sup>

#### 5.2.2 Obstruksi Epididimis

Merupakan penyebab tersering dari OA, terjadi pada 30-67% pria azoospermia dengan serum FSH kurang dari dua kali batas normal.<sup>2-5</sup>

Obstruksi epididimis kongenital biasanya bermanifestasi sebagai *congenital bilateral absence of the vas deferens* (CBAVD), yang berkaitan dengan paling tidak satu mutasi pada gen *cystic fibrosis* (CF) sebanyak 82% kasus.<sup>6</sup> 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.<sup>1</sup>

Bentuk kongenital dari obstruksi epididimis termasuk infeksi kronik *sino-pulmonary* (sindrom Young), dimana obstruksi terjadi akibat adanya hambatan mekanik akibat debris dalam lumen epididimis proksimal.<sup>7</sup>

Bentuk yang didapat sekunder dari epididimitis akut (*gonococcal*) dan subklinis (*chlamydial*) sering ditemukan<sup>8,9</sup>. Trauma akut atau kronik dapat menyebabkan kerusakan epididimis.<sup>10</sup>

Azoospermia yang disebabkan oleh operasi dapat terjadi setelah operasi epididimis, seperti pengangkatan kistik. Obstruksi epididimis sekunder akibat obstruksi distal yang cukup lama harus dipertimbangkan ketika memperbaiki duktus seminalis.<sup>11</sup>

### 5.2.3 Obstruksi Vas Deferens

Obstruksi vas deferens merupakan penyebab tersering obstruksi akibat vasektomi untuk sterilisasi, dengan kemungkinan adanya gangguan sel germinal dan fibrosis.<sup>12,13</sup> Sekitar 2-6% pria pasca operasi vasektomi meminta *reversal*. Dari mereka yang menjalani vaso-vasostomi, 5-10% mengalami obstruksi epididimis akibat ruptur tubulus, menyebabkan epididimo-vasostomi menjadi hal yang wajib. Obstruksi vasal dapat juga terjadi setelah tindakan herniotomi.<sup>14</sup> *Polypropylene mesh herniorraphy* memiliki kecenderungan untuk menginduksi respon fibroblastik yang dapat mengganggu vas deferens.<sup>15</sup>

Obstruksi vasal kongenital yang paling sering adalah CBAVD, sering dikuti oleh CF. Agenesis unilateral atau defek parsial berkaitan dengan anomali duktus seminalis kontralateral atau agenesis ginjal pada 80% dan 26% kasus secara berurutan.<sup>16</sup> Obstruksi vas deferens distal termasuk CBAVD dan cedera yang tak terduga pada vas deferens selama operasi hernia.<sup>17</sup>

### 5.2.4 Obstruksi Duktus Ejakulatorius

Obstruksi duktus ejakulatorius ditemukan pada sekitar 1-3% OA. Obstruksi ini dapat diklasifikasikan sebagai kistik atau pasca inflamasi.<sup>2</sup>

Obstruksi kistik biasanya bersifat kongenital (yaitu kista duktus Mullerian atau kista sinus urogenital atau duktus ejakulatorius) dan terletak secara medial di prostat di antara duktus ejakulatorius. Pada kelainan sinus urogenital salah satu atau kedua duktus ejakulatorius berakhir ke dalam kista,<sup>18</sup> sedangkan pada anomali duktus Mullerian, duktus ejakulatorius mengalami lateralisasi akibat desakan dari kistanya.<sup>19</sup>

Kista intraprostatik paramedian atau lateral berasal dari Wolffii dan jarang ditemukan dalam praktek klinis.<sup>20</sup> Obstruksi pasca-inflamasi duktus ejakulatorius biasanya sekunder dari adanya uretra-prostatitis akut, non-akut, atau kronik.<sup>21</sup>

Obstruksi total kongenital atau didapat pada duktus ejakulatorius biasanya berkaitan dengan volume semen yang rendah, penurunan atau tidak adanya fruktosa seminalis dan pH asam. Vesikula seminalis melebar bila diameter anterior-posterior >15 mm.<sup>21,22</sup>

### 5.2.5 Obstruksi Fungsional Duktus Seminalis Distal

Obstruksi fungsional duktus seminalis distal dapat dikaitkan dengan neuropati lokal.<sup>23</sup> Kelainan ini sering dikaitkan dengan disfungsi urodinamik karena pola vasografik dari atonia *ampullo-vesicular* atau hipertonia duktus ejakulatorius. Obstruksi fungsional duktus



seminalis distal telah terlihat pada penderita diabetes juvenil dan penyakit ginjal polikistik.<sup>24</sup> Namun, tidak ada patologi yang relevan ditemukan di sebagian besar kasus. Hasil dari analisis semen bervariasi antara azoospermia, kriptozoospermia, dan sindrom OAT berat.<sup>1</sup>

### 5.3 Diagnosis

#### 5.3.1 Riwayat klinis

Pengambilan data riwayat klinis sebaiknya mengikuti saran dari investigasi pada pria infertil, dapat ditanyakan:<sup>1</sup>

- a. Haemospermia
- b. Nyeri pasca ejakulasi
- c. Riwayat uretritis atau prostatitis sebelumnya atau saat ini
- d. Gejala berkemih obstruktif atau iritatif
- e. Riwayat nyeri atau operasi atau pembesaran skrotum sebelumnya
- f. Riwayat *inguinal herniorrhaphy* atau trauma sebelumnya
- g. Infeksi sino-pulmonary kronis

#### 5.3.2 Pemeriksaan Klinis

Penemuan dari pemeriksaan klinis berikut ini mengindikasikan ke arah OA:<sup>1</sup>

- a. volume testis > 15 mL setidaknya pada salah satu testis (walaupun volume testis yang lebih kecil dapat ditemukan pada beberapa pasien dengan OA dan kegagalan testikular parsial konkomitan)
- b. Epididimis yang membesar dan mengeras
- c. Nodul pada epididimis atau vas deferens
- d. Tidak adanya atau atresia parsial vas deferens
- e. Tanda uretritis
- f. Abnormalitas prostat

#### 5.3.3 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). Pelet harus diperiksa spermatozoanya.<sup>1</sup>

Volume semen yang < 1,5 mL dan dengan pH asam dan tingkat fruktosa yang rendah menunjukkan obstruksi duktus ejakulatorius atau CBAVD. Ketika volume semen rendah, pencarian harus dilakukan untuk spermatozoa dalam urin setelah ejakulasi, karena kehadiran spermatozoa dapat mengkonfirmasi adanya gangguan ejakulasi. Tidak adanya spermatozoa dan sel germinal imatur dalam sediaan semens menunjukkan obstruksi total saluran seminalis proksimal atau distal.<sup>1</sup>

#### 5.3.4 Level Hormon

Serum FSH mungkin normal tapi tidak mengeklusi azoospermia akibat gangguan testis (*spermatogenic arrest*). FSH normal pada 40% pria dengan kegagalan spermatogenesis primer. Inhibin B memiliki nilai prediktif yang lebih tinggi untuk normal spermatogenesis.<sup>5</sup>

#### 5.3.5 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).<sup>1</sup>

*Transrectal Ultrasound (TRUS)* diperlukan pada pasien dengan volume seminalis rendah dan dengan kecurigaan obstruksi distal. TRUS sebaiknya dilakukan pada resolusi dan frekuensi tinggi (>7 MHz) *biplane transducers*. Pembesaran vesikula seminalis (diameter anterior-posterior 15 mm)<sup>22</sup> dan *roundish, anechoic areas* dalam vesikula seminalis<sup>25</sup> adalah kelainan TRUS yang lebih sering dikaitkan dengan obstruksi duktus ejakulatorius, khususnya ketika volume semen < 1,5 mL. Anomali lainnya dalam kasus azospermia obstruktif adalah kista duktus Mullerian atau kista duktus sinus-urogenital / duktus ejakulatorius<sup>21</sup> dan kalsifikasi duktus ejakulatorius.<sup>26</sup> TRUS dapat juga digunakan untuk aspirasi cairan vesikula seminalis.<sup>27</sup>

Diagnosis invasif, termasuk biopsi testis, eksplorasi skrotum, dan evaluasi duktus seminalis distal, diindikasikan pada pasien dengan OA yang dididuga mengalami obstruksi duktus seminalis didapat. Operasi eksplorasi dan rekanalisasi sebaiknya dilakukan disaat yang sama.<sup>1</sup>

### 5.3.6 Biopsi Testis

Pada kasus tertentu, biopsi testis dapat diindikasikan untuk mengeksklusi kegagalan spermatogenesis. Biopsi testis harus dikombinasikan dengan *extraction of testicular spermatozoa* (TESE) untuk kriopreservasi dan selanjutnya dengan ICSI, ketika operasi rekanalisasi tidak dapat dilakukan atau gagal. Sistem skoring untuk biopsi testis terdapat pada tabel 8.<sup>28</sup>

**Tabel 8:** Sistem skoring untuk biopsi testis (Skor Johnsen)<sup>28</sup>

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

## 5.4 Tatalaksana

### 5.4.1 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.<sup>1</sup>

#### 5.4.2 Obstruksi epididimis

*Microsurgical epididymal sperm aspiration* (MESA) diindikasikan pada pria dengan CBAVD. Spermatozoa yang didapatkan biasanya digunakan untuk ICSI. Biasanya, satu prosedur MESA menyediakan material yang cukup untuk beberapa siklus ICSI dan ini menimbulkan angka kehamilan dan fertilisasi yang tinggi.<sup>30,31</sup> Pada pasien dengan azoospermia akibat obstruksi epididimis didapat, *end-to-end* atau *end-to-side microsurgical epididymo-vasostomy* direkomendasikan, dengan *microsurgical intussuception epididymo-vasostomy* menjadi teknik yang dipilih.<sup>32</sup>

Rekonstruksi mungkin dapat dilakukan unilateral atau bilateral, angka patensi dan kehamilan biasanya lebih tinggi dengan rekonstruksi bilateral. Sebelum operasi mikro, penting untuk mengecek patensi *downstream* epididimis. Rekanalisasi anatomis melalui operasi membutuhkan 3-18 bulan. Sebelum operasi mikro, spermatozoa epididimis harus diaspirasi dan di kriopreservasi untuk keperluan ICSI jika operasi gagal.<sup>30</sup>

Angka patensi terdapat pada kisaran 60-80% dan akumulasi kehamilan sekitra 10-43%. Tingkat keberhasilan rekanalisasi dipengaruhi oleh penemuan pre-operatif dan intra-operatif.<sup>33-35</sup>

#### 5.4.3 Obstruksi vas deferens proksimal

Obstruksi vas proksimal setelah vasektomi membutuhkan *microsurgical vasectomy reversal*. Vaso-vasostomi juga dibutuhkan pada kasus yang jarang seperti obstruksi vassal proksimal (iatrogenik, Pasca-traumatik, pasca-inflamasi). Ketika spermatozoa tidak ditemukan pada cairan vas intraoperatif, obstruksi epididimis sekunder dapat terjadi, khususnya cairan seminalis vas proksimal memiliki tampilan tebal “toothpaste”. Kemudian *microsurgical vaso-epididystomy* dapat diindikasikan.<sup>1</sup>

#### 5.4.4 Obstruksi vas deferens distal

Biasanya tidak mungkin untuk mengkoreksi defek vas bilateral yang besar akibat eksisi vas iatrogenik selama operasi hernia atau *orchidopexy*.<sup>17</sup> Pada kasus ini, aspirasi sperma vas deferens proksimal atau TESE/MESA dapat digunakan untuk kriopreservasi ICSI nantinya. Pada defek monolateral yang besar dengan atrofi testis kontralateral, vas dari testis yang atrofi dapat digunakan untuk *crossover vaso-vasostomy* atau *vaso-epididymostomy*.<sup>37</sup>

#### 5.4.5 Obstruksi duktus ejakulatorius

Tatalaksana obstruksi duktus ejakulatorius tergantung kepada etiologinya. *Transurethral Resection of the Ejaculatory Ducts* (TURED) dapat digunakan pada obstruksi besar pasca-inflamasi dan *midline intraprostatic cyst* pada *ductus ejaculatorius*.<sup>21,38</sup> Reseksi dapat menghilangkan bagian dari veromontanum. Insisi atau unroofing kista dapat dilakukan jika terjadi obstruksi akibat *midline intraprostatic cyst*.<sup>21</sup> TRUS intraoperatif membuat prosedur ini lebih aman. Jika evaluasi duktus seminalis distal dilakukan saat prosedur, instilasi pewarna *methylen blue* ke dalam vas dapat membantu untuk mendokumentasikan pembukaan saluran. Keterbatasan angka keberhasilan tindakan operasi obstruksi duktus ejakulatorius pada kehamilan spontan harus dipertimbangkan terhadap aspirasi sperma dan ICSI.<sup>1</sup>

Komplikasi akibat tindakan TURED antara lain ejakulasi retrograd akibat cedera leher buli, dan reflux urin ke saluran, vesikula seminalis dan vasa (menyebabkan motilitas sperma yang buruk, pH semen asam, dan epididimitis). Alternatif dari TURED, yaitu MESA, TESE, *proximal vas deferens sperm aspiration*, *proximal vas deferens sperm aspiration*, *seminal vesicle ultrasonically guided aspiration*, dan *direct cyst aspiration*.<sup>1</sup>

Jika terjadi obstruksi fungsional saluran seminalis distal, TURED sering gagal untuk memperbaiki output sperma. Spermatozoa dapat dikembalikan dengan *antegrade seminal tract washout*.<sup>38</sup> Spermatozoa yang didapatkan dari setiap tindakan operasi sebaiknya dikriopreservasi untuk membantu prosedur reproduksi.<sup>1</sup>

### 5.5 Kesimpulan

- Lesi obstruktif pada duktus seminalis harus dicurigai pada pasien azoospermia atau oligozoospermia berat dengan ukuran testis normal dan parameter endokrin normal.<sup>1</sup>

### 5.6 Rekomendasi

	GR
Pada azoospermia akibat obstruksi epididymis, prosedur perbaikan standar antara lain dengan vaso-vasostomi dan epididimovasostomi. <sup>1</sup>	B
Teknik pengambilan sperma seperti MESA, TESE, dan <i>testicular fine-needle aspiration</i> dapat digunakan. Kriopreservasi dapat dilakukan bila tersedia fasilitas. <sup>1</sup>	B
Pada azoospermia akibat obstruksi epididymis, eksplorasi scrotal dengan <i>microsurgical epididymal sperm aspiration</i> dan kriopreservasi spermatozoa sebaiknya dilakukan bersamaan dengan rekonstruksi microsurgical. Hasil rekonstruksi microsurgery tergantung penyebab dan lokasi obstruksi, serta pengalaman ahli bedah. <sup>36</sup>	B

### Daftar Pustaka:

1. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR et al. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU; 2015.
2. Hendry WF. Azoospermia and surgery for testicular obstruction. In: Hargreave TB (ed). *Male Infertility*. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
3. Hendry WF, Parslow JM, Stedronska J. Exploratory scrototomy in 168 azoospermic males. *Br J Urol* 1983 Dec;55(6):785-91.
4. Jequier AM. Obstructive azoospermia: a study of 102 patients. *Clin Reprod Fertil* 1985 Mar;3(1):21-36.
5. Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(9):3110-4.
6. Oates RD, Amos JA. The genetic basis of congenital bilateral absence of the vas deferens and cystic fibrosis. *J Androl* 1994 Jan-Feb;15(1):1-8.
7. Handelsman DJ, Conway AJ, Boylan LM, et al. Young's syndrome: obstructive azoospermia and chronic sinopulmonary infections. *New Engl J Med* 1984 Jan;310(1):3-9.
8. Silber SJ, Grotjan HE. Microscopic vasectomy reversal 30 years later: a summary of 4010 cases by the same surgeon. *J Androl* 2004 Nov-Dec;25(6):845-59.
9. Schoysman R. Vaso-epididymostomy - a survey of techniques and results with considerations of delay of appearance of spermatozoa after surgery. *Acta Eur Fertil* 1990 Sep-Oct;21(5):239-45.
10. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal considerations. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2070-3.

11. Jarvi K, Zini A, Buckspan MB, et al. Adverse effects on vasoepididymostomy outcomes for men with concomitant abnormalities in the prostate and seminal vesicle. *J Urol* 1998 Oct;160(4):1410-2.
12. Raleigh D, O'Donnell L, Southwick GJ, et al. Stereological analysis of the human testis after vasectomy indicates impairment of spermatogenic efficiency with increasing obstructive interval. *Fertil Steril* 2004 Jun;81(6):1595-603.
13. McVicar CM, O'Neill DA, McClure N, et al. Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod* 2005 Oct;20(10): 2795-800.
14. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, et al. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *J Urol* 1998 Jan;159(1):139-41.
15. Shin D, Lipshultz LI, Goldstein M, et al. Herniorrhaphy with polypropylene mesh causing inguinal vassal obstruction: a preventable cause of obstructive azoospermia. *Ann Surg* 2005 Apr;241(4):553-8.
16. 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.
17. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
18. Elder JS, Mostwin JL. Cyst of the ejaculatory duct/urogenital sinus. *J Urol* 1984 Oct;132(4):768-71.
19. Schuhrke TD, Kaplan GW. Prostatic utricle cysts (mullerian duct cysts). *J Urol* 1978 Jun;119(6):765-7.
20. Surya BV, Washecka R, Glasser J, et al. Cysts of the seminal vesicles: diagnosis and management. *Br J Urol* 1988 Nov;62(5):491-3.
21. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000 Jun;15(6):1364-8.
22. Kuligowska E, Baker CE, Oates RD. Male infertility: role of transrectal US in diagnosis and management. *Radiology* 1992 Nov;185(2):353-60.
23. Colpi GM, Casella F, Zanollo A, et al. Functional voiding disturbances of the ampullo-vesicular seminal tract: a cause of male infertility. *Acta Eur Fertil* 1987 May-Jun;18(3):165-79.
24. Hendry WF, Rickards D, Pryor JP, et al. Seminal megavesicles with adult polycystic kidney disease. *Hum Reprod* 1998 Jun;13(6):1567-9.
25. Colpi GM, Negri L, Nappi RE, et al. Is transrectal ultrasonography a reliable diagnostic approach in ejaculatory duct sub-obstruction? *Hum Reprod* 1997 Oct;12(10):2186-91.
26. Meacham RB, Hellerstein DK, Lipshultz LI. Evaluation and treatment of ejaculatory duct obstruction in the infertile male. *Fertil Steril* 1993 Feb;59(2):393-7.
27. Jarow JP. Seminal vesicle aspiration of fertile men. *J Urol* 1996 Sep;156(3):1005-7.
28. Johnsen SG. Testicular biopsy score count—a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones* 1970;1(1):2-25.
29. Silber SJ, Balmaceda J, Borrero C, et al. 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.
30. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000 Dec;15(12):2531-5.

31. Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, et al. Techniques for surgical retrieval of sperm prior to ICSI for azoospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul 19;3:CD002807.
32. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):598-601.
33. Matthews GJ, Schlegel PN, Goldstein M. Patency following microsurgical vasoepididymostomy and vasovasostomy: temporal consideration. *J Urol* 1995 Dec;154(6):2070-3.
34. Mangoli V, Dandekar S, Desai S, et al. The outcome of ART in males with impaired spermatogenesis. *Hum Reprod Sci* 2008 Jul;1(2):73-6.
35. Kim ED, Winkel E, Orejuela F, et al. Pathological epididymal obstruction unrelated to vasectomy: results with microsurgical reconstruction. *J Urol* 1998 Dec;160(6 Pt 1):2078-80.
36. Kolettis PN, Thomas AJ Jr. Vasoepididymostomy for vasectomy reversal: a critical assessment in the era of intracytoplasmic sperm injection. *J Urol* 1997 Aug;158(2):467-70.
37. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994 Mar-Apr;26(2):119-20.
38. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol* 2006 Dec;24(6):604-10.

## BAB VI VARIKOKEL

*Dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, SpU*

### 6.1 Pendahuluan

Varikokel didefinisikan sebagai pelebaran pleksus pampiniformis pada funikulus spermatis.<sup>1</sup> Merupakan kelainan yang cukup sering terjadi dengan tanda-tanda sebagai berikut:<sup>2</sup>

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

### 6.2 Klasifikasi

Berikut ini adalah klasifikasi varikokel yang dapat digunakan pada praktik klinik:<sup>1,3</sup>

- a. Subklinik : tidak dapat dipalpasi atau dilihat saat istirahat atau ketika manuver Valsava, akan tetapi dapat terlihat dengan pemeriksaan khusus (pemeriksaan Doppler)<sup>4</sup>
- b. Grade 1 : dapat dipalpasi ketika dilakukan manuver Valsava
- c. Grade 2 : dapat dipalpasi ketika istirahat, akan tetapi tidak dapat dilihat
- d. Grade 3 : dapat dilihat dan dipalpasi ketika istirahat

### 6.3 Diagnosis

Diagnosis varikokel ditegakkan dari pemeriksaan klinis dan dikonfirmasi oleh pemeriksaan *colour* Doppler.<sup>3</sup> Pada rumah sakit dimana tatalaksana dilakukan dengan skleroterapi antegrad atau retrograd atau embolisasi, diagnosis dikonfirmasi dengan foto X-ray.<sup>2</sup>

### 6.4 Dasar Pertimbangan

- Varikokel merupakan kelainan fisik yang ditemukan pada sekitar 15% pria. Insidens pada pria dengan infertilitas primer sebesar 19-41% dan dengan infertilitas sekunder sebesar 45-81%.<sup>4-6</sup>
- Varikokel bilateral didapatkan pada 87% kasus.<sup>7</sup>
- Insidens nyeri dan ketidaknyamanan yang berkaitan dengan varikokel adalah sebesar 2-10%<sup>8</sup>
- Hubungan pasti antara turunnya fertilitas pria dengan varikokel masih belum jelas, akan tetapi data WHO menyebutkan bahwa varikokel berkaitan berkurangnya volume testis dan menurunnya jumlah sperma total, serta mengganggu fungsi sel Leydig.<sup>9,10</sup>
- Pada pasien varikokel, parameter stres oksidatif meningkat secara signifikan.<sup>11</sup>
- Varikokel pada remaja berhubungan dengan hipotrofi/atrofi pada testis ipsilateral. Hipotrofi/atrofi testis merupakan indikasi varikokelektomi pada remaja. Banyak penelitian memperlihatkan peningkatan pertumbuhan testis ipsilateral dan kontralateral pada remaja yang dilakukan varikokelektomi.<sup>12,13</sup>

Indikator berikut dapat mengidentifikasi pasien dengan prognosis yang lebih baik untuk varikokelektomi:<sup>14</sup>

1. Varikokel grade 2-3
2. Tidak ada atrofi testis
3. Serum FSH normal

4. Motilitas total >60%
5. Total sperma motil  $5 \times 10^6$
6. Tes GnRH stimulasi positif

Gangguan spermatogenesis yang berkaitan dengan varikokel salah satunya adalah sindrom oligoastenoteratospermia (sindrom OAT). Varikokelektomi dapat memperbaiki parameter analisa sperma, khususnya perbaikan dalam volume semen, densitas sperma, motilitas sperma, dan vitalitas sperma.<sup>15,16</sup>

Dari 4 penelitian metaanalisa mengenai efek varikokelektomi terhadap tingkat kehamilan spontan, 2 menunjukkan peningkatan yang signifikan, sementara 2 tidak menunjukkan perbedaan bermakna. Diperlukan lebih banyak *randomized controlled studies*, namun terbatas oleh beberapa penyulit seperti kendala etik dan tingginya angka *dropout*. Berlawanan dengan hal tersebut, varikokelektomi memberikan perbaikan parameter analisa semen yang bermakna.<sup>17,18</sup>

Peranan varikokelektomi untuk penanganan infertilitas masih belum jelas dan perlu mempertimbangkan beberapa faktor, namun varikokelektomi lebih efektif dalam hal biaya dibandingkan *in vitro fertilization* / IVF. Pada pasien IVF, varikokelektomi tetap disarankan untuk meningkatkan jumlah dan kualitas sperma. Berkaitan dengan inseminasi intrauterin, varikokelektomi meningkatkan tingkat kehamilan dan kelahiran hidup.<sup>11</sup>

## 6.5 Penatalaksanaan

Beberapa penatalaksanaan dapat dilakukan pada varikokel (Tabel 9). Bukti-bukti terbaru menunjukkan bahwa varikokelektomi dengan bedah mikro adalah metode yang paling efektif dan morbiditasnya paling sedikit.<sup>2</sup>

**Tabel 9:** Tingkat rekurensi dan komplikasi yang berhubungan dengan penatalaksanaan varikokel<sup>2,19</sup>

Tatalaksana	Rekurensi/persistensi	Tingkat komplikasi
Skleroterapi antegrad	9%	Tingkat komplikasi 0,3-2,2%; atrofi testis; hematoma skrotum; epididimitis; eritema panggul kiri
Skleroterapi retrograde	9,8%	Efek samping dari medium kontras; nyeri panggul; tromboflebitis persisten; perforasi vascular
Embolisasi retrograde	3,8-10%	Nyeri karena tromboflebitis; hematoma perdarahan; infeksi; perforasi vena; hidrokel; komplikasi radiologis (misalnya, reaksi dari medium kontras); migrasi koil; perdarahan retroperitoneal; fibrosis; obstruksi ureter
Operasi terbuka		
Operasi skrotum	-	Atrofi testis; kerusakan arteri dengan risiko devaskularisasi dan gangren testis
Pendekatan inguinal	13,3%	Adanya kemungkinan hilangnya cabang vena testicular
Ligasi tinggi	1,3%	5-10% terjadi hidrokel
Bedah mikro	0,8-4%	Cedera arteri hidrokel pascaoperatif;



		hematom skrotum
Laparoskopi	3-7%	Cedera pada arteri testikular dan pembuluh limfe; cedera saraf, pembuluh darah, dan saluran cerna; emboli paru; peritonitis; perdarahan; nyeri bahu kanan pascaoperatif; pneumo-skrotum; infeksi luka

## 6.6 Kesimpulan

- Informasi terkini mendukung hipotesis bahwa pada beberapa pria, adanya varikokel berkaitan dengan kerusakan testis progresif yang dimulai saat remaja dan dapat menurunkan tingkat fertilitas
- Walaupun penatalaksanaan varikokel pada remaja dapat efektif, terdapat risiko terjadinya *over-treatment*
- Penatalaksanaan varikokel efektif pada pria dengan analisis semen abnormal, varikokel klinis dan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk mengkonfirmasi apakah penatalaksanaan varikokel dapat bermanfaat pada pasangan infertil dengan kondisi tersebut.

## 6.7 Rekomendasi

	GR
Penatalaksanaan varikokel direkomendasikan pada remaja dengan kegagalan progresif pada perkembangan testis yang telah diperiksa dengan pemeriksaan klinis serial <sup>2</sup>	B
Tidak ditemukan bukti yang memperlihatkan keuntungan dari penatalaksanaan varikokel pada pria infertil dengan analisis semen yang normal atau pada pria dengan varikokel subklinis. Pada kondisi ini, penatalaksanaan varikokel tidak direkomendasikan <sup>2,11</sup>	A
Varikokelektomi perlu dipertimbangkan pada pria dewasa dengan varikokel klinis, analisa sperma abnormal, infertil $\geq 2$ tahun dan infertil yang tidak bisa dijelaskan. <sup>2,11</sup>	A

## Daftar Pustaka:

1. Goel B, Pathak K, Khan NA, Abid M. Varicocele: An Overview. *International Journal of Pharmacy & Life Sciences* 2013 Jul;4(7):2840-2844.
2. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
3. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
4. Miyaoka R, Esteves SC. Review Article A Critical Appraisal on the Role of Varicocele in Male Fertility. *Advances in Urology* 2012.
5. Syahar M, Taher A, Rahardjo D. Evaluasi Analisis Semen Pasien Varikokel Sebelum dan Setelah Operasi dengan Teknik Palomo dan Mikro. *Juri 2006 Januari*;13(1).
6. Abdel-Meguid TA, Al-Sayyad A, Tayib A, Farsi HM. Does Varicocele Repair Improve Male Infertility? An Evidence-Based Perspective From a Randomized, Controlled Trial. *European Urology* 2011;59: 455-461.

7. Shamsa A. Laparoscopic Varicocelectomy dalam Advanced Laparoscopy (ed). Intech. 2011;9:119-126.
8. Abrol N, Panda A, Kekre NS. Painful Varicoceles: Role of varicocelectomy. Indian J Urol 2014 Oct-Dec;30(4):369-373.
9. Evers JLH, Collins JA. Assessment of Efficacy of Varicocele Repair for Male Subfertility: a Systematic Review. The Lancet 2003 May;361:1849-52.
10. Li F, Yue H, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita, K, Ando M, dkk. Effect of Surgical Repair on Testosterone Production in Infertile Men with Varicocele: A Meta-analysis. International Journal of Urology 2012;19:149–154.
11. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FMP, Agarwal A. The Role of Varicocele Repair in the New Era of Assisted Reproductive Technology. Clinics 2008;63:395-404.
12. Alkaram A, McCullough A. Varicocele and Its Effect on Testosterone: Implications for the Adolescent. Transl Androl Urol 2014;3(4):413-417.
13. Raheem OA. Surgical Management of Adolescent Varicocele: Systematic Review of the World Literature. Urology Annals 2013 Jul-Sept;5(3):133-139.
14. Cocuzza M, Sabanegh E, Agarwal A. Varicocele - A Dilemma for the Urologist Current Concepts. US Genito-Urinary Disease 2007.
15. Mohammed A, Chinegwundoh F. Testicular Varicocele: An Overview. Urol Int 2009;82:373-379.
16. Okeke L, Ikuerowo O, Chiekwe I, Etukakpan B, Shittu O, Olapade-Olaopa O. Is Varicocelectomy Indicated in Subfertile Men with Clinical Varicoceles Who Have Asthenospermia or Teratospermia and Normal Sperm Density? Int J Urol 2007 Aug;14(8):729-32.
17. Woo SC, Soo WK. Current Issues in Varicocele Management: a Review. World J Mens Health 2013 Apr;31(1):12-20.
18. Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G, Jarvi K, Salonia A, dkk. Varicocele and Male Factor Infertility Treatment: A New Meta-analysis and Review of the Role of Varicocele Repair. European Urology 2011 Oct;60(4):796-808.
19. Shiraishi K, Oka S, Ito H, Matsuyama H. Comparison of the Results and Complications of Retroperitoneal, Microsurgical Subinguinal, and High Inguinal Approaches in the Treatment of Varicoceles. J Androl 2012 Nov/Dec;33:1387–1393.

## BAB VII HIPOGONADISM

*Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU*

### 7.1 Pendahuluan

Hipogonadism 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.<sup>1</sup>

Tanda dan gejala dari hipogonadism sebelum dan sesudah pubertas dapat dilihat pada Tabel 10.

**Tabel 10:** Tanda dan gejala dari hipogonadism yang timbul sebelum dan sesudah pubertas<sup>2</sup>

Organ/fungsi yang dipengaruhi	Sebelum pubertas komplit	Sesudah pubertas komplit
Laring	Tidak ada perubahan suara	Tidak ada perubahan suara
Rambut	<i>Horizontal pubic hairline</i> <i>Straight frontal hairline</i> Tidak tumbuhnya jenggot	Tidak adanya rambut tubuh sekunder
Kulit	Tidak adanya produksi sebum Akne yang sedikit Pucat Kulit keriput	Berkurangnya produksi sebum Akne yang sedikit Pucat Kulit keriput
Tulang	Eunuchoid tall stature 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>maldescended testes</i> Volume kecil	Berkurangnya volume testis
Spermatogenesis	Tidak terjadi	Berkurang
Libido dan potensi	Tidak berkembang	Hilang

Etiologi dan patogenesis dari hipogonadism laki-laki dapat dibagi menjadi 3 kategori:<sup>1</sup>

- a. Hipogonadism primer (hipergonadotropik) karena kegagalan testicular  
Kelainan ini ditandai dengan kadar testosteron rendah, gangguan spermatogenesis, dan peningkatan gonadotropin. Gambaran klinis penting pada hipogonadisme primer antara lain pada sindroma Klinefelter dan tumor testis. Terdapat 0,2% sindroma Klinefelter dalam populasi pria dengan kromosom 47,XXY pada 90% kasus. Tumor testis adalah tumor paling banyak pada pria muda setelah pubertas.

- Faktor resiko antara lain kanker sel germinal kontralateral, maldesensus testis, disgenesis gonadal, infertilitas, atrofi testis dan kanker sel germinal familial.<sup>1</sup>
- Hipogonadism sekunder (hipogonadotropik) yang disebabkan karena tidak cukupnya *gonadotrophin-releasing hormone* (GnRH) dan/atau sekresi gonadotropin (FSH, LH).
  - Insensitivitas androgen (*end-organ resistance*)

Kondisi-kondisi yang sering terjadi pada ketiga kategori ini dapat dilihat pada Tabel 11.

**Tabel 11:** Kelainan dengan hipogonadism laki-laki<sup>1</sup>

<p>Hipogonadism primer (hipergonadotropik) (kegagalan testikular)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Anorchia</i></li> <li>- <i>Maldescended testes</i></li> <li>- Sindrom Klinefelter</li> <li>- Mikrodelesi kromosom Y</li> <li>- Kelainan kromosom numerik dan struktural</li> <li>- Trauma, torsio testis, orkitis</li> <li>- Iatrogenik (operasi, obat, iradiasi, obat sitostatik)</li> <li>- Faktor eksogen (toksin, panas)</li> <li>- Penyakit sistemik (sirosis hati, gagal ginjal)</li> <li>- Tumor testis</li> <li>- Varikokel</li> <li>- Idiopatik</li> </ul>
<p>Hipogonadism sekunder (hipogonadotropik) (kegagalan testicular sekunder)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kongenital:</li> <li>Hipogonadism hipogonadotropik idiopatik <ul style="list-style-type: none"> <li>• normosmik</li> <li>• ipo-anosmik (sindrom Kallmann)</li> </ul> </li> <li>- Didapat</li> <li>Tumor pada region berikut: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>dyencephalon</i> (kraniofaringioma, meningioma)</li> <li>• hipotalamus atau hipofisis</li> </ul> </li> <li>- <i>Empty sella syndrome</i></li> <li>- penyakit granulomatosa</li> <li>- fraktur basal tulang tengkorak</li> <li>- Lesi iskemik atau hemoragik pada area hipotalamus</li> <li>- Hiperprolaktinemia</li> <li>- Obat/steroid anabolik, radioterapi</li> </ul>
<p>Resistensi target organ terhadap androgen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Feminisasi testikular</li> <li>- Sindrom Reifenstein</li> </ul>

## 7.2 Hipogonadism hipogonadotropik Idiopatik: etiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan terapeutik

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.<sup>3</sup> 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.<sup>3,4</sup>

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.<sup>1</sup>

Kegagalan regulasi hormonal dapat ditentukan dengan mudah.<sup>5</sup> Defisiensi endokrin dapat mengakibatkan rendahnya spermatogenesis dan rendahnya sekresi testosteron karena rendahnya sekresi LH dan FSH. Setelah mengeksklusi bentuk sekunder (obat, hormon, tumor), pilihan terapi tergantung dari tujuan terapi apakah untuk mencapai tingkat androgen yang normal atau mencapai fertilitas.<sup>1</sup>

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 *human chorionic gonadotrophin* (hCG) yang dikombinasikan dengan FSH rekombinan. Pada kasus langka 'fertile eunuchs' yang memiliki produksi FSH yang cukup tapi tanpa produksi LH yang cukup, penatalaksanaan dengan hCG saja sudah cukup untuk menstimulasi produksi sperma dan mencapai tingkat testosteron yang normal.<sup>6</sup>

Jika kelainan hipogonadism hipogonadotropik berasal dari hipotalamus, terapi alternatif dari pemberian hCG adalah terapi dengan GnRH pulsatil.<sup>7</sup> Pada pasien dengan hipogonadism yang terjadi sebelum pubertas dan belum diterapi dengan gonadotropin atau GnRH, terapi 1-2 tahun diperlukan untuk mencapai produksi sperma yang optimal. Ketika kehamilan sudah terjadi, pasien dapat kembali untuk substitusi testosteron.<sup>1</sup>

### **7.3 Hipogonadism hipergonadotropik: etiologi, diagnosis, dan penatalaksanaan terapeutik**

Banyak kondisi yang berhubungan dengan hipogonadism hipogonadotropik telah dicantumkan pada Tabel 11. 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.<sup>8,9</sup> Berkurangnya konsentrasi testosteron di darah setelah biopsi testis pada TESE/ICSI telah menimbulkan pertanyaan akan kebutuhan follow-up endokrin jangka panjang pada pasien ini.<sup>10</sup>

Hipogonadism mempengaruhi fungsi reproduksi dan endokrin dari testis yang terjadi setelah terapi analog GnRH atau operasi kastrasi pada kanker prostat.<sup>11</sup>

Diagnosis laboratorium hipogonadism hipergonadotropik didasarkan pada nilai FSH yang tinggi, berkurangnya testosteron serum, dan naiknya tingkat LH.<sup>4</sup> 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 10 pagi. Panduan penatalaksanaan untuk terapi pengganti androgen didasarkan dari tingkat testosteron total. Terdapat

kesepakatan bersama bahwa tingkat testosteron total > 12 nmol/L (350 ng/dL) tidak membutuhkan terapi substitusi. Hal yang sama, berdasarkan data pada laki-laki yang lebih muda, terdapat konsensus bahwa pada pasien dengan tingkat testosteron total serum < 8 nmol/L (230 ng/dL) terapi testostosterone dapat berguna. Jika tingkat testosteron total serum antara 8 dan 12 nmol/L, suplementasi testosteron didasarkan dari adanya keluhan. Pada laki-laki dengan obesitas, kadar testostosterone yang rendah dapat diakibatkan oleh konversi testostosterone dalam estradiol oleh enzim aromatase. Anti estrogen dan aromatase inhibitor dapat meningkatkan LH-FSH serta kualitas sperma pada pasien ini, selain itu diperlukan program penurunan berat badan.<sup>1</sup> pengukuran testostosterone total dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) untuk mengukur testostosterone bebas atau pengukuran testostosterone bebas dengan dialisis ekuilibrium dapat berguna untuk menentukan pilihan.<sup>12</sup> Preparat testostosterone injeksi, oral, atau transdermal sudah tersedia.<sup>4</sup> Preparat terbaik yang akan digunakan adalah preparat yang menjaga tingkat testostosterone serum yang paling mendekati konsentrasi fisiologis.<sup>12-14</sup>

#### 7.4 Manajemen

Terapi testostosterone bertujuan mengembalikan kadar testostosterone ke rentang fisiologis pada laki-laki dengan kadar testostosterone rendah dan defisiensi androgen. Tujuan terapi adalah memperbaiki kualitas hidup, fungsi seksual, kekuatan otot dan densitas mineral tulang. Indikasi pemberian testostosterone antara lain:

- gangguan keterlambatan pubertas (idiopatik, sindroma Kallmann),
- sindroma Klinefelter dengan hipogonadisme,
- disfungsi seksual dan kadar testostosterone rendah,
- densitas tulang rendah pada pasien hipogonadisme,
- pasien dewasa hipogonadisme dengan testostosterone rendah yang tidak respon dengan terapi obesitas atau dengan komorbiditas,
- hipopituitarisme,
- disgenesis testikular dan hipogonadisme,
- DM tipe 2 dengan hipogonadisme,<sup>15</sup>

Kontraindikasi pemberian testostosterone antara lain:

- Kanker prostat,
- Kanker payudara laki-laki,
- Sleep apnea berat,
- Infertilitas pria yang masih menginginkan keturunan,
- Hematocrit >0,54%,
- BPH dengan LUTS berat,
- Gagal jantung Berat (New York Heart Association kelas IV)<sup>15</sup>

Pada pasien dengan hipogonadotropik hipogonadisme kongenital, stimulasi hormonal dapat menginduksi pubertas, mengembalikan fertilitas dan normalisasi mineral tulang. Terapi pengganti testostosterone dapat memperbaiki gejala pada pasien hipogonadisme dewasa, tetapi pengurangan berat badan, modifikasi perilaku dan terapi komorbiditas lebih penting daripada pemberian terapi testostosterone saja.<sup>15</sup>

#### 7.5 Kesimpulan

Pasien simtomatis dengan hipogonadism primer atau sekunder yang tidak ingin mendapatkan keturunan adalah kandidat penerima terapi substitusi testostosterone.

## 7.6 Rekomendasi

	GR
Terapi obat yang efektif tersedia untuk mencapai fertilitas pada laki-laki dengan hipogonadism hipogonadotropik <sup>5</sup>	A
Terapi pengganti testostosterone tidak dianjurkan pada pasien dengan infertilitas pria dan masih berkeinginan untuk memiliki anak karena dapat menekan spermatogenesis (kadar FSH dan LH rendah)	A
Pemeriksaan hematologi, kasdiovaskular, payudara dan prostat sebaiknya dilakukan sebelum pemberian terapi sulih testosteron.	A
Pemeriksaan hematocrit, hemoglobin dan PSA dianjurkan sebelum dan saat pemberian terapi sulih testosteron.	A
Pada pasien hipogonadisme paska operasi kanker prostat lokal yang tidak aktif dapat diberikan terapi sulih testosteron. Terapi hanya diberikan pada pasien resiko rendah terhadap rekurensi kanker prostat (Skor Gleason < 8, patologis pT1-2, PSA preoperatif <10 ng/ml). Terapi sebaiknya dimulai satu tahun paska operasi.	A
Pemeriksaan faktor resiko kardiovaskular sebaiknya diperiksa sebelum memulai terapi sulih testosteron dan perbaikan kardiovaskular sebaiknya dilakukan bila terdapat gangguan	A
Terapi sulih testosteron diberikan hati-hati pada pasien hipogonadisme dengan gangguan jantung, tromboemboli atau gagal jantung kronis. Testosteron dijaga dalam rentang normal dan hematokrit tidak melebihi 0,54.	A
Pengobatan HCG hanya dapat direkomendasikan pada pasien hipogonadotropik hipogonadism yang ingin dilakukan terapi fertilitas secara bersamaan <sup>1</sup>	B

### Daftar Pustaka:

1. Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR et al. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU; 2015.
2. Andrology-Male Reproductive Health and Dysfunction. Nieschlag E, Behre HM (eds). Berlin: Springer Verlag, 1997.
3. Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Nat Rev Endocrinol* 2009 Oct;5(10):569-76.
4. Krausz C, Genetic Aspects of Male Infertility, *European Urological Review*, 2009;3(2):93-96.
5. World Health Organization. WHO manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
6. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. 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.

7. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991 Dec;56(6):1143-50.
8. Andersson AM, Jorgensen N, Frydelund-Larsen L, et al. 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.
9. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004 Jul;364(9430):273-83.
10. Manning M, Junemann KP, Alken P. Decrease in testosterone blood concentrations after testicular sperm extraction for intracytoplasmic sperm injection in azoospermic men. *Lancet* 1998 Jul;352(9121):37.
11. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* 1997 Feb;157(2):439-44.
12. Finkelstein JS. Androgens and bone metabolism. In: Nieschlag E, Behre HM (eds). *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution*. 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1998, pp. 187-207.
13. Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Int J Androl* 2005 Jun;28(3):125-7.
14. Nieschlag E, Wang C, Handelsman DJ, et al. Guidelines for the Use of Androgens in Men. Geneva: WHO, 1992
15. Dohle GR, Arver S, Betocchi C et al. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Male Hypogonadism. EAU; 2015



## BAB VIII KRIPTORKISMUS

*Dr. Gede Wirya Kusuma Duarsa, MKes, SpU; Dr. Basuki B. Purnomo, SpU(K)*

### 8.1 Latar belakang

Kriptorkismus adalah kelainan kongenital paling sering pada laki-laki dan ditemukan pada sekitar 2% bayi laki-laki baru lahir. Pada 3 bulan pertama, penurunan testis spontan terjadi pada 35-43%, namun 22% mengalami rekuren.<sup>1</sup>

Etiologi kriptorkismus adalah multifaktorial; 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 kriptorkismus adalah bagian dari *testicular dysgenesis syndrome* (TDS). TDS meliputi antara lain, kriptorkismus, hipospadia, penurunan fertilitas, peningkatan risiko keganasan, dan disfungsi sel Leydig.<sup>2</sup>

### 8.2 Indisens Kriptorkismus

Pada populasi Kaukasia insidens kriptorkismus tiga kali lebih besar bila dibandingkan dengan populasi Afrika-Amerika. Bahkan pada populasi Kaukasia sendiri terdapat perbedaan yang bermakna, pada populasi Denmark kriptorkismus lebih sering terjadi daripada populasi Finlandia.<sup>3</sup>

Sekitar 20% kasus Undescended Testis (UDT) tidak dapat dipalpasi dan 10% berada pada posisi intraabdominal<sup>4</sup>. Bayi prematur memiliki insidens kriptorkismus yang lebih tinggi dari bayi aterm. Bayi dengan berat badan lahir rendah memiliki insiden 6,8%, bayi premature memiliki insiden 2,6%.<sup>5</sup>

### 8.3 Gangguan dan penurunan testis

Proses turunnya testis terbagi dalam dua fase, yaitu transabdominal dan inguinal. Selama fase transabdominal, perkembangan gubernakulum dan ligamen genito-inguinal memainkan peranan penting. Hormon anti-Mullerian meregulasi fase transabdominal. Induksi pada gubernakulum bergantung pada fungsi gen *Ins13*.<sup>6</sup> Gen ini diekspresikan pada sel Leydig, dan delesi pada gen tersebut menyebabkan kriptorkismus bilateral dengan testis dan ductus genital yang bebas bergerak.<sup>7</sup> 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.<sup>8,9</sup>

### 8.4 Kontrol hormonal dari penurunan testis

Gangguan penurunan testis dapat disebabkan oleh dua faktor hormonal, yaitu hipogonadisme dan tidak sensitifnya androgen (*androgen insensitivity*). Peningkatan insidens gangguan sistem reproduksi pada laki-laki dapat terjadi akibat peningkatan pajanan estrogen selama gestasi.<sup>10</sup> Beberapa pestisida dan bahan kimia sintetik dapat bertindak sebagai modulator hormonal dan sering memiliki aktivitas estrogenic (*xeno-oestrogens*).<sup>11</sup> Sifat estrogenik dan anti-androgenik bahan-bahan kimia tersebut dapat menyebabkan hipospadia, kriptorkismus, penurunan densitas sperma, dan peningkatan insidens tumor testis pada hewan coba.<sup>12</sup>

## 8.5 Efek patofisiologis pada gangguan penurunan testis

### 8.5.1 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.<sup>13</sup> Selama tahun kedua, jumlah sel-sel germinal menurun. Pada 10-45% pasien, kehilangan seluruh sel germinal dapat terjadi. Oleh karena itu penanganan yang segera sangat dianjurkan untuk menjaga terjadinya proses spermatogenesis, khususnya pada kasus bilateral. Terapi pembedahan adalah metode yang paling efektif dan dapat diandalkan untuk membawa testis ke skrotum. Terapi hormonal dengan hCG dahulu banyak digunakan, namun kini telah ditinggalkan karena meningkatnya apoptosis sel germinal setelah terapi.<sup>14</sup>

### 8.5.2 Hubungan dengan fertilitas

Parameter semen (jumlah sperma, motilitas, morfologi, dan sebagainya) sering terganggu pada laki-laki dengan riwayat kriptorkismus.<sup>15</sup> Pembedahan pada tahun pertama atau kedua setelah lahir dapat memberikan efek positif pada fertilitas.<sup>16</sup> Namun, belum terdapat bukti bahwa *orchidopexy* segera memberikan efek protektif. Pada laki-laki dengan riwayat kriptorkismus unilateral, kemampuannya untuk menjadi seorang ayah (paternitas) hampir sama (89,7%) bila dibandingkan dengan laki-laki tanpa kriptorkismus (93,7%).<sup>17</sup>

Pada laki-laki dengan kriptorkismus unilateral, kemampuan untuk menjadi seorang ayah tidak bergantung pada usia saat *orchidopexy*, lokasi testis sebelum operasi, maupun ukuran testis sebelum operasi.<sup>18</sup> Namun, riwayat kriptorkismus unilateral dapat mengakibatkan potensi menurunnya fertilitas, seperti memanjangnya waktu yang dibutuhkan untuk mencapai kehamilan.<sup>17</sup>

Pada laki-laki dengan kriptorkismus bilateral, dapat ditemukan oligospermia pada 31% pasien, dan azospermia pada 42% pasien. Pada kasus kriptorkismus bilateral, angka paternitas hanya 35-53%. Pada kasus kriptorkismus bilateral dengan azospermia, *orchidopexy* pada saat usia dewasa pun dapat menghadirkan spermatozoa di dalam ejakulat.<sup>19</sup>

### 8.5.3 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 kriptorkismus.<sup>20</sup> 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 kriptorkismus akan mendapatkan tumor testis.<sup>20</sup> *Orchidopexy* yang dilakukan sebelum usia pubertas dilaporkan dapat menurunkan risiko terjadinya kanker testis.<sup>21</sup> Namun laporan tersebut dan laporan-laporan sejenis berdasarkan data retrospektif, dan kita tidak dapat menyingkirkan kemungkinan bahwa anak laki-laki yang menjalani *orchidopexy* lebih awal dan yang menjalani *orchidopexy* terlambat mewakili kelompok kasus gangguan penurunan testis dengan patogenetik yang berbeda.<sup>22</sup>

## 8.6 Terapi UDT

### 8.6.1 Terapi hormonal

*Human chorionic gonadotrophin* atau GnRH banyak digunakan di masa lampau untuk mengobati kriptorkismus. Walaupun 15-20% testis berhasil turun selama terapi hormonal, seperlima dari presentase tersebut kembali naik. Selain itu, terapi dengan hCG dapat membahayakan spermatogenesis melalui peningkatan apoptosis pada sel germinal.<sup>14</sup> Oleh karena itu terapi hormonal tidak dianjurkan lagi saat ini.<sup>17</sup>

### 8.6.2 Terapi Bedah

Angka keberhasilan terapi bedah pada kasus UDT adalah 70-90%.<sup>22</sup> 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 mikro.<sup>17</sup>

Usia optimal untuk melakukan *orchidopexy* masih diperdebatkan. Beberapa penelitian menyatakan adanya efek yang menguntungkan bila dilakukan dalam dua tahun awal kehidupan, dalam konteks untuk mempertahankan fertilitas di masa yang akan datang.<sup>23</sup> Namun laporan-laporan tersebut berdasarkan data retrospektif. Di sisi lain, sebuah penelitian acak (*randomized*) yang lebih baru menunjukkan bahwa terapi bedah pada usia 9 bulan menghasilkan pertumbuhan testis parsial (*partial catch-up*) hingga setidaknya usia 4 tahun, bila dibandingkan dengan memulai terapi saat usia 3 tahun. Hal tersebut menunjukkan bahwa terapi bedah yang dilakukan lebih cepat memiliki efek yang menguntungkan pada pertumbuhan testis. Volume testis adalah ukuran tidak langsung dari aktivitas spermatogenik, dan hal tersebut memberikan harapan bahwa *orchidopexy* pada usia dini dapat memperbaiki spermatogenesis.<sup>17</sup>

Biopsi pada saat *orchidopexy* 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 kriptorkismus bilateral, bahkan pada usia dewasa, dapat menghasilkan produksi sperma pada laki-laki yang sebelumnya azospermia.<sup>19</sup>

Komplikasi paling parah yang dapat terjadi setelah *orchidopexy* 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 *orchidopexy* bertahap angka atrofi pasca operasi mencapai 40%.<sup>22</sup>

### 8.7 Kesimpulan

- Penyebab kriptorkismus adalah multifaktorial dan dapat disebabkan oleh faktor genetik dan gangguan endokrin pada awal kehamilan.
- Kriptorkismus sering berhubungan dengan *dysgenesis* testis dan faktor risiko dari infertilitas dan tumor sel germinal.
- Apakah intervensi bedah segera dapat mencegah kehilangan sel germinal masih diperdebatkan, namun penelitian dengan randomisasi menunjukkan bahwa intervensi bedah segera dapat memperbaiki pertumbuhan testis pada anak laki-laki yang mendapat terapi pada usia 9 bulan bila dibandingkan dengan anak laki-laki yang mendapat terapi pada usia 3 tahun.
- Paternitas pada laki-laki dengan kriptorkismus unilateral hampir sama dengan laki-laki tanpa kriptorkismus.
- Kriptorkismus bilateral menurunkan kemungkinan untuk menjadi seorang ayah secara bermakna.

## 8.8 Rekomendasi

	GR
Terapi hormonal pada kriptorkismus harus dihindarkan karena risiko apoptosis sel germinal dan penurunan produksi sperma	B
<i>Orchidopexy</i> segera (usia 6-12 bulan) dapat memberikan efek menguntungkan bagi perkembangan testis saat dewasa	A
Bila UDT dikoreksi saat dewasa, biopsi testis untuk deteksi karsinoma in situ dianjurkan untuk dilakukan saat <i>orchidopexy</i>	B

### Daftar Pustaka:

1. Kolon TF, Herndon CDA, Baker LA, Baskin LS, Baxter CG, Cheng EY, dkk. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. American Urological Association Education and Research, Inc. 2014 Apr;38 p.
2. Kurpisz M, Havryluk A, Nakonechnyj A, Chopyak V, Kamieniczna M. Cryptorchidism and Long-term Consequences. *Reproductive Biology* 2010 Jan;10(1):19-35.
3. Boisen KA, Kaleva M, Main KM, et al. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004 Apr;363(9417):1264-9.
4. Alsaywid BS. Surgical Management of Undescended Testis: A Two-Year Practice Audit. *WebmedCentral Paediatric Surgery* 2013;4(2):WMC004027.
5. Bulemela JC, Ngibarwa EN, Ramaiya K, Bizzari C. Prevalence of Undescended Testis and Its Associated Factors Among Under-fives Seen at Reproductive and Child Health Clinic in Ifakara, Tanzania. *Tanzania Medical Journal* 2013;26(2).
6. Huang Z, Kafstanovskaya EM, Rivas B, Agoulnik A. Mechanisms of INSL3 signaling in male reproductive organs. *Italian journal of anatomy and embryology* 2013. Vol. 118, n. 1 (Suppl.): 32-33.
7. Hughes IA, Acerini LA. Factors controlling testis descent. *European Journal of Endocrinology* 2008. 159 S75–S82.
8. Arrighi S, Bosi G, Groppeti D. An insight into testis and gubernaculum dynamics of INSL3-RXFP2 signalling during testicular descent in the dog. *Reprod Fertil Dev* 2010;22(5):751-60. doi: 10.1071/RD09260.
9. Yuan FP, Li X, Schwabe C, et al. The role of RXFP2 in mediating androgen-induced inguinoscrotal testis descent in LH receptor knockout mice. *Reproduction* 2010. 139 759–769
10. Nation TR, Buraundi S, Balic A, Farmer PJ, Newgreen D, Southwell BR, Hutson JM. The effect of flutamide on expression of androgen and estrogen receptors in the gubernaculum and surrounding structures during testicular descent. *J Pediatr Surg*. 2011 Dec;46(12):2358-62. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.09.026
11. Cederroth CR, Naf S. Diethylstilbestrol Action on Leydig Cell Function and Testicular Descent. *Chimia* 2008. (62-5) 401–405.
12. Svecchinikov A, Stukenberg J, Savchuuk I. Similar causes of various reproductive disorders in early life. *Asian J Androl*. 2014 Jan-Feb; 16(1): 50–59.
13. Mahood IK, Scott HM, Brown R, et al. In utero exposure to di(n-butyl) phthalate and testicular dysgenesis: comparison of fetal and adult end points and their dose sensitivity. *Environ Health Perspect* 2007 Dec;115 Suppl 1:55-61.

14. Chandrima S, Rakshamani T, Durga PM. Male germ cell apoptosis: regulation and biology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010 May 27; 365(1546): 1501–1515
15. Ritzén EM. Undescended testes: a consensus on management. *Eur J Endocrinol* 2008 Dec;159 Suppl 1:S87-90.
16. Moretti E, Cairano GD, Capitani S, Scapigliati G, Baccetti B, Collodel G. Cryptorchidism and Semen Quality: A TEM and Molecular Study. *J Androl* 2007;28:194–199
17. Prabudh G, Rawat JD, Wakhlu A, Kureel SN. Undescended testicle: An update on fertility in cryptorchid men. *Indian J Med Res* 141, February 2015, pp 163-171.
18. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
19. Chung E, Brock B. Cryptorchidism and its impact on male fertility: a state of art review of current literature. *Can Urol Assoc J*. 2011 Jun; 5(3): 210–214.
20. Fatemeh P, Naser A, Mehdi A, Hamid R. Prevalence of intratubular germ cell neoplasia in cryptorchid testes of infertile men. *Iran J Reprod Med*. 2013 Apr; 11(4): 339–342.
21. Banks K, Tuazon E, Berhane K, Koh CJ, De Filippo RE, Chang A, et al. Cryptorchidism and testicular germ cell tumors: comprehensive meta-analysis reveals that association between these conditions diminished over time and is modified by clinical characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013 Feb 18;3:182.
22. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, et al. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007 May 3;356(18):1835.
23. Kokorowski PJ, Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Variations in Timing of Surgery Among Boys Who Underwent Orchidopexy for Cryptorchidism. *Pediatrics* 2010. Sept 126 (3).

## BAB IX INFERTILITAS PRIA IDIOPATIK

*Prof. DR. Dr. Dody M Soebadi, SpB, SpU(K); Dr. Fikri Rizaldi, SpU*

### 9.1 Pendahuluan

Tidak ditemukan bukti infertilitas pria, selain sindrom OAT idiopatik, ditemukan pada 44% pria infertil.<sup>1</sup>

### 9.2 Terapi empiris

Berbagai macam terapi empiris pada infertilitas pria idiopatik telah digunakan, akan tetapi hanya sedikit bukti ilmiah dari terapi empiris.<sup>2</sup> Androgen, hCG/*human menopausal gonadotropin*, bromokriptin,  $\beta$ -blocker, kortikosteroid sistemik, dan suplementasi magnesium tidak efektif dalam tatalaksana sindrom OAT. FSH dan anti estrogen dalam kombinasi dengan testosteron mungkin menguntungkan pada sekelompok pasien. Akan tetapi, evaluasi *multicenter* lebih lanjut untuk agen ini dibutuhkan.<sup>3,4</sup>

### 9.3 Rekomendasi

	GR
Terapi medis infertilitas pria direkomendasikan hanya untuk kasus hipogonadism hipogonadotropik. <sup>1</sup>	A

### Daftar Pustaka:

1. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, et al. The advantages of standardized evaluation of male infertility. *Int J Androl* 2000 Dec;23(6):340-6.
2. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1431-7.
3. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, et al. Effects of high doses of recombinant human folliclestimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):728-31.
4. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, et al. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003 Oct;80(4):914-20.

## BAB X KONTRASEPSI PRIA

*Dr. Indrawarman, SpU*

### 10.1 Latar belakang

‘Kontribusi laki-laki pada kontrasepsi’ adalah istilah yang lebih tepat dibandingkan ‘kontrasepsi pria’, karena pria tidak mengandung. Perkembangan metode kontrasepsi pria sangatlah penting karena hampir 40% wanita memiliki *unmet need* (aktif secara seksual dan tidak menginginkan anak tetapi tidak menggunakan alat kontrasepsi) pada keluarga berencana. Sekitar 80 juta wanita mendapati kehamilan yang tidak diinginkan setiap tahunnya.<sup>1</sup>

Tiga metode kontrasepsi pada pria telah digunakan selama ratusan tahun, seperti kondom, pantang berkala, dan coitus interruptus. Angka kegagalan dari cara-cara tradisional tersebut cukup tinggi (coitus interruptus 19%, pantang berkala 20%, dan kondom 3-14%) bila dibandingkan dengan angka kegagalan metode pada wanita yang lebih modern dan reversibel (0,1-3%).<sup>2</sup>

Untuk meningkatkan partisipasi pria pada program keluarga berencana, kontrasepsi pria sebaiknya dapat diterima, murah, reversibel, dan efektif.<sup>3</sup>

Penelitian yang dilakukan sedang berupaya untuk:<sup>4</sup>

- Mencegah produksi sperma dengan menggunakan formulasi androgen eksogen, progestogen dan GnRH dalam bermacam kombinasi.
- Mengganggu kemampuan sperma untuk matur dan membuahi, dengan menggunakan pendekatan epididimal untuk membuat lingkungan yang tidak disenangi sperma.
- Menghasilkan metode rintangan yang lebih baik, seperti kondom polyurethane yang dapat digunakan oleh orang yang alergi lateks<sup>5</sup>
- Menghasilkan vaksin kontrasepsi anti sperma<sup>6</sup>
- Menghambat interaksi sperma dengan ovum

Pendekatan-pendekatan tersebut masih dalam tahap uji coba. Metode yang sudah hampir dapat diterapkan secara klinis adalah kontrasepsi hormonal pria, yang berdasarkan supresi pada gonadotropin dan menggunakan pengganti testosteron untuk mempertahankan fungsi seksual pria, mineralisasi tulang, dan untuk mencegah *muscle wasting*.<sup>7</sup> Berbagai regimen kontrasepsi telah dikembangkan dan dicoba, termasuk monoterapi testosteron, kombinasi androgen/progestin, testosteron dengan analog GnRH, dan modulator selektif terhadap androgen dan progestin. Dari metode-metode tersebut terdapat perbedaan respons pada ras tertentu pada terapi androgen tunggal, namun kombinasi testosteron dengan progestin memberikan hasil berupa supresi spermatogenesis komplis pada semua ras seperti metode hormonal pada wanita.<sup>8</sup> Uji klinis fase III terhadap preparat depo kombinasi androgen/progestin masih dalam proses.<sup>3</sup>

### 10.2 Vasektomi

Vasektomi adalah metode sterilisasi permanen pada pria yang efektif.<sup>9</sup> Sebelum vasektomi, pasangan harus diberi informasi yang akurat mengenai keuntungan dan risikonya. Survei di Australia menemukan bahwa 9,2% responden merasa menyesal telah divasektomi.<sup>10</sup>

### 10.2.1 Kontraindikasi

Terdapat beberapa motivasi bagi pria untuk memilih vasektomi, tetapi adalah mutlak bahwa keputusan harus dibuat tanpa tekanan atau paksaan. Tidak ada kontraindikasi absolut untuk vasektomi. Indikasi relatif meliputi: belum adanya anak, usia muda (<30 tahun), adanya komorbiditas yang berat, tidak adanya pasangan saat ini, dan nyeri pada skrotum.<sup>3,25</sup>

### 10.2.2 Teknik pembedahan

Berbagai teknik dapat digunakan untuk melakukan vasektomi. Teknik yang paling tidak invasif adalah vasektomi tanpa pisau (VTP)<sup>11</sup> yang memiliki angka komplikasi yang rendah.<sup>12</sup> Teknik oklusi yang paling efektif adalah dengan kauterisasi lumen vas deferens dan teknik *fascial interposition*.<sup>13-15</sup> Sebagian besar teknik vasektomi dapat dilakukan dengan aman dengan anestesi lokal pada pasien rawat jalan.<sup>3</sup>

### 10.2.3 Perawatan pasca operasi

Pasien disarankan untuk tidak bekerja sampai dengan 1 hari setelah operasi dan menghindari untuk berolahraga berat selama satu minggu. Tidak diperlukan konsultasi luka operasi secara rutin. Analisis semen sebaiknya dilakukan pada 3 bulan setelah vasektomi dan sebaiknya pasien sudah ejakulasi sebanyak 20 kali selama periode tersebut dengan memakai kondom.<sup>3, 25</sup>

### 10.2.4 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.<sup>16</sup>

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 scrotal kronis (1-14%), rekanalisasi segera (0,2-5,3%) dan rekanalisasi lambat (0.03–1.2%). Kerusakan tuba epididimis sering terjadi dan berkaitan dengan terjadinya granuloma sperma dan obstruksi epididimis sekunder.<sup>3, 25</sup>

### 10.2.5 Kegagalan vasektomi

Jika teknik oklusi yang efektif diterapkan, risiko rekanalisasi spontan setelah vasektomi hanya terjadi pada kurang dari 1% pasien.<sup>13</sup> Namun sebelum menjalani operasi pasien harus diberitahu bahwa rekanalisasi dapat terjadi meskipun sangat jarang terjadi.<sup>20</sup> 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. Keadaan '*special clearance*' dengan spermatozoa non motil <10.000/mL masih didiskusikan.<sup>19, 25</sup>

### 10.2.6 Konseling

Hal-hal yang perlu diperhatikan saat konseling vasektomi:

- Pasien harus mempertimbangkan bahwa vasektomi adalah sesuatu yang irreversibel
- Meskipun angka komplikasi vasektomi rendah, karena operasinya adalah operasi elektif maka risiko terkecil pun harus dijelaskan, karena mungkin pasien dan pasangannya berharap untuk mengetahuinya sebagai pertimbangan sebelum memberikan persetujuan



- Vasektomi dapat gagal, walaupun jarang
- Pasangan harus dianjurkan untuk melanjutkan kontrasepsi lain yang efektif hingga keadaan bersih (*clearance*) dapat ditegakkan
- Data-data yang ada menunjukkan bahwa vasektomi tidak berhubungan dengan efek samping jangka panjang yang serius<sup>16</sup>
- Vasektomi dengan metode *fascial interposition* dan kauterisasi adalah teknik yang paling efektif<sup>13-15</sup>

### 10.3 Rekanalisasi (*Reversal*) Vasektomi

Angka keberhasilan rekanalisasi vasektomi bervariasi (hingga 90%) bergantung pada rentang waktu antara vasektomi dan re-fertilisasi, tipe vasektomi, tipe rekanalisasi (vaso-vasotomi atau vaso-epididiotomi), dan apakah rekanalisasinya unilateral atau bilateral. Namun belum ada uji acak samar (*randomized control trial*) yang membandingkan antara teknik bedah makro dan mikro. Teknik yang dianjurkan adalah teknik bedah mikro dengan bantuan lensa magnifikasi dan benang yang lebih tipis.<sup>21</sup>

#### 10.3.1 Rentang waktu setelah vasektomi

Vaso-vasotomi 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.<sup>22</sup>

#### 10.3.2 Epididimo-vasostomi

Peluang terjadinya obstruksi epididimis pasca vasektomi meningkat sejalan dengan berjalannya waktu. Jika terjadi obstruksi epididimis sekunder, epididimio-vasostomi perlu dilakukan untuk membalik vasektomi.<sup>3</sup>

#### 10.3.3 Rekanalisasi vasektomi secara bedah mikro vs aspirasi sperma epididimis atau testis dan injeksi sperma intrasitoplasmik (ICSI)

Perhitungan biaya dari setiap tindakan rekanalisasi vasektomi menunjukkan biaya yang relatif lebih murah bila dibandingkan dengan aspirasi sperma/ICSI.<sup>23,24</sup>

### 10.4 Kesimpulan

- Vasektomi merupakan standar baku emas kontribusi pria dalam kontrasepsi.
- Menurut data-data yang telah ada, vasektomi tidak berhubungan dengan efek samping yang serius maupun jangka panjang.
- Kehamilan masih dapat diperoleh setelah rekanalisasi vasektomi yang berhasil.

### 10.5 Rekomendasi

	GR
Vasektomi memenuhi kriteria terbaik sebagai kontribusi pria dalam kontrasepsi, dalam hal keberhasilan, keamanan dan efek samping. Kauterisasi dan interposisi fascial adalah teknik yang paling efektif.	A
Pasien yang menginginkan konsultasi mengenai vasektomi harus diberikan informasi mengenai metode pembedahan, resiko atau kegagalan, irreversibilitas, pentingnya kontrasepsi pasca prosedur sampai tercapai azoospermia dan resiko komplikasi.	A

Rekanalisasi vasktomi melalui bedah mikro adalah metode yang memiliki risiko rendah dan efektif dari segi biaya dalam mengembalikan fertilitas.	B
MESA/PESA/TESE dan ICSI sebaiknya dikerjakan pada kasus kegagalan rekanalisasi vasktomi.	A
Untuk pasangan pasca vasktomi yang ingin hamil, aspirasi sperma dengan ICSI adalah pilihan lini kedua pada kasus vasktomi, yaitu setelah kegagalan vaso-vasotomi	B

### Daftar Pustaka:

1. Reproductive Health Strategy. Reproductive Health Research World Health Organisation, Geneva. Adopted at the 57th World Health Assembly, 2004.
2. Handelsman D, Waites G. Tradional methods. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 122-4.
3. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
4. Griffin D, Ringheim K. Male hormonal contraception. What prospects exist and how acceptable are they? *Plan Parent Chall* 1996;2:20-4.
5. Gallo MF, Grimes DA, Lopez LM, et al. Non-latex versus latex male condoms for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* (2006) Jan 25(1):CD003550.
6. Naz RK. Antisperm immunity for contraception. *J Androl* 2006 Mar-Apr;27(2):153-9.
7. Matthiesson KL, McLachlan RI. Male hormonal contraception: concept proven, product in sight? *Hum Reprod Update* 2006 Jul-Aug;12(4):463-82.
8. Handelsman DJ, Waites GMH. Hormonal male contraception. In: Schill W, Comhaire F, Hargreave T (eds). *Andrology for the Clinician*. Berlin: Springer Verlag, 2006, pp. 520-4.
9. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000 May;73(5):923-36.
10. 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.
11. Li SQ, Goldstein M, Zhu J, et al. The no-scalpel vasectomy. *J Urol* 1991 Feb;145(2):341-4.
12. Nirapathpongorn A, Huber D, Krieger N. No-scalpel vasectomy at the King's birthday vasectomy festival. *Lancet* 1990 Apr;335(8694):894-5.
13. Sokal, D, Irsula, B, Hays M, et al; Investigator Study Group. Vasectomy by ligation and excision, with or without fascial interposition: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2004 Mar;2:6.
14. Barone MA, Irsula B, Chen-Mok M, et al; Investigator Study Group. Effectiveness of vasectomy using cautery. *BMC Urol* 2004 Jul;19:4:10.
15. Sokal DC, Irsula B, Chen-Mok M, et al. A comparison of vas occlusion techniques: cautery more effective than ligation and excision with fascial interposition. *BMC Urol* 2004 Oct;4(1):12.
16. 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.
17. Schwingl PJ, Guess HA. Safety and effectiveness of vasectomy. *Fertil Steril* 2000 May;73(5):923-36.
18. Christiansen CG, Sandlow JI. Testicular pain following vasectomy: a review of postvasectomy pain syndrome. *J Androl* 2003 May-Jun;24(3):293-8.

19. Verhulst APM, Hoekstra JW. Paternity after bilateral vasectomy. *BJU Int* 1999 Feb;83:280-2.
20. Davies AH, Sharp RJ, Cranston D, et al. The long-term outcome following 'special clearance' after vasectomy. *Br J Urol* 1990 Aug;66(2):211-2.
21. Schroeder-Printzen I, Diemer T, Weidner W. Vasovasostomy. *Urol Int* 2003;70(2):101-7.
22. Belker 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.
23. Pavlovich CP, Schlegel PN. Fertility options after vasectomy: a cost-effectiveness analysis. *Fertil Steril* 1997 Jan;67(1):133-41.
24. 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.
25. 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

## BAB XI INFEKSI KELENJAR AKSESORIS PRIA

*DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU*

### 11.1 Pendahuluan

Infeksi traktus urogenital pria merupakan salah satu penyebab infertilitas pria yang dapat disembuhkan.<sup>1-3</sup> WHO memasukan uretritis, prostatitis, orkitis dan epididimitis sebagai infeksi kelenjar aksesorius pria.<sup>1</sup> Akan tetapi data spesifik yang menunjukkan bahwa penyakit tersebut memberikan pengaruh negatif pada kualitas sperma dan fertilitas pria secara umum belum ada.

### 11.2 Diagnosis

#### 11.2.1 Analisa ejakulat

Analisa ejakulat memberikan informasi yang menunjukkan apakah prostat terlibat dalam infeksi kelenjar aksesorius dan memberikan informasi kualitas sperma. Analisa leukosit dapat membedakan CPPS inflamasi atau non inflamasi (NIH IIa atau NIH IIIb).

##### 11.2.1.1 Temuan Mikrobiologi

Setelah eksklusi uretritis dan infeksi buli, terdapatnya sejumlah sel darah putih positif peroksidase  $\geq 10^6$  cfu/mL per mililiter ejakulat menandakan proses inflamasi. Pada kasus ini, kultur sebaiknya dilakukan untuk patogen yang biasa terdapat pada traktus urinarius, khususnya bakteri gram negatif. Konsentrasi patogen traktus urinarius  $\geq 10^3$  cfu/mL mengindikasikan bakteriospermi yang signifikan. Berbagai mikroorganisme dapat ditemukan pada traktus genitalia pria pada pasien infertilitas, dengan lebih dari satu strain bakteri pada sebagian besar kasus. Waktu pengambilan sampel dapat mempengaruhi hasil positif kultur mikro organisme pada semen.<sup>4</sup> Pemeriksaan yang ideal untuk *C. trachomatis* yang terdapat dalam semen belum ditetapkan.<sup>5</sup> Berbeda dengan temuan serologis pada wanita, pemeriksaan antibodi untuk *C. trachomatis* di plasma seminal tidak indikatif bila tidak ada metode yang spesifik digunakan.<sup>5</sup>

*U. urealyticum* bersifat patogenik bila berada dalam konsentrasi tinggi  $> 10^3$  cfu/mL ejakulat. Tidak lebih dari 10% sampel yang diteliti untuk ureaplasma melebihi konsentrasi ini.<sup>6</sup> Koloni normal dari urethra menghambat klarifikasi infeksi urogenital melalui sampel ejakulasi.<sup>7</sup>

##### 11.2.1.2 Sel Darah Putih

Makna klinis peningkatan leukosit pada ejakulat masih menjadi perdebatan.<sup>8</sup> Infeksi hanya diindikasikan oleh peningkatan leukosit (khususnya polimorfonuklear) dan produknya (contohnya elastase leukosit) yang disekresikan ke dalam cairan seminal. Sebagian besar leukosit adalah netrofil granulosit seperti pada reaksi peroksidase.<sup>9</sup> Walaupun leukositospermi merupakan tanda adanya proses inflamasi, hal ini tidak berhubungan secara erat dengan infeksi bakteri ataupun virus.

Mengacu pada klasifikasi WHO, leukositospermi didefinisikan sebagai  $> 10^6$  leukosit /mL. Hanya dua studi yang menunjukkan perubahan leukosit pada ejakulat pada pasien prostatitis.<sup>9,10</sup> Kedua studi menemukan leukosit lebih banyak pada pria dengan prostatitis dibandingkan dengan mereka yang tanpa inflamasi. (CPPS, tipe NIH IIIb).

### 11.2.1.3 Kualitas Sperma

Pengaruh prostatitis kronis pada densitas, motilitas dan morfologi sperma masih menjadi perdebatan.<sup>3</sup> Semua pemeriksaan memberikan hasil yang kontradiktif dan belum dapat memastikan prostatitis kronis memiliki peran dalam perubahan parameter semen.<sup>11-13</sup>

### 11.2.1.4 Perubahan Seminal Plasma

Seminal plasma elastase merupakan indikator biokimia dari aktivitas limfosit polimorfonuklear di ejakulat, dengan anggapan nilai minimal sekitar 600ng/mL.<sup>3,14,15</sup> Berbagai sitokin terlibat dalam inflamasi dan dapat mempengaruhi fungsi sperma. Beberapa studi meneliti hubungan antara konsentrasi interleukin, fungsi leukosit dan sperma, tapi tidak ditemukan adanya hubungan.<sup>16,17</sup> Prostat merupakan sumber dari interleukin 6 pada seminal plasma. Sitokin, khususnya IL-6 memainkan peran penting dalam inflamasi kelenjar aksesori.<sup>18</sup> Akan tetapi peningkatan kadar sitokin tidak tergantung dengan jumlah leukosit dalam EPS.<sup>19</sup>

### 11.2.1.5 Disfungsi sekresi kelenjar

Infeksi kelenjar seksual dapat mengganggu fungsi sekresinya. Penurunan jumlah asam sitrat, fosfat, fruktosa, zink dan aktivitas *α-glutamyl-transferase* merupakan indikator gangguan fungsi sekresi prostat.<sup>3</sup> Penurunan kadar fruktosa mendindikasikan gangguan fungsi vesikular.<sup>6,22</sup>

### 11.2.1.6 Reactive oxygen species (ROS)

ROS dapat meningkat pada infeksi urogenital kronis yang berhubungan dengan peningkatan jumlah leukosit.<sup>23</sup> Akan tetapi, kepentingan keberadaannya masih belum jelas.<sup>3</sup>

## 11.2.2 Terapi

Target terapi prostatitis kronis adalah mengatasi gejala.<sup>24,25</sup> Terapi untuk gangguan komposisi semen pada adneksitis pria ditujukan pada:

- a. Mengurangi atau menghilangkan mikro organisme dalam sekret prostat atau semen
- b. Normalisasi proses inflamasi (leukosit) dan parameter sekretori
- c. Peningkatan parameter sperma untuk mengatasi gangguan infertilitas<sup>26</sup>

Pengobatan termasuk antibiotik, anti radang, prosedur bedah, normalisasi aliran urin, terapi fisik dan perubahan perilaku seksual secara umum. Hanya antibiotik pada CBP (NIH II) terbukti mengurangi gejala, menghilangkan mikro organisme dan menurunkan parameter inflamasi humoral dan selular pada sekret urogenital. Peranan penghambat  $\alpha$  untuk mengatasi gejala masih kontroversial. Walaupun antibiotik dapat meningkatkan kualitas sperma namun belum ada bukti yang menunjukkan pengobatan prostatitis kronis meningkatkan kemungkinan terjadinya konsepsi.<sup>3,26,27</sup>

## 11.3 Epididimitis

Peradangan pada epididimis menyebabkan pembengkakan dan nyeri yang unilaterale biasanya bersifat akut. Diantara pria berusia <35 tahun yang aktif secara seksual, epididimitis paling sering disebabkan oleh *C.trachomatis* atau *N.gonorrhoeae*.<sup>28,29</sup> Epididimitis yang ditularkan secara seksual biasanya disertai dengan uretritis. Epididimitis yang tidak ditularkan secara seksual berhubungan dengan UTI dan terjadi lebih sering pada pria >35 tahun, mereka yang baru-baru ini mengalami prosedur bedah traktus urinarius dan mereka

yang memiliki kelainan anatomis.<sup>30</sup> Pada kasus epididymitis perlu dipertimbangkan adanya epididymitis TB.

### 11.3.1 Diagnosis

#### 11.3.1.1 Analisa ejakulat

Kriteria analisa ejakulat menurut WHO, termasuk analisa leukosit, dapat mengindikasikan aktivitas inflamasi kronis. Pada banyak kasus, didapatkan penurunan sementara jumlah dan motilitas sperma<sup>28,31,32</sup>. Kultur mani dapat membantu mengidentifikasi mikroorganisme patogen. Stenosis duktus Epididimis, penurunan jumlah sperma dan azoospermia adalah hal yang paling penting dalam penanganan infeksi epididimis bilateral.<sup>30</sup>

### 11.3.2 Penatalaksanaan

Pengobatan antibiotik boleh diberikan sebelum hasil kultur tersedia. Pengobatan epididimitis akan memberikan hasil pada:

1. Kesembuhan infeksi mikrobiologis
2. Perbaikan pada tanda dan gejala
3. Pencegahan kerusakan potensial testis
4. Pencegahan penularan
5. Penurunan komplikasi potensial (infertilitas atau nyeri kronik)

Pasien dengan epididimitis yang diketahui atau dicurigai disebabkan oleh *N.gonorrhoeae* atau *C.trachomatis* harus diberitahukan untuk merujuk pasangan seksualnya untuk evaluasi dan penanganan lebih lanjut.<sup>33</sup>

## 11.4 Kesimpulan dan Rekomendasi

### 11.4.1 Kesimpulan

	LE
Uretritis dan prostatitis tidak berhubungan dengan infertilitas pria	3
Terapi antibiotik hanya menghilangkan mikro organisme. Tidak ada efek positif pada proses inflamasi, dan tidak dapat mengembalikan gangguan fungsi dan disfungsi anatomis	2a
Meskipun antibiotik untuk MAGI dapat meningkatkan kualitas sperma tetapi tidak akan meningkatkan probabilitas pembuahan	2a

### 11.4.2 Rekomendasi

	GR
Pasien dengan epididimitis yang diketahui atau diduga akibat <i>N.gonorrhoeae</i> atau <i>C.trachomatis</i> harus diberitahu untuk merujuk pasangan seksual mereka untuk evaluasi dan penanganan lebih lanjut	B

**Daftar Pustaka:**

1. World Health Organization. *WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
2. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl* 1993 Feb;16(1):1-13.
3. Weidner W, et al. Relevance of male accessory gland infection for subsequent fertility with special focus on prostatitis. *Hum Reprod Update* 1999 Sep-Oct;5(5):421-32.
4. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, et al. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 1996 Jun;11(6):1227-31.
5. Taylor-Robinson D. Evaluation and comparison of tests to diagnose Chlamydia trachomatis genital infections. *Hum Reprod* 1997 Nov;12(11 Suppl):113-20.
6. Weidner W, et al. Ureaplasma infections of the male urogenital tract, in particular prostatitis, and semen quality. *Urol Int* 1985;40(1):5-9.
7. Taylor-Robinson D. Infections due to species of Mycoplasma and Ureaplasma: an update. *Clin Infect Dis* 1996 Oct;23(4):671-684; quiz 683-4.
8. Aitken RJ, Baker HW. Seminal leukocytes: passengers, terrorists or good samaritans? *Hum Reprod* 1995 Jul;10(7):1736-9.
9. Trum JW, Mol BW, Pannekoek Y, et al. Value of detecting leukocytospermia in the diagnosis of genital tract infection in subfertile men. *Fertil Steril* 1998 Aug;70(2):315-9.
10. Krieger JN. New sexually transmitted diseases treatment guidelines. *J Urol* 1995 Jul;154(1):209-13.
11. Weidner W, et al. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991 May-Jun;26(3):173-83.
12. Christiansen E, Tollefsrud A, Purvis K. Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology* 1991 Dec;38(6):545-9.
13. Giamarellou H, Tympanidis K, Bitos NA, et al. Infertility and chronic prostatitis. *Andrologia* 1984 Sep-Oct;16(5):417-22.
14. Leib Z, Bartoov B, Eltes F, et al. Reduced semen quality caused by chronic abacterial prostatitis: an enigma or reality? *Fertil Steril* 1994 Jun;61(6):1109-16.
15. Wolff H, Bezold G, Zebhauser M, et al. Impact of clinically silent inflammation on male genital tract organs as reflected by biochemical markers in semen. *J Androl* 1991 Sep-Oct;12(5):331-4.
16. Wolff H. The biologic significance of white blood cells in semen. *Fertil Steril* 1995 Jun;63(6):1143-57.
17. Dousset B, Hussenet F, Daudin M, et al. Seminal cytokine concentrations (IL-1beta, IL-2, IL-6, sR IL-2, sR IL-6), semen parameters and blood hormonal status in male infertility. *Hum Reprod* 1997 Jul;12(7):1476-9.
18. Huleihel M, Lunenfeld E, Levy A, et al. Distinct expression levels of cytokines and soluble cytokine receptors in seminal plasma of fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1996 Jul;66(1):135-9.
19. Shimonovitz S, Barak V, Zacut D, et al. High concentration of soluble interleukin-2 receptors in ejaculate with low sperm motility. *Hum Reprod* 1994 Apr;9(4):653-5.
20. Zalata A, Hafez T, van Hoecke MJ, et al. Evaluation of beta-endorphin and interleukin-6 in seminal plasma of patients with certain andrological diseases. *Hum Reprod* 1995 Dec;10(12):3161-5.

21. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, et al. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998 Nov;52(5):744-9.
22. Comhaire F, Verschraegen G, Vermeulen L. Diagnosis of accessory gland infection and its possible role in male infertility. *Int J Androl* 1980 Feb;3(1):32-45.
23. Depuydt CE, Bosmans E, Zalata A, et al. The relation between reactive oxygen species and cytokines in andrological patients with or without male accessory gland infection. *J Androl* 1996 Nov-Dec;17(6):699-707.
24. Schaeffer AJ. Clinical practice. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006 Oct 19;355(16):1690-8.
25. Wagenlehner FM, Diemer T, Naber KG, et al. Chronic bacterial prostatitis (NIH type II): diagnosis, therapy and influence on the fertility status. *Andrologia* 2008 Apr;40(2):100-4.
26. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19 Suppl 3:S119-25.
27. Comhaire FH, Rowe PJ, Farley TM. The effect of doxycycline in infertile couples with male accessory gland infection: a double blind prospective study. *Int J Androl* 1986 Apr;9(2):91-8.
28. Berger RE. Epididymitis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF et al. (eds). *Sexually Transmitted Diseases*. New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-62.
29. Berger RE, Alexander RE, Harnisch JP, et al. Etiology, manifestations and therapy of acute epididymitis: prospective study of 50 cases. *J Urol* 1979;121(6):750-4.
30. Weidner W, Schiefer HG, Garbe C. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111-17.
31. [No authors listed.] Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases: National guideline for the management of epididymo-orchitis. *Sex Transm Infect* 1999 Aug;75(Suppl 1): S51-3.
32. Weidner W, Krause W. Orchitis. In: Knobil E, Neill JD (eds). *Encyclopedia of Reproduction*. Vol. 3. San Diego: Academic Press, 1999, pp. 92-5.
33. Robinson AJ, Grant JB, Spencer RC, et al. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990 Dec;66(6):642-5.



## **BAB XII**

### **KEGANASAN SEL GERMINAL DAN MIKROKALSIFIKASI TESTIKULAR**

*DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU*

#### **12.1 Keganasan sel germinal dan infertilitas pria**

*Testicular germ cell tumour* (TGCT) merupakan keganasan tersering pada pria kaukasian berusia 15-40 tahun dan mempengaruhi sekitar 1% pria subfertil. Resiko terkena TGCT ini bervariasi antara kelompok etnik dan negara. Insidensi TGCT tertinggi terdapat pada etnik kaukasia dan bervariasi 10/100.000 sampai 2/100.000. Umumnya, seminoma dan non seminoma selalu didahului oleh CIS dan CIS yang tidak ditangani akan berkembang menjadi kanker yang invasif.<sup>1,2</sup>

Bukti yang paling meyakinkan untuk penurunan kesehatan reproduksi pria adalah peningkatan kanker testis pada negara barat.<sup>3</sup> Pada hampir semua negara yang memiliki sistem pendataan kanker yang baik, insidensi kanker testis meningkat.<sup>4</sup> Kriptorkismus dan / atau hipospadia merupakan yang paling sering ditemukan diantara pasien kanker testis. Pria dengan *dysgenic* testis memiliki risiko yang lebih tinggi untuk memiliki kanker testis pada usia dewasanya. Kanker ini berasal dari *pre-malignancy* gonosit atau sel CIS.<sup>6</sup> *Testicular Microlithiasis* (TM), terlihat pada USG dapat berhubungan dengan tumor sel germinal dan CIS testis.

#### **12.2 Kanker Sel Germinal Testis dan Fungsi Reproduksi**

Pria dengan TGCT memiliki kualitas semen yang menurun walaupun belum terdiagnosis kanker.<sup>6</sup> Orkidektomi menundakan resiko azospermia pada pria ini, dengan sperma yang ditemukan pada ejakulat sebelum tumor yang melekat pada testis dihilangkan. Kriopreservasi semen sebelum orkidektomi sebaiknya dipertimbangkan. Penanganan TGCT dapat berdampak gangguan kualitas semen.<sup>7</sup>

Pasien dengan TGCT mengalami disfungsi sel leydig, bahkan pada testis yang kontralateral.<sup>8</sup> Resiko hipogonadism mungkin dapat meningkat pada pasien yang dalam pengobatan TGCT. Pengukuran kadar testosteron, SHBG, LH dan estradiol sebelum pengobatan, dapat membantu untuk mencegah hipogonadism pasca terapi. Pria yang pernah memiliki TGCT dan memiliki kadar androgen yang normal rendah sebaiknya di follow up jangka panjang karena mereka beresiko mengalami hipogonadism akibat penurunan produksi testosteron terkait usia.<sup>9</sup>

Resiko hipogonadism paling jelas pada pasien TGCT yang telah mendapatkan pengobatan  $\geq 3$  siklus kemoterapi dan pada pasien yang telah mendapat iradiasi nodus limfe retroperitoneal. Akan tetapi, resiko yang paling jelas terdapat 6-12 bulan setelah pengobatan. Ini menunjukkan beberapa peningkatan fungsi sel leydig dan ini mengapa masuk akal untuk mengharapkan memulai penggantian androgen sampai pasien menuntukan tanda defisiensi testosteron walau pada 2 tahun follow up.<sup>11</sup> Walau resiko libido rendah dan disfungsi ereksi meningkat pada pasien TGCT.<sup>11</sup>

#### **12.3 Testicular Microlithiasis (TM)**

Mikrokalsifikasi didalam parenkim testis dapat ditemukan pada 0,6-9% pria yang dirujuk untuk USG testis.<sup>12-14</sup> Walaupun insidensi mikrokalsifikasi pada populasi umum sebenarnya tidak diketahui, ini mungkin jarang. Temuan mikrolitiasis testis dari hasil USG

pada pasien TGCT, kriptokidisme, disgenesis testis, infertilitas, torsio dan atrofi testis, sindrom klinifelter, hipogonad, pria pseudohemaprodit, varikokel, kista epididimis, *pulmonary microlithiasis* dan limfoma non-hodgkin merupakan hal yang umum. Insidensi dilaporkan lebih tinggi pada alat USG yang memiliki frekuensi lebih tinggi<sup>16</sup>.

Hubungan antara TM dengan infertilitas masih belum jelas akan tetapi berhubungan dengan disgenesis testis dengan sel yang sudah mati masuk dan menyumbat tubulus seminiferus dan kegagalan sel sertoli untuk menfagosit debris sehingga terjadilah kalsifikasi. TM ditemukan pada testis yang beresiko berkembang menjadi keganasan. Insidensi yang dilaporkan bahwa pada pria dengan TGCT memiliki insidensi TM sebesar 6-46%, maka dari itu TM harus dipertimbangkan sebagai lesi pra-kanker.<sup>18-20</sup> Biopsi testis pria dengan TM menunjukkan prevalensi CIS lebih tinggi, khususnya pada pria yang memiliki mikrolithiasis bilateral.<sup>21</sup> TM paling sering ditemukan pada pria dengan kondisi testis jinak dan mikrokalsifikasi itu sendiri tidak bersifat ganas. Pemeriksaan lebih lanjut mengenai hubungan TM dan CIS membutuhkan biopsi testis pada skala yang besar pada pria tanpa tanda TGCT. Kelompok pria yang beresiko tinggi termasuk pria dengan infertilitas dan TM bilateral, atrofi testis, *undescendend testes* dan mereka yang memiliki riwayat TGCT dan mikrolithiasis testis kontralateral.<sup>21</sup>

#### 12.4 Rekomendasi

	GR
Penting untuk mendorong dan menjelaskan pasien dengan TM mengenai pemeriksaan sendiri, diharapkan ini dapat mendorong deteksi dini TGCT	B
Biopsi testis sebaiknya ditawarkan kepada pria dengan TM yang termasuk dalam kelompok resiko tinggi : infertil, dan mikrolithiasis testis bilateral, atrofi testis, <i>undescendend testes</i> dan pria yang memiliki riwayat TGCT dan mikrolithiasis testis kontralateral <sup>22</sup>	B
Apabila ditemukan pemeriksaan fisik atau USG yang meragukan pada pasien dengan TM dan lesi terkait, biopsi testis melalui pembedahan atau orkidektomi bila ditemukan tanda-tanda keganasan	B
Biopsi testis, follow up USG, penggunaan marker tumor biokimia secara rutin atau CT scan abdomen atau pelvis tidak dibenarkan dilakukan pada pria dengan TM tanpa faktor resiko terkait (infertilitas, kriptokidisme, kanker testis dan atrofi testis) <sup>16</sup>	B
Pria dengan TGCT memiliki resiko yang meningkat untuk terjadinya hipogonad dan disfungsi seksual dan sebaiknya di follow up. <sup>11,12</sup>	B

#### Daftar Pustaka:

1. Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: frequency and relationship to invasive germ cell tumours in infertile men. *Histopathology* 1978 May;2(3):157-70.
2. von der Maase H, Rorth M, Walbom-Jorgensen S, et al. Carcinoma in situ of contralateral testis in patients with testicular germ cell cancer: study of 27 cases in 500 patients. *Br Med J* 1986 Nov;293(6559):1398-401.
3. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000 Sep 30;321(7264):789-92.
4. Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review. *J Urol* 2003 Jul;170(1):5-11.

5. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the undescended testis. *Semin Urol* 1988 May;6(2):110-9.
6. Petersen PM, Skakkebaek NE, Vistisen K, et al. Semen quality and reproductive hormones before orchiectomy in men with testicular cancer. *J Clin Oncol* 1999 Mar;17(3):941-7.
7. Eberhard J, Stahl O, Giwercman Y, et al. Impact of therapy and androgen receptor polymorphism on sperm concentration in men treated for testicular germ cell cancer: a longitudinal study. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1418-25.
8. Willemse PH, Sleijfer DT, Sluiter WJ, et al. Altered Leydig cell function in patients with testicular cancer: evidence for bilateral testicular defect. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983 Apr;102(4):616-24.
9. Nord C, Bjoro T, Ellingsen D, et al. Gonadal hormones in long-term survivors 10 years after treatment for unilateral testicular cancer. *Eur Urol* 2003 Sep;44(3):322-8.
10. Eberhard J, Stahl O, Cwikiel M, et al. Risk factors for post-treatment hypogonadism in testicular cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2008 Apr;158(4):561-70.
11. Eberhard J, Stahl O, Cohn-Cedermark G, et al. Sexual function in men treated for testicular cancer. *J Sex Med* 2009 Jul;6(7):1979-89.
12. Parra BL, Venable DD, Gonzalez E, et al. Testicular microlithiasis as a predictor of intratubular germ cell neoplasia. *Urology* 1996 Nov;48(5):797-9.
13. Peterson AC, Bauman JM, Light DE, et al. The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old. *J Urol* 2001 Dec;166(6):2061-4.
14. von Eckardstein S, Tsakmakidis G, Kamischke A, et al. Sonographic testicular microlithiasis as an indicator of premalignant conditions in normal and infertile men. *J Androl* 2001 Sep-Oct;22(5):818-24.
15. Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, et al. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population. *Br J Radiol* 2000 May;73(869):494-7.
16. Pierik FH, Dohle GR, van Muiswinkel JM, et al. Is routine scrotal ultrasound advantageous in infertile men? *J Urol* 1999 Nov;162(5):1618-20.
17. Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, et al. Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor. *Urology* 2001 Jun;57(6):1133-7.
18. Miller FN, Sidhu PS. Does testicular microlithiasis matter? A review. *Clin Radiol* 2002 Oct;57(10):883-90.
19. Giwercman A, Muller J, Skakkebaek NE. Prevalence of carcinoma in situ and other histopathological abnormalities in testes from 399 men who died suddenly and unexpectedly. *J Urol* 1991 Jan;145(1):77-80.
20. de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men. *J Urol* 2004 Jan;171(1):158-60.
21. van Casteren NJ, Looijenga LH, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int J Androl* 2009 Aug;32:279-87.

## BAB XIII GANGGUAN EJAKULASI

*Dr. Syah Mirsya Warli, SpU*

Gangguan ejakulasi jarang terjadi, tapi sangat penting karena dapat menyebabkan infertilitas pada pria.<sup>1</sup>

### 13.1 Klasifikasi dan etiologi

#### 13.1.1 Anejakulasi

Anejakulasi merupakan ketiadaan total dari ejakulasi *antegrade* ataupun *retrograde*, dan disebabkan oleh kegagalan emisi semen dari vesikula seminalis, prostat dan saluran ejakulat ke dalam uretra.<sup>2</sup> Anejakulasi sejati biasanya dikaitkan dengan sensasi orgasme normal dan berhubungan dengan gangguan sistem saraf pusat, perifer atau obat-obatan.<sup>3</sup>

#### 13.1.2 Anorgasmia

Anorgasmia adalah ketidakmampuan mencapai orgasme dan dapat menimbulkan anejakulasi. Anorgasmia sering merupakan kondisi primer dan umumnya disebabkan faktor psikologis.<sup>4</sup>

#### 13.1.3 Ejakulasi Tertunda

Pada ejakulasi tertunda, diperlukan stimulasi abnormal pada penis yang ereksi untuk mencapai orgasme dengan ejakulasi.<sup>2</sup> Ejakulasi tertunda dapat dianggap sebagai bentuk ringan dari anorgasmia. Keadaan ini dapat disebabkan oleh faktor psikologis, organik (misalnya lesi parsial sumsum tulang belakang, kerusakan saraf penis iatrogenik), atau farmakologis (misalnya SSRI, antihipertensi, antipsikotik).<sup>4,5</sup>

#### 13.2.4 Ejakulasi Retrograd

Ejakulasi retrograd adalah ketiadaan total, atau kadang-kadang parsial dari ejakulasi antegrade sebagai akibat dari semen yang berbalik arah melalui leher kandung kemih menuju kandung kemih. Sensasi orgasme bisa normal atau berkurang.<sup>1</sup>

Penyebab ejakulasi retrograd dapat dibagi menjadi neurogenik, farmakologis, uretra, atau inkompetensi leher kandung kemih (Tabel 16).<sup>1</sup>

**Tabel 16:** Etiologi anejakulasi dan ejakulasi retrograd<sup>1</sup>

Neurogenik	Farmakologi
Cedera tulang belakang	Antihipertensi
Lesi kauda equina	$\alpha$ 1-adrenoseptor antagonis
Multiple sklerosis	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 $\beta$ -hidroksilase bawaan	Prostatektomi

### 13.2.5 Ejakulasi Astenik

Ejakulasi astenik memiliki karakteristik perubahan fase pendorong, dengan fase emisi normal.<sup>5</sup> Sensasi orgasme berkurang dan biasanya kontraksi ritmik yang terkait dengan ejakulasi menghilang. Ejakulasi Astenik biasanya tidak mengubah kualitas semen.<sup>1</sup>

### 13.2.6 Ejakulasi prematur

Disfungsi seksual pria yang ditandai dengan ejakulasi yang selalu atau hampir selalu muncul sebelum atau sekitar 1 menit setelah penetrasi vagina dan/atau ketidakmampuan untuk menunda pada semua atau hampir semua penetrasi vagina tanpa ada penyebab personal seperti tekanan, frustrasi, gangguan, dan atau menghindari hubungan intim.<sup>1</sup>

## 13.3 Diagnosis

Manajemen diagnostik mencakup prosedur berikut yang telah direkomendasikan.

### 13.3.1 Riwayat Klinis

Pasien harus diperiksa dengan teliti untuk diabetes, neuropati, trauma, infeksi urogenital, riwayat operasi sebelumnya, dan pengobatan yang sedang dilakukan. Perhatian khusus harus diberikan pada karakteristik berkemih dan ejakulasi (adanya emisi ejakulasi nokturnal, kemampuan ejakulasi dalam situasi tertentu, gangguan primer atau didapat), serta dengan aspek psikoseksual (pendidikan, hubungan afektif, riwayat trauma psikologis, riwayat terapi psikologis sebelumnya).<sup>1</sup>

### 13.3.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan alat kelamin dan colok dubur harus dilakukan, termasuk evaluasi prostat, refleks bulbo-kavernosus dan tonus sfingter anal. Tes neurologis minimal meliputi:<sup>1</sup>

- sensitivitas skrotum, testis, dan perineum;
- refleks kremaster dan kulit perut;
- refleks kaki osteotendineus dan plantar.

### 13.3.3 Urinalisis Pasca Ejakulasi

Urin pasca ejakulasi dapat digunakan untuk menentukan apakah ada ejakulasi retrograd total atau parsial.<sup>1</sup>

### 13.3.4 Pemeriksaan Mikrobiologi

Urin awal, urin porsi tengah, EPS dan / atau urin setelah pijat prostat, dikultur untuk mengetahui adanya infeksi prostat. Apabila leukosit meningkat dalam semen, kultur semen juga disarankan.<sup>6</sup>

### 13.3.5 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang dapat berupa:<sup>1</sup>

- Tes neurofisiologis (bulbocavernous evoked response dan dorsal nerve somatosensory evoked potential);
- Tes untuk neuropati otonom;
- Evaluasi psikoseksual;
- Video-sistometri;
- Sistoskopi;

- Transrectal ultrasonography (TRUS);
- Uroflowmetri;
- Stimulasi getar pada penis.

### 13.4 Pengobatan

Infertilitas yang disebabkan oleh gangguan ejakulasi jarang diobati berdasarkan penyebab dasarnya. Pengobatan biasanya dengan pengambilan spermatozoa untuk digunakan dalam *Assisted Reproduction Techniques* (ARTs). Aspek-aspek berikut harus dipertimbangkan ketika memilih pengobatan:<sup>1</sup>

- Usia pasien dan pasangannya;
- Masalah psikologis pasien dan pasangannya;
- Keinginan dan kesediaan pasangan terhadap prosedur infertilitas yang berbeda;
- Penyakit yang berhubungan;
- Konseling psikoseksual.

### 13.5 Terapi Etiologi

Jika memungkinkan, setiap pengobatan farmakologis yang mengganggu ejakulasi harus dihentikan. Tamsulosin dapat diberikan selama pengobatan antidepresan.<sup>7</sup> Pengobatan harus diberikan untuk infeksi urogenital (yakni dalam kasus-kasus nyeri ejakulasi).<sup>6</sup> *Selective serotonin re-uptake inhibitors* (SSRIs) harus diberikan untuk ejakulasi prematur yang tampaknya terkait dengan tingkat serotonin.<sup>8</sup> Psikoterapi biasanya tidak terlalu efektif.<sup>1</sup>

### 13.6 Pengobatan Simtomatik

#### 13.6.1 Ejakulasi prematur

Hal ini dapat diobati dengan anestesi topikal untuk meningkatkan waktu laten ejakulasi intravaginal, *off-label* penggunaan SSRI (misalnya Dapoxetine), atau terapi perilaku dan / atau psikoterapi.<sup>1</sup>

#### 13.6.2 Ejakulasi Retrograd

Apabila tidak ada cedera tulang belakang, kelainan anatomi uretra, atau obat farmakologis, terapi obat harus digunakan untuk menginduksi ejakulasi antegrade (Tabel 17). Atau, pasien dapat didorong untuk ejakulasi ketika kandung kemihnya penuh untuk meningkatkan penutupan leher kandung kemih.<sup>9</sup>

**Tabel 17:** Terapi obat untuk ejakulasi retrograd<sup>1</sup>

Efedrin sulfat, 10-15 mg empat kali sehari <sup>10</sup>
Midodrin, 5 mg tiga kali sehari <sup>11</sup>
Bromfeniramin maleat, 8 mg dua kali sehari <sup>12</sup>
Imipramin, 25-75 mg tiga kali sehari <sup>13</sup>
Desipramin, 50 mg setiap hari kedua <sup>14</sup>

Sperma yang dikumpulkan dari urin pasca-orgasme untuk digunakan dalam ART, disarankan jika:<sup>1</sup>

- Terapi obat tidak efektif atau tidak dapat ditoleransi sebagai akibat dari efek samping;
- Pasien memiliki cedera tulang belakang;
- Terapi obat perangsang ejakulasi retrograd tidak dapat terganggu.

Pada kasus dengan terapi medikamentosa yang tidak adekuat, teknik pengambilan sperma melalui testicular (TESE atau PESA) atau epididimal (MESA) dapat digunakan.<sup>1</sup>

### 13.6.3 Anejakulasi

Terapi pengobatan untuk anejakulasi yang disebabkan oleh limfadenektomi dan neuropati atau terapi psikoseksual pada pria anorgasmik, tidak efektif. Pada kasus ini, dan pada pria yang memiliki cedera tulang belakang, vibro-stimulasi (yaitu penerapan vibrator ke penis) adalah terapi lini pertama.<sup>1</sup> Pada kasus anejakulasi, vibro-stimulasi membangkitkan refleks ejakulasi, yang memerlukan segmen lubosakral vertebra yang intak. Jika kualitas semen tidak bagus, atau pasien mengalami ejakulasi retrograd, pasangan dapat melakukan program IVF. Jika terapi vibro-stimulasi gagal, elektro-ejakulasi adalah terapi pilihan.<sup>15</sup> Ketika elektro-ejakulasi gagal atau tidak dapat dilakukan, sperma dapat diambil dari duktus seminalis dengan aspirasi dari vas deferens atau *washout* duktus seminalis.<sup>16,17</sup> Ketika sperma tidak dapat diambil, obstruksi epididimis atau kegagalan testis harus dicurigai. TESE kemudian dapat digunakan.<sup>6,18</sup> Anejakulasi setelah operasi baik untuk kanker testis atau eksisi mesorektal total, dapat dicegah dengan menggunakan limfadenektomi monolateral atau preservasi saraf autonom.<sup>18</sup>

### 13.7 Kesimpulan

Gangguan ejakulasi dapat diobati dengan menggunakan berbagai obat dan stimulasi fisik, dengan tingkat efektivitas yang tinggi.

### 13.8 Rekomendasi

	GR
Pengobatan etiologi untuk gangguan ejakulasi harus ditawarkan sebelum pengumpulan sperma dan ART dilakukan.	B
Ejakulasi dini dapat diobati baik dengan menggunakan krim anestesi topikal atau SSRI <sup>16</sup>	A
Pada pria dengan cedera tulang belakang, vibro-stimulasi dan elektro-ejakulasi adalah metode yang efektif untuk pengambilan sperma.	B

### Daftar Pustaka:

1. European Association of Urology (EAU). Guidelines on male infertility. EAU;2015.
2. Buvat J. Glossaire. [Disruptions in ejaculation] In: Buvat J, Jouannet P (eds). [Ejaculation and its Disruptions.] Lyon-Villeurbanne: SIMEP, 1984, p. 9. [Book in French]
3. 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. 205-221.
4. Pryor JP. Erectile and ejaculatory problems in infertility. In: Hargreave TB (ed). Male Infertility. Berlin: Springer-Verlag, 1997, pp. 319-36.
5. Rudkin L, Taylor MJ, Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. Cochrane Database Syst Rev. 2004 18;(4):CD003382.
6. Perimenis P, Gyftopoulos K, Ravazoula P, et al. Excessive verumontanum hyperplasia causing infertility. Urol Int 2001;67(2):184-5.

7. 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.
8. Schill WB. Pregnancy after brompheniramine treatment of a diabetic with incomplete emission failure. *Arch Androl* 1990;25(1):101-4.
9. Hotchkiss RS, Pinto AB, Kleegman S. Artificial insemination with semen recovered from the bladder. *Fertil Steril* 1954 Jan-Feb;6(1):37-42.
10. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2359-67.
11. Jankowicz E, Drozdowski W, Pogumirski J. [Idiopathic autonomic neuropathy (pandysautonomia)]. *Neurol Neurochir Pol* 2001 Mar-Apr;35(3):439-52. [Article in Polish]
12. Maurer CA, Z'Graggen K, Renzulli P, et al. Total mesorectal excision preserves male genital function compared with conventional rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2001 Nov;88(11):1501-5.
13. Silber SJ, Van Steirteghem AC, Liu J, et al. High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicle biopsy. *Hum Reprod* 1995 Jan;10(1):148-52.
14. Devroey P, Nagy P, Tournaye H, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa in obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1996 May;11(5):1015-8.
15. Amer M, Haggag SE, Moustafa T, et al. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):3030-4.
16. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006 Jun;21(6):1551-4.
17. Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod* 1999 Jan;14(1):131-5.
18. 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.



## **BAB XIV KRIOPRESERVASI SEMEN**

*DR. Dr. Bambang S. Noegroho, SpB, SpU; Dr. Ricky Adriansjah, SpU*

### **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:

- Sebelum berpotensi sterilisasi kemoterapi atau radioterapi untuk kanker atau untuk penyakit non-keganasan.<sup>1</sup>
- 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).
- 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).
- Untuk pria dengan paraplegia ketika sperma telah diperoleh oleh elektro-ejakulasi atau diperoleh lewat stimulasi getar pada penis.
- Untuk pria dengan anejakulasi psikogenik, setelah sperma telah diperoleh baik oleh elektro-ejakulasi maupun prosedur pengambilan sperma lain.
- Setelah pengobatan gonadotropin yang menginduksi spermatogenesis pada pria dengan hipogonadisme hipogonadotropin.
- Untuk pria dengan NOA, kemungkinan menemukan sperma menggunakan micro-TESE adalah sekitar 50%; kriopreservasi dapat digunakan untuk pengumpulan sperma terpisah dari TESE, sehingga menghindari pengambilan prosedur sperma berulang.
- Dalam setiap situasi di mana sperma telah diperoleh dengan prosedur pengambilan sperma (misalnya setelah gagal pemulihan vasktomasi, atau dalam beberapa kasus obstruksi epididimis yang tidak dapat dioperasi).

### **14.3 Tindakan Pencegahan dan Teknik**

#### **14.3.1 Pembekuan dan pencairan proses**

Teknik kriopreservasi yang sedang digunakan belum optimal karena masih terjadi kerusakan pada sel selama kriopreservasi dan penyimpanan untuk waktu yang lama. Sebagian besar kerusakan terjadi selama pembekuan dan pencairan. Penyebab utama kerusakan selama pembekuan adalah pembentukan kristal es dan dehidrasi sel yang mengganggu dinding sel dan organel intraseluler. Morfologi sperma, motilitas dan vitalitas, menurun secara signifikan setelah pencairan, dan kriopreservasi meningkatkan kerusakan DNA sperma.<sup>2-5</sup> Kerusakan lebih lanjut dapat disebabkan oleh kontaminasi sampel dengan mikro-organisme dan tingkat radikal superoksida yang tinggi.<sup>6-7</sup> 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.<sup>8-9</sup>
- Metode lambat: sampel secara bertahap didinginkan dalam fase uap selama kurang lebih 40 menit.<sup>10</sup> 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 sedotan 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 sedotan, sangat sulit untuk menemukan sperma setelah pencairan. Sebaliknya, sperma harus dibekukan dalam bentuk pelet atau dalam wadah.<sup>11,12</sup>

#### **14.3.3 Pengujian Untuk Infeksi Dan Mencegah Kontaminasi Silang**

Penyimpanan sperma dalam sedotan digunakan secara luas. Sejumlah besar sedotan disimpan dalam tabung, dan sedotan tersebut diletakkan di dalam kolam nitrogen cair. Kontaminasi mikroba kontaminasi dari kolam nitrogen cair, menghasilkan kontaminasi di seluruh sedotan bagian luar<sup>13</sup>. 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.

#### 14.3.5 Orphan Sampels

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 sampel*, yang pemiliknya tidak dapat lagi dihubungi. Tugas laboratorium dan kepemilikan atas sampel ini dapat menciptakan masalah besar.

#### 14.4 Aspek Biologis

Kriopreservasi menginduksi penurunan kualitas mani. Setelah sampel dicairkan, motilitas<sup>14</sup> dan morfologi sperma memburuk<sup>15,16</sup>, termasuk kerusakan akrosom mitokondria dan ekor sperma.<sup>5</sup> Pembekuan sperma menurunkan motilitas sebesar 31% dan aktivitas mitokondria sebesar 36%, dan menyebabkan gangguan morfologi di 37% dari seluruh sperma.<sup>8</sup> 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.<sup>11</sup>

#### 14.5 Kesimpulan

- Tujuan kriopreservasi sperma adalah untuk memungkinkan prosedur ART di masa depan.
- Teknik kriopreservasi tidak optimal, dan upaya lebih lanjut diperlukan untuk meningkatkan hasil penyimpanan sperma di masa yang akan datang.

#### 14.7 Rekomendasi

	GR
Kriopreservasi semen harus ditawarkan kepada semua kandidat pasien yang akan menjalani kemoterapi, radiasi atau intervensi bedah yang mungkin mengganggu spermatogenesis atau menyebabkan gangguan ejakulasi.	A
Jika didapatkan indikasi biopsi testis, kriopreservasi sperma sangat dianjurkan.	A
Jika kriopreservasi tidak tersedia secara lokal, pasien harus disarankan tentang kemungkinan untuk mengunjungi, atau merujuk ke unit kriopreservasi terdekat sebelum memulai terapi.	C
Persetujuan untuk kriopreservasi harus mencakup catatan keinginan pemilik sampel jika ia meninggal atau tidak bisa dilacak.	C
Tindakan pencegahan harus dilakukan untuk mencegah penularan virus, penyakit menular seksual atau infeksi lainnya oleh bahan cryostored dari donor ke penerima, dan untuk mencegah kontaminasi dari sampel yang disimpan. Tindakan pencegahan ini meliputi pengujian pasien dan penggunaan rapid test dan karantina sampel sampai hasil tes diketahui. Sampel dari pria hepatitis virus atau HIV-positif harus tidak disimpan dalam wadah yang sama dengan sampel dari pria yang telah diuji dan bebas dari infeksi.	C

**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(4):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.