



KONSENSUS PENANGANAN INFERTILITAS

HIMPUNAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI DAN FERTILITAS INDONESIA (HIFERI)

PERHIMPUNAN FERTILISASI IN VITRO (PERFITRI)

IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA (IAUI)

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS ANDROLOGI INDONESIA (PERSANDI)

PERKUMPULAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI INDONESIA (POGI)

EDISI 2019

KONSENSUS PENANGANAN INFERTILITAS

EDISI 2019

Dr. dr. Hendy Hendarto, SpOG(K)
Prof. Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG(K), MPH
Prof. Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)
dr. Achmad Kemal Harzif, SpOG(K)

HIMPUNAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI DAN FERTILITAS INDONESIA (HIFERI)
PERKUMPULAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI INDONESIA (POGI)



KONSENSUS PENANGANAN INFERTILITAS

Oleh :

Dr. dr. Hendy Hendarto, SpOG(K)

Prof. Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG(K), MPH

Prof. Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K)

dr. Achmad Kemal Harzif, SpOG(K)

Hak Cipta © 2019

Himpunan Endokrinologi Reproduksi Dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)

Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI)

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Andrologi Indonesia (PERSANDI)

Perkumpulan Obstetri Dan Ginekologi Indonesia (POGI)

Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi dari buku ini dalam bentuk apapun tanpa izin tertulis dari penerbit

Cetakan ke-2 : 2019

Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) – Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI).

Departemen Obstetri dan Ginekologi,

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo

J. Diponegoro No. 71, 10430, Telp: 021-3929720 Fax: 021-3928719

Email : endorep@gmail.com

ISBN : 978-979-16516-7-7

KONTRIBUTOR

Achmad Kemal Harzif, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

Abdurahman Laqif, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Solo

Aucky Hinting, dr, Ph.D, Sp.And
PERSANDI

Budi Santoso, Prof, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

Budi Wiweko, Prof, Dr, dr, SpOG(K),
MPH
PERFITRI

Binarwan Halim, Dr, dr, M.Ked(OG),
SpOG(K)
HIFERI Cabang Medan

Dedy Hendry, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Padang

Darmasyanty, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Makassar

Dwi Haryadi, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Yogyakarta

Eddy Suparman, Prof, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Manado

Fatimah Usman, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Palembang

Hermanus Suhartono, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Papua

Hanom Husni Syam, Dr,dr, SpOG(K),
M.Kes
HIFERI Cabang Bandung

Hardian Sauqi, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Banjarmasin

I. Wayan Arsana Wiyasa, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Malang

Indra G. Mansur, Dr, dr, SpAnd
PERSANDI

Inu Mulyantoro, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Semarang

I Nyoman Rudi Susantha, dr, SpOG(K),
MARS
HIFERI Cabang Bali

Kanadi Sumapraja, Dr, dr, SpOG(K), MSc
HIFERI Jaya

Muhammad Yusuf, dr, SpOG(K), M.Kes.
DMAS
HIFERI Cabang Pekanbaru

Mulyanusa A. Ritonga, dr, SpOG(K),
M.Kes
HIFERI Pusat

Malvin Emeraldi, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

Sri Ratna Dwiningsih, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Surabaya

Nur Rasyid, Dr, dr, SpU(K)
IAUI

Suhartono DS, Prof, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

Pinda Hutajulu, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Pontianak

Sutrisno, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

Ponco Birowo, dr, SpU(K), PhD
IAUI

Silvia W.Lestari, Dr, dr, M.Biomed
PERSANDI

Rajuddin, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Aceh

Wahyuning Ramelan, Prof, Dr, dr, SpAnd
PERSANDI

R. Muharam, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Pusat

EDITOR UTAMA

Dr. dr. Hendy Hendarto, SpOG(K)
Ketua HIFERI

EDITOR PEMBANTU

Prof. Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG(K), MPH
Ketua PERFITRI

dr. Achmad Kemal Harzif, SpOG(K)
Sekretaris Jenderal HIFERI

dr. Deniswari Rahayu
dr. Mardhatillah Fuadi
dr. Ana Mariana
dr. Bara Tracy Lovita
dr. Heidi Dewi Mutia

HIMPUNAN ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI DAN FERTILITAS INDONESIA (HIFERI)
PERHIMPUNAN FERTILISASI IN VITRO INDONESIA (PERFITRI)
IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA (IAUI)
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS ANDROLOGI INDONESIA (PERSANDI)
PERKUMPULAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI INDONESIA (POGI)



KATA PENGANTAR

Salam Sejawat,

Puji dan syukur kami panjatkan ke-hadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) serta Perhimpunan Fertilitas In Vitro Indonesia (PERFITRI) dapat membuat dan menerbitkan Buku Konsensus Penanganan Infertilitas pada tahun 2019.

Buku ini merupakan salah satu wujud dari kegiatan HIFERI, PERFITRI, Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Andrologi Indonesia (PERSANDI). Buku ini berisikan tentang informasi mengenai penanganan infertilitas, baik pada laki-laki maupun perempuan, sehingga diharapkan dapat menjadi pedoman bagi para sejawat dalam menangani kasus infertilitas.

Kami menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penerbitan buku ini, oleh karena itu saran dari semua pihak yang bersifat membangun selalu kami harapkan demi perbaikan penerbitan buku ini selanjutnya.

Akhir kata, kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan serta dalam penerbitan buku ini dari awal sampai akhir. Semoga buku ini dapat memberikan manfaat.

Hormat Kami

Ketua PERFITRI



Budi Wiweko, Prof, Dr, dr, SpOG(K), MPH

Ketua HIFERI



Hendy Hendarto, Dr, dr, SpOG(K)

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.1.1 Definisi.....	1
1.1.2 Prevalensi	2
1.2 Tujuan.....	3
1.2.1 Tujuan Umum	3
1.2.2 Tujuan khusus	3
1.3 Sasaran.....	3
BAB II METODOLOGI	5
2.1 Penilaian – Telaah Kritis Pustaka.....	5
2.2 Peringkat Bukti (Hierarchy of Evidence)	5
2.3 Derajat Rekomendasi	5
BAB III ANAMNESIS PADA INFERTILITAS	7
3.1 Anamnesis pada Perempuan	7
3.2 Anamnesis pada Laki-Laki	8
3.3 Faktor Risiko	9
BAB IV FAKTOR PENYEBAB INFERTILITAS	15
4.1 Faktor perempuan.....	15
4.2 Faktor laki-laki	18
BAB V PEMERIKSAAN INFERTILITAS	25
5.1 Pemeriksaan Fisik Pada Perempuan	25
5.2. Pemeriksaan histeroskopi dan laparoskopi	30
5.3 Pemeriksaan pada laki-laki.....	32
BAB VI TATALAKSANA INFERTILITAS	41
6.1 Tatalaksana pada Gangguan Ovulasi	41
6.2 Tatalaksana Gangguan Tuba	52
6.3 Endometriosis dan Infertilitas.....	53
6.4 Tatalaksana Faktor Uterus.....	59
6.5 Tatalaksana Infertilitas Idiopatik	62
6.6 Tatalaksana pada Faktor Sperma	68
BAB VII FERTILISASIS IN VITRO (FIV) DALAM PENANGANAN INFERTILITAS	79
7.1 Indikasi FIV	79
7.2 Definisi stimulasi ovarium terkendali	79
7.3 Tujuan stimulasi ovarium terkendali pada FIV.....	79

7.4	Jenis-jenis Protokol Stimulasi Ovarium	80
7.5	Berbagai	81
7.6	Metode pemilihan protokol dan menentukan dosis gonadotropin.....	82
7.7	Pemantauan stimulasi ovarium terkendali	84
7.8	Luteal Phase Support.....	85
BAB VIII PENANGANAN KASUS BERDASARKAN KOMPETENSI KLINIS.....		89
8.1	Kondisi sistem rujukan infertilitas di Indonesia.....	89
8.2	Stratifikasi sistem rujukan infertilitas	89
8.3	Klasifikasi kompetensi klinis dalam penanganan infertilitas	92
ALGORITMA PENANGANAN INFERTILITAS.....		95
RINGKASAN EKSEKUTIF		97
DAFTAR REKOMENDASI		99
DAFTAR PUSTAKA.....		106

DAFTAR GAMBAR

Gambar	4.1	Penyebab Infertilitas pada Perempuan	17
Gambar	5.1	Gambaran Halo pada Fragmentasi DNA Sperma	36
Gambar	5.2	Tahapan Pemeriksaan pada Pasangan Infertilitas.....	39
Gambar	6.1	Algoritma Penanganan Infertilitas Akibat Endometriosis.....	58
Gambar	6.2	Penyebab Infertilitas Idiopatik.....	62
Gambar	6.3	Pilihan program kehamilan berdasarkan jumlah sperma motil	76
Gambar	7.1	Algoritma Pemilihan Protokol dan Penentuan Dosis Inisial	83
Gambar	8.1	Strata Penanganan Infertilitas	92
Gambar	9.1	Algoritma Penanganan Infertilitas	95

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Persentase Perempuan yang Mengalami Infertilitas Primer	2
Tabel 3.1	Komponen Anamnesis pada Penanganan Infertilitas Perempuan.....	7
Tabel 3.2	Komponen Anamnesis pada Penanganan Infertilitas Laki-laki	8
Tabel 3.3	Bahan dan Efeknya Terhadap Fertilitas Laki-laki	12
Tabel 3.4	Bahan dan Efeknya Terhadap Fertilitas Perempuan	13
Tabel 4.1	Penyebab Amenorea Primer.....	15
Tabel 4.2	Gangguan Hormonal Genetik yang menyebabkan Infertilitas pada Laki-laki	18
Tabel 4.3	Kelainan Kromosom yang Mengakibatkan Infertilitas pada Laki-laki	20
Tabel 4.4	Daftar Gonadotropin	21
Tabel 4.5	Faktor yang Berhubungan dengan Infertilitas Laki-laki dan Distribusi Persentase pada Pasien	24
Tabel 5.1	Pemeriksaan Fisik pada Perempuan.....	25
Tabel 5.2	Pemeriksaan untuk Melihat Ovulasi dan Cadangan Ovarium	26
Tabel 5.3	Beberapa Metode yang Dapat Digunakan dalam Penilaian Uterus	27
Tabel 5.4	Beberapa Teknik Pemeriksaan Tuba yang Dapat Dilakukan.....	28
Tabel 5.5	Grading Varikokel	33
Tabel 5.6	Nilai Rujukan menurut WHO 2010.....	35
Tabel 6.1	Antibiotik pada Infeksi Menular Seksual	69
Tabel 6.2	Pemberian SERM	71
Tabel 6.3	Pemberian Antioksidan	71
Tabel 6.4	Tingkat Rekurensi dan Komplikasi yang Berhubungan dengan Penatalaksanaan Varikokel	73
Tabel 7.1	Jenis Sediaan dan Posologi Progesteron Vaginal	85
Tabel 8.1	Stratifikasi Sistem Rujukan Infertilitas	91

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infertilitas merupakan kondisi yang umum ditemukan dan dapat disebabkan oleh faktor perempuan, laki-laki, maupun keduanya. Infertilitas dapat juga tidak diketahui penyebabnya yang dikenal dengan istilah infertilitas idiopatik. Masalah infertilitas dapat memberikan dampak besar bagi pasangan suami-istri yang mengalaminya, selain menyebabkan masalah medis, infertilitas juga dapat menyebabkan masalah ekonomi maupun psikologis. Secara garis besar, pasangan yang mengalami infertilitas akan menjalani proses panjang dari evaluasi dan pengobatan, dimana proses ini dapat menjadi beban fisik dan psikologis bagi pasangan infertilitas.

Bertambahnya umur sangat berpengaruh terhadap fertilitas seorang perempuan, namun pada laki-laki, bertambahnya umur belum memberikan pengaruh yang jelas terhadap kesuburan. Penelitian di Perancis melaporkan 65% perempuan berumur 25 tahun akan mengalami kehamilan pada 6 bulan dan secara akumulasi 85% kehamilan akan didapatkan pada akhir tahun pertama pernikahan. Ini berarti jika terdapat 100 pasangan yang mencoba untuk hamil, 40 pasangan tidak akan hamil setelah enam bulan, dan 15 pasangan tetap tidak hamil setelah setahun. Untuk pasangan dengan umur 35 tahun atau lebih peluang kehamilan menjadi 60% pada tahun pertama dan 85% pada tahun kedua. Kurang lebih 15 persen tetap belum mendapatkan kehamilan setelah tahun ke-3 perkawinan.

1.1.1 Definisi

Infertilitas merupakan kegagalan suatu pasangan untuk mendapatkan kehamilan sekurang-kurangnya dalam 12 bulan berhubungan seksual secara teratur tanpa kontrasepsi, atau biasa disebut juga sebagai infertilitas primer. Infertilitas sekunder adalah ketidakmampuan seseorang memiliki anak atau mempertahankan kehamilannya setelah sebelumnya memiliki anak lahir hidup¹. Pada perempuan di atas 35 tahun, evaluasi dan pengobatan dapat dilakukan setelah 6 bulan pernikahan. Infertilitas idiopatik mengacu pada pasangan infertil yang telah menjalani pemeriksaan standar meliputi tes ovulasi, patensi tuba, dan analisis semen dengan hasil normal.²⁻

4

Fekunditas merupakan kemampuan seorang perempuan untuk hamil. Data dari studi yang telah dilakukan pada populasi, kemungkinan seorang perempuan hamil tiap bulannya adalah sekitar 20 sampai 25%.⁵

1.1.2 Prevalensi

Persentase perempuan umur 15-49 tahun yang mengalami infertilitas primer di Asia dapat dilihat pada tabel 1.1 berikut ini:⁶

Tabel 1.1 Persentase perempuan yang mengalami infertilitas primer

Negara	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	Total 25-49	Standar Umur
Bangladesh	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Kamboja	6.8	30.8	24.0	7.3	12.3	5.0	10.2	6.7	-3.5
India	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Indonesia	4.5	21.3	16.8	4.9	8.2	3.3	3.5	6.0	2.5
Kazakhstan	3.1	10.0	6.9	3.0	4.8	1.8	2.6	3.7	1.1
Nepal	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Filipina	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Turkmenistan	3.1	43.7	40.6	3.7	9.2	5.5	3.1	4.5	1.4
Uzbekistan	1.2	9.3	8.1	1.3	2.1	0.8	0.9	1.7	0.8
Vietnam	U	U	U	U	U	U	U	U	U
Rata-rata			19.4			2.9			1.4

U : Data tidak diketahui

Prevalensi infertilitas idiopatik bervariasi antara 22-28 %, studi terbaru menunjukkan di antara pasangan yang berkunjung ke klinik fertilitas, sebesar 21 % perempuan berumur di bawah 35 tahun dan 26% perempuan berumur di atas 35 tahun.⁴

1.2 Tujuan

1.2.1 Tujuan Umum

- a. Menyusun pedoman pelayanan infertilitas tingkat primer sampai tersier

1.2.2 Tujuan khusus

- a. Memberikan rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah kepada para klinisi dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tatalaksana pada infertilitas
- b. Menjadi pedoman dalam penanganan infertilitas di rumah sakit maupun pusat layanan primer.

1.3 Sasaran

Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam penanganan kasus infertilitas termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Pedoman ini juga diharapkan dapat diterapkan di rumah sakit maupun di pusat layanan primer.

BAB II

METODOLOGI

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, *Randomised Controlled Trial* (RCT), tinjauan sistematis, ataupun pedoman berbasis bukti sistematis dilakukan dengan memakai kata kunci “*Infertility*” pada judul artikel pada situs *Cochrane Systematic Database Review*. Penelusuran bukti primer dilakukan dengan mesin pencari *Pubmed*. Pencarian dengan menggunakan kata kunci seperti yang disebutkan di atas dengan batasan publikasi kurun waktu 10 tahun dan publikasi bahasa inggris.

2.1 Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh pakar dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi.

2.2 Peringkat Bukti (*Hierarchy of Evidence*)

Level of Evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Center for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

IA : meta-analisis, uji klinis

IB : uji klinis yang besar dengan validitas yang baik

IC : *all or none*

II : uji klinis tidak terandomisasi

III : studi observasional (kohort, kasus kontrol)

IV : konsensus dan pendapat ahli

2.3 Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi / simpulan dibuat sebagai berikut:

- 1) Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB
- 2) Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level IC atau II
- 3) Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III atau IV

BAB III

ANAMNESIS PADA INFERTILITAS

3.1 Anamnesis pada Perempuan

Komponen standar pada pemeriksaan infertilitas meliputi anamnesis termaksud gaya hidup dan riwayat penyakit. Anamnesis pada perempuan yang berkaitan dengan reproduksi harus meliputi riwayat menstruasi, kehamilan, penggunaan kontrasepsi, dan riwayat penyakit ginekologi⁷. Tabel 3.1. menunjukkan anamnesis yang perlu ditanyakan pada perempuan infertil.

Tabel 3.1 Komponen Anamnesis pada Penanganan Infertilitas perempuan

Anamnesis Infertilitas pada Perempuan
Durasi infertilitas, pemeriksaan dan terapi yang pernah dilakukan sebelumnya
Riwayat kehamilan sebelumnya
Pubertas : adrenarache, thelarache, dan menarache
Riwayat menstruasi, meliputi menarache, siklus, lama, dan banyaknya menstruasi
Operasi ginekologi atau abdominal sebelumnya
Riwayat penggunaan kontrasepsi
Frekuensi koitus dan fungsi seksual
Penggunaan obat saat ini dan alergi
Riwayat terjadinya hirsutisim, nyeri abdominal atau pelvis, dispneuria, penyakit tiroid, dan galaktorea
Pekerjaan sekarang dan paparan zat toksin di lingkungan kerja
Penggunaan tembakai, alkohol, dan narkoba
Riwayat olahraga dan jenis olahraga yang sedang atau sering dilakukan saat ini
Riwayat stress, kecemasan, dan depresi
Obat-obatan yang dikonsumsi oleh pasangan laki-laki

3.2 Anamnesis pada Laki-Laki

Anamnesis ditujukan untuk mengidentifikasi faktor risiko dan kebiasaan hidup pasien yang dapat secara bermakna mempengaruhi fertilitas laki-laki. Anamnesis meliputi: 1) riwayat medis dan riwayat operasi sebelumnya, 2) riwayat penggunaan obat-obatan (dengan atau tanpa resep) dan alergi, 3) gaya hidup dan riwayat gangguan sistemik, 4) riwayat penggunaan alat kontrasepsi; dan 5) riwayat infeksi sebelumnya, misalnya penyakit menular seksual dan infeksi saluran nafas. Rangkuman komponen riwayat anamnesis dapat dilihat pada tabel 3.2 di bawah ini.

Tabel 3.2 Komponen anamnesis pada penanganan infertilitas laki-laki ⁸

Riwayat Medis
Kelainan fisik
Penyakit sistemik – diabetes melitus, kanker, infeksi
Kelainan genetik – fibrosis kistik, sindrom Klinefelter
Riwayat Pembedahan
Undesensus testis
Hernia
Trauma testis, torsio testis
Bedah pelvis, retroperitoneal, kandung kemih
Riwayat Fertilitas
Kehamilan sebelumnya – dengan pasangan saat ini atau sebelumnya
Lama infertilitas
Penanganan infertilitas sebelumnya
Riwayat seksual
Gangguan ereksi atau ejakulasi
Frekuensi hubungan seksual
Riwayat pengobatan
Nitrofurantoin, simetidin, sulfasalazin, spironolakton, <i>-alfa blockers</i>, metotreksat, kolkisin, amiodaron, antidepresan, kemoterapi
Riwayat Sosial
Alkohol, rokok, kokain, penggunaan steroid
Riwayat Pekerjaan
Paparan panas, radiasi, pestisida

3.3 Faktor Risiko

3.3.1 Gaya hidup

3.3.1.1 Konsumsi Alkohol

Alkohol dikatakan dapat berdampak pada fungsi sel Leydig dengan mengurangi sintesis testosteron dan menyebabkan kerusakan pada membran basalis. Konsumsi alkohol yang berlebihan dapat menyebabkan gangguan pada fungsi hipotalamus dan hipofisis.⁹

- a. Konsumsi alkohol tiga atau empat gelas sehari pada laki-laki tidak mempunyai efek terhadap fertilitas.¹⁰
- b. Konsumsi alkohol yang berlebihan pada laki-laki dapat menyebabkan penurunan kualitas semen. (Rekomendasi B)¹⁰

3.3.1.2 Merokok

Rokok mengandung zat berbahaya bagi oosit (menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap mitokondria), sperma (menyebabkan tingginya kerusakan morfologi), dan embrio (menyebabkan keguguran).⁹

- a. Kebiasaan merokok pada perempuan dapat menurunkan tingkat fertilitas. (Rekomendasi B)¹⁰
- b. Kebiasaan merokok pada laki-laki dapat mempengaruhi kualitas semen, namun dampaknya terhadap fertilitas belum jelas. Berhenti merokok pada laki-laki dapat meningkatkan kesehatan pada umumnya

3.3.1.3 Konsumsi Kafein

Konsumsi kafein (teh, kopi, minuman bersoda) tidak mempengaruhi masalah infertilitas (Rekomendasi B)¹⁰. Penelitian observasional terhadap konsumsi kafein lebih dari 2-50 mg/hari dibandingkan dengan 0-2 mg/hari sebagai kebiasaan dan selama minggu-minggu kunjungan awal untuk penanganan infertilitas yang kemudian melakukan Fertilisasi In Vitro atau FIV menunjukkan bahwa kebiasaan ini menjadi faktor resiko yang kuat terhadap kegagalan mendapatkan kelahiran hidup¹⁰.

3.3.1.4 Berat badan

Status gizi seseorang diukur dengan nilai indeks massa tubuh (IMT), yang erat kaitannya dengan kadar lemak di dalam tubuh. Seseorang dengan kadar lemak berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan hormon reproduksi.

- a. Perempuan yang memiliki (IMT) lebih dari 29, cenderung memerlukan waktu yang lebih lama untuk mendapatkan kehamilan. (Rekomendasi B) ¹⁰
- b. Tindakan menurunkan berat badan pada perempuan yang memiliki IMT > 29 dan mengalami anovulasi akan meningkatkan peluang untuk hamil. (Rekomendasi B) ¹⁰
- c. Laki-laki yang memiliki IMT > 29 akan mengalami gangguan fertilitas (Rekomendasi C) ¹⁰
- d. Upaya meningkatkan berat badan pada perempuan yang memiliki IMT < 19 serta mengalami gangguan haid akan meningkatkan kesempatan terjadinya pembuahan. (Rekomendasi B) ¹⁰

3.3.1.5 Olahraga

Salah satu cara untuk mendapatkan hidup sehat adalah dengan berolahraga. Namun segala sesuatu yang berlebihan akan memberikan dampak buruk bagi tubuh, termasuk berolahraga. Berolahraga secara berlebihan dapat menyebabkan dampak buruk, salah satunya adalah dapat menyebabkan infertilitas.

- a. Olahraga ringan-sedang dapat meningkatkan fertilitas karena akan meningkatkan aliran darah dan status anti oksidan
- b. Olahraga berat dapat menurunkan fertilitas
 - o Olahraga > 5 jam/minggu, contoh: bersepeda untuk laki-laki
 - o Olahraga > 3-5 jam/minggu, contoh: aerobik untuk perempuan

3.3.1.6 Stress

Stress akan mempengaruhi hormonal, termasuk hormon reproduksi. Ketidakseimbangan regulasi hormon reproduksi menimbulkan gangguan infertilitas.

- a. Perasaan cemas, rasa bersalah, dan depresi yang berlebihan dapat berhubungan dengan infertilitas, namun belum didapatkan hasil penelitian yang adekuat
- b. Teknik relaksasi dapat mengurangi stress dan potensi terjadinya infertilitas
- c. Berdasarkan studi yang dilakukan, perempuan yang gagal hamil akan mengalami kenaikan tekanan darah dan denyut nadi, karena stress dapat menyebabkan penyempitan aliran darah ke organ-organ panggul.

3.3.2 Obat-Obatan

Konsumsi obat-obatan tertentu dalam jangka panjang dapat menyebabkan gangguan infertilitas. Berikut beberapa obat-obatan terkait dengan infertilitas.

- a. Spironolakton akan merusak produksi testosteron dan sperma
- b. Sulfasalazin dapat mempengaruhi perkembangan sperma normal (dapat digantikan dengan mesalamin)
- c. Kolkisin dan allopurinol dapat mengakibatkan penurunan sperma untuk membuahi oosit
- d. Antibiotik tetrasiklin, gentamisin, neomisin, eritromisin dan nitrofurantoin pada dosis yang tinggi berdampak negatif pada pergerakan dan jumlah sperma.
- e. Simetidin terkadang menyebabkan impotensi dan sperma yang abnormal
- f. Siklosporin juga dapat menurunkan fertilitas laki-laki

3.3.3 Obat-obat Herbal

Penelitian yang dilakukan di California menemukan bahwa konsumsi obat-obatan herbal dalam jumlah minimal seperti ginkgo biloba, dicurigai menghambat fertilisasi, mengubah materi genetik sperma, dan mengurangi viabilitas sperma.

3.3.4. Pekerjaan

Terdapat beberapa pekerjaan yang melibatkan paparan bahan berbahaya bagi kesuburan seorang perempuan maupun laki-laki. Setidaknya terdapat 104.000 bahan fisik dan kimia yang berhubungan dengan pekerjaan yang telah teridentifikasi, namun efeknya terhadap kesuburan, 95% belum dapat diidentifikasi. Bahan yang telah teridentifikasi dapat mempengaruhi kesuburan diantaranya panas, radiasi sinar-X, logam dan pestisida.¹⁰

Tabel 3.3 Bahan dan efeknya terhadap fertilitas laki-laki ¹⁰

Bahan/Agen	Kelompok Pekerja	Efek Terhadap Kesuburan
Fisik		
Kerja paruh waktu/waktu kerja yang lama	Pekerja paruh waktu	Tidak memberikan efek
Panas (meningkatkan suhu pada skrotal)	Tukang Las, Pengendara mobil dan motor	Parameter sperma menjadi tidak normal
X-ray	Radioterapi	Azoospermia, mengurangi jumlah sperma, namun dapat kembali normal
Elektromagnetik	Pekerja tambang	Efek tidak konsisten
Getaran	Penggali, Pekerja mesin	Oligozoospermia, astenozoospermia
Kimia		
Pestisida (Dibromochloropropane)	Petani	Oligozoospermia dan azoospermia, mengurangi tingkat kesuburan
Cadmium, magnesium	Pekerja di pabrik baterai, pelebur, pekerja metal	Mengurangi kesuburan, memberikan efek pada pasangan seksual
Aceton, glycol ether, carbon disulphide	Laboran, pekerja di bidang percetakan, pekerja kimia	Oligospermia, menurunkan fekunditas, parameter sperma menjadi tidak normal
Toluene, styrene	Pabrik percetakan dan plastik	Tidak memberikan efek
Gas anestetik	Dokterk gigi, dokter anastesi	Tidak memberikan efek

Tabel 3.4 Bahan dan efeknya terhadap fertilitas perempuan ¹⁰

Bahan/Agensi	Kelompok Pekerja	Efek Terhadap Kesuburan
Fisik		
Kerja paruh waktu/waktu kerja yang lama	Paramedis	Menurunkan fekunditas, pemanjangan waktu untuk terjadinya kehamilan
Ion dan radiasi	Pekerja pabrik nuklir	Tidak memberikan efek
Visual (Komputer)	Pekerja kantoran	Meningkatkan risiko infertilitas
Kimia		
Pestisida (Dibromochloropropane)	Petani	Waktu kehamilan tidak konsisten
Cadmium, magnesium, obat kemoterapi, antibiotik	Perawat, apoteker	Pemanjangan waktu kehamilan, meningkatnya angka kejadian infertilitas yang dilaporkan secara perorangan
Gas anestetik	Dokter gigi, dokter anastesi, perawat	Menurunkan angka fekunditas

BAB IV
FAKTOR PENYEBAB INFERTILITAS

Penyebab infertilitas secara umum dapat dibagi sebagai berikut:

4.1 Faktor perempuan

Penyebab infertilitas pada perempuan dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu: ¹¹

- a. Gangguan ovulasi: seperti sindrom ovarium polikistik atau SOPK, gangguan pada siklus haid, insufisiensi ovarium primer

Infertilitas yang disebabkan oleh gangguan ovulasi dapat diklasifikasikan berdasarkan siklus haid, yaitu amenore primer atau sekunder. Namun tidak semua pasien infertilitas dengan gangguan ovulasi memiliki gejala klinis amenorea, beberapa diantaranya menunjukkan gejala oligomenorea. Amenorea primer dapat disebabkan oleh kondisi di bawah ini . ⁹

Tabel 4.1 Penyebab Amenorea Primer ⁹

Uterus	Agenesis mullerian (Rokitansky sindrom)
Ovarium	Sindrom Ovarium Polikistik (SOPK) Turner sindrom
Hipotalamus (hipogonadotropin hipogonadism)	Kehilangan berat badan Latihan yang berat (atlet lari) Genetic (Kallman sindrom) Idiopatik
Pubertas terhambat	
Hipofisis	Hiperprolaktinemia Hipopituitarism
Penyebab dari kerusakan hipotalamus/hipofisis (hipogonadism)	Tumor (gliomas, kista dermoid) Trauma kepala
Penyebab Sistemik	Kehilangan berat badan Kelainan endokrin (penyakit tiroid, cushing sindrom)

WHO membagi kelainan ovulasi ini dalam 4 kelas, yaitu¹⁰:

- Kelas 1 : Kegagalan pada hipotalamus hipofisis (hipogonadotropin hipogonadism)
Karakteristik dari kelas ini adalah gonadotropin yang rendah, prolaktin normal, dan rendahnya estradiol. Kelainan ini terjadi sekitar 10% dari seluruh kelainan ovulasi.
- Kelas 2 : Gangguan fungsi ovarium (normogonadotropin-normogonadism)
Karakteristik dari kelas ini adalah kelainan pada gonadotropin namun estradiol normal. Anovulasi kelas 2 terjadi sekitar 85% dari seluruh kasus kelainan ovulasi. Manifestasi klinik kelainan kelompok ini adalah oligomenorea atau amenorea yang banyak terjadi pada kasus SOPK. Delapan puluh sampai sembilan puluh persen pasien SOPK akan mengalami oligomenorea dan 30% akan mengalami amenorea.
- Kelas 3 : Kegagalan ovarium (hipergonadotropin-hipogonadism)
Karakteristik kelainan ini adalah kadar gonadotropin yang tinggi dengan kadar estradiol yang rendah. Terjadi sekitar 4-5% dari seluruh gangguan ovulasi.
- Kelas 4 : Hiperprolaktinemia

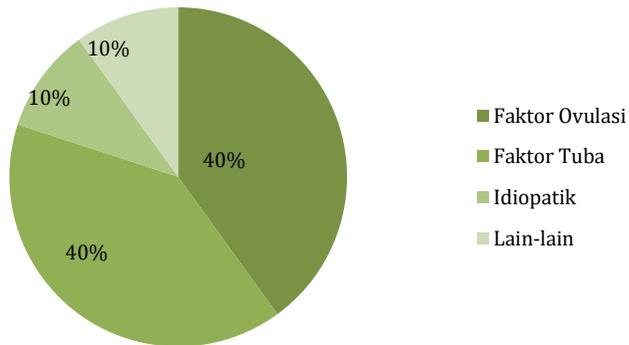
b. Gangguan tuba dan pelvis

Kerusakan tuba dapat disebabkan oleh infeksi (Chlamidia, Gonorrhoea, TBC) maupun endometriosis. Endometriosis merupakan penyakit kronik yang umum dijumpai. Gejala yang sering ditemukan pada pasien dengan endometriosis adalah nyeri panggul, infertilitas dan ditemukan pembesaran pada adneksa. Dari studi yang telah dilakukan, endometriosis terdapat pada 25%-50% perempuan, dan 30% sampai 50% mengalami infertilitas. Hipotesis yang menjelaskan endometriosis dapat menyebabkan infertilitas atau penurunan fekunditas masih belum jelas, namun ada beberapa mekanisme pada endometriosis seperti terjadinya perlekatan dan distorsi anatomi panggul yang dapat mengakibatkan penurunan tingkat kesuburan. Perlekatan pelvis pada endometriosis dapat mengganggu pelepasan oosit dari ovarium serta menghambat penangkapan maupun transportasi oosit¹².

Klasifikasi kerusakan tuba yaitu¹³:

1. Ringan/Grade 1
 - Oklusi tuba proksimal tanpa adanya fibrosis atau oklusi tuba distal tanpa ada distensi.
 - Mukosa tampak baik.
 - Perlekatan ringan (perituba-ovarium)
 2. Sedang/Grade 2
 - Kerusakan tuba berat unilateral
 3. Berat/Grade 3
 - Kerusakan tuba berat bilateral
 - Fibrosis tuba luas
 - Distensi tuba > 1,5 cm
 - Mukosa tampak abnormal
 - Oklusi tuba bilateral
 - Perlekatan berat dan luas
- c. Gangguan uterus, termasuk mioma submukosum, polip endometrium, leiomioma, sindrom asherman

Distribusi penyebab infertilitas pada perempuan ditunjukkan pada gambar berikut:¹¹



Gambar 4. 1 Penyebab infertilitas pada perempuan¹¹

4.2 Faktor laki-laki

Infertilitas dapat disebabkan oleh faktor laki-laki, faktor perempuan, kombinasi atau tidak terjelaskan^{10, 14-16}. Berdasarkan letaknya, maka penyebab infertilitas pria dapat dibagi menjadi tiga bagian besar, yakni^{17, 18}:

4.2.1 Pra testikuler

Yakni gangguan-gangguan pada sistem reproduksi laki-laki sebelum testis, yang mempengaruhi spermatogenesis, berupa gangguan hormonal, yang dapat bersifat genetik maupun non-genetik.

4.2.1.1 Gangguan hormonal – genetik

Kelainan genetik disebabkan oleh mutasi, delesi atau ekspansi polimorfisme gen-gen spesifik yang berperan pada regulasi hormonal. Kelainan genetik dapat mengakibatkan gangguan hormon, faktor pertumbuhan dan disfungsi reseptor yang mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-gonad¹⁹.

- Pada tingkat hipotalamus, gangguan hormonal genetik berupa gangguan produksi atau sekresi GnRH, berupa sindrom Kallman, kerusakan reseptor GnRH atau sindrom Prader-Willi.
- Pada tingkat hipofisis, gangguan hormonal genetik berupa gangguan fungsi LH dan FSH.
- Pada tingkat gonad, gangguan hormonal genetik berupa gangguan fungsi androgen, baik *congenital adrenal hyperplasia* (CAH), defisiensi 5 alfa reduktase dan sindrom lainnya.

Keseluruhan gangguan hormonal genetik dapat dilihat pada tabel 4.2

Tabel 4.2 Gangguan hormonal genetik yang menyebabkan infertilitas pada laki-laki¹⁷

Disorder	Penyebab	Terapi
Disorders pada sekresi GnRH		
	Mutasi pada gen <i>Kal</i> (Xp22.3) menyebabkan penurunan GnRH	Pengganti FSH dan hCG
Defek reseptor GnRH	Defek pada protein-G terikat GnRH	Pengganti FSH dan hCG
Penurunan sekresi GnRH	Mutasi pada <i>PCI</i> (<i>Convertase-1</i> gene)	Pengganti FSH dan hCG
Sindrom Prader-Willi	Mutasi pada 15q11q13	Pengganti FSH dan hCG
Disorder dari fungsi LH dan FSH	Defek pada struktur LH dan FSH atau defek pada reseptor	Pengganti FSH dan HC jika terdapat defek LH atau FSH

Disorder	Penyebab	Terapi
Disorder pada fungsi androgen		
Hiperplasia adrenal kongenital	Mutasi pada enzim steroidogenik	Pengganti kortikosteroid, mineralokortikosteroid atau androgen
Insensitivitas Androgen (sindrom Reifenstein's, feminisasi testikular, sindrom Lub, sindrom Rosewater's)	Mutasi di reseptor gen androgen	TESE-FIV-ICSI
Sindrom Kennedy's	Ekspansi pada jalur poliglutamini dalam domain transaktivasi AR	

4.2.1.2 Gangguan hormonal – non genetik

Pertumbuhan kelenjar hipofisis merupakan penyebab infertilitas pada laki-laki yang jarang. Pada laki-laki infertil, dengan rendahnya kadar testosteron yang disertai dengan rendahnya kadar LH, perlu diperkirakan suatu adenoma hipofisis dan harus dipastikan dengan MRI. Hiperprolaktinemia juga dapat ditemukan bersamaan dengan adenoma hipofisis. Peningkatan kadar prolaktin mempengaruhi pelepasan GnRH dan dapat menjadi penyebab infertilitas pada laki-laki. Selain itu, pemberian testosteron dari luar (eksogen) juga dapat menekan produksi testosteron endogen, akibat umpan balik negatif pada aksis hormon. Inadekuat testosteron endogen ini mempengaruhi spermatogenesis¹⁷.

4.2.2 Testikuler

Yakni gangguan-gangguan pada testis dan atau sekitarnya, baik yang berakibat langsung pada testis, maupun tidak langsung, seperti :

4.2.2.1 Varikokel

Varikokel ditemukan sebesar 15% pada populasi pria dewasa, dan ditemukan lebih besar lagi yakni sekitar 40% pada pria infertil^{20, 21}. Varikokel merupakan pelebaran vena spermaticus, yang dapat meningkatkan suhu di skrotum sehingga mengganggu spermatogenesis^{22, 23}.

4.2.2.2 Genetik

Kelainan genetik dapat mengganggu spermatogenesis, perkembangan saluran genitalia, menurunkan motilitas sperma dan kapasitas fertilisasi yang mengakibatkan infertilitas pada laki-laki. Kelainan genetik dapat berupa abnormalitas kromosom, delesi sebagian struktur kromosom yang berkaitan dengan regulasi spermatogenesis, atau mutasi gen. Sindrom Klinefelter (47,XXY) merupakan kelainan kromosom yang paling sering terjadi pada laki-laki infertil, yang mengakibatkan azoospermia atau ekstrim oligozoospermia²⁴. Sepuluh persen penderita sindrom Klinefelter merupakan kelainan mosaik dengan fenotip yang lebih ringan²⁵. Selain Sindrom Klinefelter, kelainan kromosom lainnya adalah mikrodelesi kromosom Y. Telah diketahui bahwa pada lengan pendek kromosom Y terdapat faktor determinasi testis yaitu SRY, dan juga *azoospermia factor region* (AZF). Bila ada kandidat gen-gen di AZF (AZFa, AZFb dan AZFc) mengalami delesi, maka spermatogenesis dapat terganggu dan mengakibatkan infertilitas²⁶. Kelainan kromosom lain yang dapat mengakibatkan infertilitas pria, dapat dilihat pada tabel 4.3

Tabel 4.3. Kelainan kromosom yang mengakibatkan infertilitas pada laki-laki

Sindrom	Abnormalias Kariotipe	Fenotip
Sindrom Klinefelter	46,XY/47,XXY mozaik, 47,XXY-49,XXXXY	Laki-laki dengan peningkatan tinggi badan, testis kecil, dan ditribusi rambut seperti perempuan
Disgenesis gonadal campuran	45,X/46,XY mozaik, dengan kemungkinan 46,XY normal	Laki-laki, perempuan, atau ambigu genitalia, testis dan gonad yang beruntun
Sindrom laki-laki XX	46,XX translokasi SRY pada lengan pendek kromosom X	Laki-laki dengan hanya sel sertoli pada biopsi testis
Laki-laki dengan kromosom XYY	47,XYY	Laki-laki dengan kemungkinan peningkatan tinggi badan

4.2.2.3 Kriptorkidismus

Insidens kriptorkidismus yang terdeteksi pada usia 1 tahun adalah sekitar 0.8%. Kriptorkidismus berlokasi di luar skrotum dan memiliki sedikit tubulus seminiferus dan spermatogonia, serta membran basalis yang tebal, sehingga mengganggu spermatogenesis. Sekitar 50 – 70% kriptorkidismus unilateral mengalami oligozoospermia parah dan azoospermia, sedangkan kriptorkidismus bilateral hampir 100% mengalami azoospermia.²⁷

4.2.2.4 Gonadotoksin

Dalam kehidupan sehari-hari, kita banyak terpapar zat-zat berbahaya, yang selanjutnya disebut gonadotoksin. Efek dari gonadotoksin ini dapat bersifat reversibel bila paparan gonadotoksin dihentikan sebelum berpengaruh terhadap kualitas sperma. Daftar gonadotoksin dapat dilihat pada tabel berikut.¹⁷

Tabel 4.4 Daftar gonadotoksin¹⁷

Obat-obatan	Simetidin
	Sulfasalazin
	Nitrofurantoin
	Steroid anabolic
	Narkotika
	Kemoterapi
Kimia	Pelarut organik
	Peptisida
Panas	Tukang las dan pekerja keramik
	Penggunaan <i>hot tub</i> berulang atau dalam jangka lama
Radiasi	Radiasi terapeutik
	Pekerja nuklir
Logam berat	Baterai
	Percetakan
Penggunaan marijuana atau tembakau	
Penggunaan Alkohol	

4.2.3 Pasca testikuler

Yakni gangguan-gangguan pada sistem reproduksi laki-laki setelah testis, yang mempengaruhi jalur ejakulasi ataupun fungsi motilitas sperma, misalnya

4.2.3.1 Obstruksi

Obstruksi dapat terjadi di sepanjang saluran reproduksi, mulai dari epididimis, vas deferens dan duktus ejakulatorius. Walaupun tidak mengganggu spermatogenesis, obstruksi menunjukkan gambaran analisis semen yang berbeda. Pada obstruksi duktus ejakulatorius menunjukkan semen dengan volume sedikit, bersifat asam dan fruktosa negatif. Pada obstruksi epididimis menunjukkan semen dengan volume normal, pH normal dan fruktosa positif. Selain dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, diagnosis ditegakkan dengan ultrasonografi transuretra. Bila dari hasil ultrasonografi transuretra tidak ditemukan vesika seminalis, maka mungkin terjadi *congenital bilateral absence of vas deferens* (CBAVD). CBAVD merupakan kasus obstruksi yang paling sering terjadi dan menyerang 1-2% penderita infertil. CBAVD merupakan salah satu fenotip dari cystic fibrosis, yang disebabkan oleh mutasi gen *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR)²⁸.

4.2.3.2 Infertilitas imunologik

Sekitar 8-19% penderita infertil pria memiliki antibodi antisperma, sedangkan pada penderita infertil perempuan, didapatkan sekitar 1 – 21% yang memiliki antibody antisperma^{29, 30}. Faktor risiko pembentukan antibodi antisperma pada pria adalah vasektomi dan epididimitis^{31, 32}. Antibodi antisperma menyebabkan sel sperma beraglutinasi dan menurunkan motilitas sperma, sehingga turut menurunkan potensial fertilitas³³.

4.2.3.3 Gangguan seksual

Disfungsi ereksi (DE) merupakan salah satu gangguan seksual yang paling sering terjadi pada kasus infertilitas³. Ereksi dibutuhkan untuk konsepsi alami, bahkan untuk program IIU dan FIV. DE dapat terjadi secara organik atau psikogenik, yang pada infertilitas sering terjadi secara psikogenik berkaitan dengan usaha untuk menghamili pasangannya, atau sebaliknya. Tingkat keparahan DE dapat ditentukan dengan anamnesis yang terarah atau kuesioner yang tervalidasi, seperti *Index of Erectile Function (IIEF)*.

Selain ereksi, ejakulasi juga penting dibutuhkan untuk terjadinya kehamilan. Ejakulasi terdiri deposisi semen ke uretra pars prostatika (emisi), penutupan leher kandung kemih dan kontraksi periuretra dan otot dasar panggul yang menyebabkan ekspulsi semen keluar dari uretra

(ejakulasi). Gangguan ejakulasi dapat disebabkan oleh faktor neurologi, anatomi dan psikologi. Ejakulasi retrograd disebabkan oleh penutupan leher kandung kemih yang tidak sempurna, umumnya dialami oleh penderita diabetes. Anejakulasi dapat disebabkan oleh eksisi saraf simpatis pada diseksi kanker testis atau pada operasi pelvis, atau lesi di sistem saraf pusat. Beberapa obat juga dilaporkan dapat mengganggu ejakulasi, seperti alfa bloker, antidepresi, antipsikosis dan antihipertensi¹⁷.

Setidaknya sebesar 30-40% dari infertilitas disebabkan oleh faktor laki-laki, sehingga pemeriksaan pada laki-laki penting dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan infertilitas. Fertilitas laki-laki dapat menurun akibat dari³⁴:

- a. Kelainan urogenital kongenital atau didapat
- b. Infeksi saluran urogenital
- c. Suhu skrotum yang meningkat (contohnya akibat dari varikokel)
- d. Kelainan endokrin
- e. Kelainan genetik
- f. Faktor imunologi

Di Inggris, jumlah sperma yang rendah atau kualitas sperma yang jelek merupakan penyebab utama infertilitas pada 20% pasangan. Kualitas semen yang terganggu, azoospermia dan cara senggama yang salah, merupakan faktor yang berkontribusi pada 50% pasangan infertilitas¹⁰. Infertilitas laki-laki idiopatik dapat dijelaskan karena beberapa faktor, termasuk disrupsi endokrin yang diakibatkan karena polusi lingkungan, radikal bebas, atau kelainan genetik³⁵.

Tabel 4.5 Faktor-faktor yang berhubungan dengan infertilitas laki-laki dan distribusi persentase pada pasien³⁶

Diagnosa	Seluruh pasien (n = 12,945)	Azoospermia (n = 1,446)
Total	100%	11.2%
Infertilitas dengan penyebab yang diketahui	42.6%	42.6%
Kelainan penurunan 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 late-onset (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

BAB V

PEMERIKSAAN INFERTILITAS

5.1 Pemeriksaan Fisik Pada Perempuan

Standar pemeriksaan evaluasi infertilitas harus diawali dengan pemeriksaan meliputi anamnesis dan pemeriksaan fisik. Tabel 5.1. menunjukkan pemeriksaan fisik yang dilakukan pada perempuan dengan infertilitas⁷.

Tabel 5.1 Pemeriksaan Fisik pada Perempuan

Pemeriksaan Fisik pada Perempuan
Berat badan, Tinggi Badan, dan Index Massa Tubuh
Adanya hirsutism atau akantosis nigran
Besar tiroid, adanya nodul tiroid
Pemeriksaan payudara, meliputi palpasi massa payudara dan sekret yang keluar dari puting
Klasifikasi Tanner pada perkembangan payudara
Pemeriksaan klitoris, cincin himen, vagina, dan servik. Menilai adanya septum pada vagina Menilai adanya stenosis servik atau posisi servik yang jauh dari garis tengah
Pemeriksaan posisi uterus dan besar uterus serta mobilitasnya
Pemeriksaan massa atau pembengkakan pada adneksa
Pemeriksaan pada ligament sakrouterina dan <i>cul de sac</i>

5.2 Pemeriksaan Penunjang Pada Perempuan

Gangguan ovulasi terjadi pada sekitar 15% pasangan infertilitas dan menyumbang sekitar 40% infertilitas pada perempuan. Pemeriksaan infertilitas yang dapat dilakukan diantaranya: ¹⁰

5.2.1 Konfirmasi Ovulasi

Pada pemeriksaan infertilitas, konfirmasi ovulasi dibutuhkan untuk menentukan jendela ovulasi tiap bulannya. Berikut rekomendasi pemeriksaan konfirmasi ovulasi.

REKOMENDASI
Frekuensi dan keteraturan menstruasi harus ditanyakan kepada seorang perempuan. Perempuan yang mempunyai siklus dan frekuensi haid yang teratur setiap bulannya, kemungkinan mengalami ovulasi (Rekomendasi B)
Perempuan yang memiliki siklus haid teratur dan telah mengalami infertilitas selama 1 tahun, dianjurkan untuk mengkonfirmasi terjadinya ovulasi dengan cara mengukur kadar progesteron serum fase luteal madya (hari ke 21-28) (Rekomendasi B)
Pemeriksaan kadar progesteron serum perlu dilakukan pada perempuan yang memiliki siklus haid panjang (oligomenorea). Pemeriksaan dilakukan pada akhir siklus (hari ke 28-35) dan dapat diulang tiap minggu sampai siklus haid berikutnya terjadi (Rekomendasi C)
Pengukuran temperatur basal tubuh tidak direkomendasikan untuk mengkonfirmasi terjadinya ovulasi (Rekomendasi B)

5.2.2 Pemeriksaan Hormon

Pemeriksaan hormon dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis infertilitas dan menyingkirkan diagnosis banding gangguan hormonal lainnya. Berikut rekomendasi pemeriksaan hormon pada kasus infertilitas.

Tabel 5.2. Pemeriksaan untuk melihat ovulasi dan cadangan ovarium¹⁰

Ovulasi	Cadangan Ovarium
- Riwayat menstruasi	- Kadar AMH
- Progesteron serum	- Hitung folikel antral
- Ultrasonografi transvaginal	- FSH dan estradiol hari ke-3
- Temperatur basal	
- LH urin	
- Biopsi Endometrium	

Untuk pemeriksaan cadangan ovarium, parameter yang dapat digunakan adalah AMH dan folikel antral basal (FAB). Berikut nilai AMH dan FAB yang dapat digunakan³⁷:

1. Hiper-responder (FAB > 20 folikel / AMH > 4.6 ng/ml)
2. Normo-responder (FAB > 6-8 folikel / AMH 1.2 - 4.6 ng/ml)
3. Poor-responder (FAB < 6-8 folikel / AMH < 1.2 ng/ml)

REKOMENDASI
Perempuan dengan siklus haid yang tidak teratur disarankan untuk melakukan pemeriksaan darah untuk mengukur kadar hormon gonadotropin (FSH dan LH) (Rekomendasi C)
Pemeriksaan kadar hormon prolaktin dapat dilakukan untuk melihat apakah ada gangguan ovulasi, galaktorea, atau tumor hipofisis (Rekomendasi C)
Pemeriksaan fungsi tiroid pada pasien dengan infertilitas hanya dilakukan jika pasien memiliki gejala (Rekomendasi C)
Biopsi endometrium untuk mengevaluasi fase luteal sebagai bagian dari pemeriksaan infertilitas tidak direkomendasikan karena tidak terdapat bukti bahwa pemeriksaan ini akan meningkatkan kehamilan (Rekomendasi B)
Pemeriksaan AMH direkomendasikan untuk melihat cadangan ovarium. (Rekomendasi C)

5.2.3 Kelainan Uterus

Untuk meningkatkan angka implantasi dan kehamilan, perlu dilakukan pemeriksaan kelainan uterus. Berikut rekomendasi pemeriksaan kelainan uterus.

Tabel 5.3. Beberapa metode yang dapat digunakan dalam penilaian uterus¹⁰

HSG	USG-TV	SIS	Histeroskopi
Sensitivitas dan PPV rendah untuk mendeteksi patologi intrakavum uteri	Dapat mendeteksi patologi endometrium dan myometrium	PPV dan NPV tinggi, untuk mendeteksi patologi intra kavum uteri	Metode definitif invasif

REKOMENDASI

Pemeriksaan histeroskopi tidak dianjurkan apabila tidak terdapat indikasi, karena efektifitas pembedahan sebagai terapi kelainan uterus untuk meningkatkan angka kehamilan belum dapat ditegakkan (Rekomendasi B)

5.2.4 Kelainan Tuba

Pemeriksaan kelainan tuba berperan dalam meningkatkan angka implantasi dan kehamilan. Berikut rekomendasi pemeriksaan kelainan tuba.

Tabel 5.4. Beberapa teknik pemeriksaan tuba yang dapat dilakukan.⁸

Teknik	Keuntungan	Kelemahan
<i>Hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy)</i>	Visualisasi ovarium, uterus dan tuba Nyeri minimal Waktu pemeriksaan yang lebih pendek Lebih efektif daripada <i>saline infusion sonography</i> dalam mendiagnosis patensi tuba Tidak ada paparan radiasi	Membutuhkan peralatan dan staf khusus
HSG	Visualisasi seluruh panjang tuba dapat menggambarkan patologi seperti hidrosalping dan SIN efek terapeutik	Paparan radiasi Reaksi terhadap zat kontras Peralatan dan staf khusus Kurang dapat menggambarkan adhesi pelvis
<i>Saline infusion sonography</i>	Visualisasi ovarium, uterus dan tuba	Pelatihan khusus Efek terapeutik belum terbukti
Laparoskopi kromotubasi	Visualisasi langsung seluruh organ reproduksi interna	Invasif Biaya tinggi

Teknik	Keuntungan	Kelemahan
	Memungkinkan dilakukan terapi sekaligus	

REKOMENDASI

Perempuan yang tidak memiliki riwayat penyakit radang panggul (PID), kehamilan ektopik atau endometriosis, disarankan untuk melakukan histerosalpingografi (HSG) untuk melihat adanya oklusi tuba. Pemeriksaan ini tidak invasif dan lebih efisien dibandingkan laparaskopi (Rekomendasi B)

Pemeriksaan oklusi tuba menggunakan sono-histerosalpingografi dapat dipertimbangkan karena merupakan alternatif yang efektif (Rekomendasi A)

Tindakan laparaskopi kromotubasi untuk menilai patensi tuba, dianjurkan untuk dilakukan pada perempuan yang diketahui memiliki riwayat penyakit radang panggul (Rekomendasi B)

5.2.5 Pemeriksaan *Chlamydia*

Salah satu penyebab infertilitas adalah infeksi *Chlamydia trachomatis*. Walaupun pasien tidak menunjukkan gejala apapun (asimtomatis), infeksi Chlamydia dapat menyebabkan dampak jangka panjang, terutama infertilitas. Berikut rekomendasi pemeriksaan Chlamydia terkait gangguan infertilitas.

REKOMENDASI

Sebelum dilakukan pemeriksaan uterus, pemeriksaan untuk *Chlamydia trachomatis* sebaiknya dilakukan dengan teknik yang sensitif (Rekomendasi B)

Jika tes *Chlamydia trachomatis* positif, perempuan dan pasangan seksualnya sebaiknya dirujuk untuk mendapatkan pengobatan (Rekomendasi C)

Antibiotika profilaksis dengan doksisisiklin 2x100 mg atau azitromisin 1x1000 mg sebaiknya dipertimbangkan sebelum melakukan periksa dalam jika pemeriksaan awal *Chlamydia trachomatis* belum dilakukan (Rekomendasi C)

5.2.6 Pemeriksaan Lendir Serviks dan Uji Pasca Senggama

Berikut rekomendasi pemeriksaan lendir serviks dan uji pasca senggama terkait gangguan infertilitas.

REKOMENDASI

Penilaian lendir serviks pasca senggama untuk menyelidiki masalah fertilitas tidak dianjurkan karena tidak dapat meramalkan terjadinya kehamilan (Rekomendasi A)

5.2.7 Pemeriksaan histeroskopi dan laparoskopi

5.2.7.1 Pemeriksaan Histeroskopi

Pemeriksaan *gold standard* untuk evaluasi faktor uterus adalah histeroskopi, karena dapat memungkinkan visualisasi langsung rongga uterus dan juga visualisasi gangguan patologis yang relevan dari setiap kelainan yang terdeteksi, tidak seperti pemeriksaan diagnostik tidak langsung lainnya, seperti sonografi transvaginal (TVS), *hysterosalpingography* (HSG) dan infus salin sonografi (SIS). Namun demikian, penggunaan histeroskopi sebagai prosedur rutin pada pemeriksaan pasien infertil masih diperdebatkan dan tidak ada panduan yang menjelaskan mengenai efektivitasnya dalam meningkatkan prognosis pasangan infertil³⁸.

Tinjauan literatur dilakukan untuk mengeksplorasi informasi yang tersedia mengenai peran histeroskopi dalam evaluasi dan manajemen infertilitas perempuan serta untuk memastikan bukti bahwa pengobatan kelainan uterus ini dapat meningkatkan kesuburan atau tidak. Studi *randomized trial* yang dilakukan, tidak jelas menunjukkan adanya perbaikan tindakan bedah dari semua kelainan intra uterin yang dapat meningkatkan hasil FIV. Dilain pihak, terdapat studi observasional yang dipublikasikan menunjukkan adanya manfaat reseksi leiomioma submukosa, adhesi, dan polip endometrium dalam meningkatkan tingkat kehamilan. Lebih banyak studi terkontrol secara acak yang diperlukan untuk lebih menunjukkan efektifitas histeroskopi pada perempuan dengan infertilitas³⁹.

REKOMENDASI

Perempuan seharusnya tidak ditawarkan histeroskopi sebagai bagian dari pemeriksaan awal kecuali secara klinis diindikasikan karena efektifitas pada perawatan bedah kelainan uterus pada peningkatan tingkat kehamilan belum ditetapkan (Rekomendasi C)

5.2.7.2 Pemeriksaan Laparoskopi

Laparoskopi biasanya merupakan langkah terakhir dari pemeriksaan infertilitas dan digunakan untuk menghindari operasi terbuka. Laparoskopi diagnostik dapat digunakan sebagai tambahan untuk salpingografi untuk membantu mendiagnosis penyebab infertilitas. Lesi yang mungkin tidak terlihat dengan salpingografi dan dilihat lebih baik dengan laparoskopi termasuk endometriosis dan adhesi⁴⁰. Hasil diagnostik dari prosedur untuk perempuan infertil setelah *hysterosalpingography* negatif telah dijelaskan berkisar antara 21 dan 68% (**Level of Evidence III**). Penyakit yang teridentifikasi termasuk diantaranya, penyakit tuba intrinsik (3-24%), adhesi peritubal (18-43%), dan endometriosis (hingga 43%). Prosedur ini telah dijelaskan memiliki hasil yang lebih tinggi pada infertilitas sekunder (54%) dibandingkan dengan pada infertilitas primer (22%) (**Level of Evidence III**). Dalam studi multisenter yang dilakukan di Perancis (n = 30.000), laparoskopi diagnostik dan terapeutik ditemukan terkait dengan 3,3 per 100.000 kematian dan 4,6 per 1.000 risiko morbiditas (**Level of Evidence II**). Komplikasi yang kemudian berujung ke laparotomi terjadi pada 3,2 per 1.000 pasien. Risiko komplikasi tersebut terkait dengan kompleksitas operasi dan pengalaman laparoskopi. Setelah laparoskopi lebih dari 45% pasien dapat hamil dalam 1 tahun, banyak yang tanpa melakukan FIV (**Level of Evidence III**). Sementara oklusi tuba bilateral pada pemeriksaan laparoskopi biasanya menandakan kebutuhan untuk FIV^{40, 41}.

Tindakan laparoskopi diagnostik dapat dilakukan pada pasien infertilitas idiopatik yang dicurigai mengalami patologi pelvis yang menghambat kehamilan. Tindakan ini dilakukan untuk mengevaluasi rongga abdominopelvis sekaligus memutuskan langkah penanganan selanjutnya. Studi menunjukkan bila hasil HSG normal, tindakan laparoskopi tidak perlu dilakukan. Laparoskopi diagnostik dapat dipertimbangkan bila hingga beberapa siklus stimulasi ovarium dan inseminasi intra uterin pasien tidak mendapatkan kehamilan. Mengacu pada *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)*, laparoskopi diagnostik hanya dilakukan bila dijumpai bukti atau kecurigaan kuat adanya endometriosis pelvis, perlengketan genitalia interna atau oklusi tuba. Tindakan laparoskopi diagnostik pada pasien infertilitas idiopatik tidak dianjurkan bila tidak dijumpai faktor risiko patologi pelvis yang berhubungan dengan infertilitas. Namun pada pasangan yang telah menjalani terapi konservatif selama 3 tahun dan tidak ada kehamilan, laparoskopi diagnosis dapat dilakukan¹⁵. Kebanyakan pasien akan hamil setelah menjalani beberapa siklus stimulasi ovarium dan atau siklus FIV⁴².

REKOMENDASI

Perempuan yang dianggap memiliki komorbiditas harus ditawarkan laparoskopi dan kromotubasi sehingga tuba dan patologi pelvis lainnya dapat dinilai pada saat yang bersamaan (Rekomendasi C)

Laparoskopi diagnostik dapat digunakan dengan aman pada pasien perempuan dengan infertilitas (Rekomendasi B)

Laparoskopi diagnostik rutin tidak dianjurkan apabila tidak terdapat faktor risiko patologi pelvis yang berhubungan dengan infertilitas, namun pada pasangan yang telah melakukan terapi konservatif selama 3 tahun dan tidak ada kehamilan, laparoskopi diagnostik dapat dipertimbangkan (Rekomendasi C)

5.3 Pemeriksaan pada laki-laki

Penanganan kasus infertilitas pada laki-laki meliputi:

5.3.1 Pemeriksaan Fisik

- Pemeriksaan fisik umum pada laki-laki penting untuk mengidentifikasi adanya penyakit tertentu yang berhubungan dengan infertilitas. Penampilan umum harus diperhatikan, meliputi tanda-tanda kekurangan rambut pada tubuh atau ginekomastia yang menunjukkan adanya defisiensi androgen. Selain itu, tinggi badan, berat badan, indeks massa tubuh (IMT), dan tekanan darah harus diketahui, untuk memberikan informasi tentang obesitas dan hipertensi.
- Pemeriksaan genitalia dimulai dari pemeriksaan skrotum saat pasien berdiri untuk menentukan ukuran/volume dan konsistensi testis. Orkidometer dapat digunakan untuk mengukur volume testis. Ukuran rata-rata testis orang dewasa yang dianggap normal adalah 15-25 ml⁴³. Konsistensi testis dapat dibagi menjadi kenyal, lunak, dan keras, yang normal adalah konsistensi yang kenyal. Testis yang teraba lunak dan kecil dapat mengindikasikan spermatogenesis yang terganggu.
- Palpasi epididimis diperlukan untuk melihat adanya indurasi, infeksi atau obstruksi, sedangkan palpasi korda spermatikus penting untuk memeriksa adanya varikokel, yang dapat terdeteksi pada berbagai grade (Tabel 5.5). Varikokel sering ditemukan pada sisi sebelah kiri dan berhubungan dengan atrofi testis kiri.
- Pemeriksaan kemungkinan kelainan pada penis dan prostat juga harus dilakukan. Kelainan pada penis seperti mikropenis atau hipospadia dapat mengganggu proses

transportasi sperma mencapai bagian proksimal vagina. Pemeriksaan colok dubur dapat mengidentifikasi pembesaran prostat dan vesikula seminalis.

Tabel 5.5. Grading Varikokel⁴⁴

Grade	Karakteristik
Sublinis	Varikokel tidak terdeteksi pada pemeriksaan fisik; ditemukan oleh studi pencitraan radiologis atau lainnya.
Grade I	Varikokel hanya teraba selama atau setelah Valsava maneuver pada pemeriksaan fisik
Grade II	Varikokel teraba pada pemeriksaan fisik rutin tanpa perlu Valsava maneuver.
Grade III	Varikokel terlihat mata dan teraba pada pemeriksaan fisik.

5.3.2 Analisis Semen

Analisis semen memberikan informasi penting tentang status klinis individu, yaitu mengenai status fertilitas pada laki-laki⁴⁵. Analisis semen dapat dilakukan secara manual dengan bilik hitung Makler/Neubaur atau secara otomatis dengan *Computer-Aided Sperm Analysis (CASA)*, dengan segala kelebihan dan kekurangan masing-masing. Syarat-syarat yang harus dipersiapkan dan diperhatikan untuk analisis semen, diantaranya sebagai berikut: a) Sampel dikumpulkan dengan menghindari aktivitas seksual selama minimal 48 jam atau tidak lebih dari tujuh hari dari setelah abstinensia seksual (tidak mengeluarkan sperma). b) Dua sampel harus dikumpulkan untuk evaluasi awal, interval antara dua sampel yang dikumpulkan tersebut tidak boleh kurang dari 7 hari atau lebih dari 3 minggu. c) Idealnya, sampel harus dikumpulkan di kamar pribadi dekat laboratorium. Jika hal ini tidak memungkinkan, sampel tersebut harus dikirim ke laboratorium dalam waktu 1 jam pengumpulan. d) Sampel diperoleh dengan masturbasi dan ejakulasi harus dikumpulkan ke dalam wadah botol gelas bersih dan steril yang bermulut lebar, terbuat dari kaca atau plastik yang telah dikonfirmasi tidak toksik terhadap spermatozoa. e) Botol spesimen dijaga dalam suhu lingkungan antara 20 - 40°C untuk mencegah perubahan suhu yang besar yang dapat mempengaruhi spermatozoa. Selain itu, sampel harus dilindungi dari suhu ekstrim (kurang dari 20°C dan lebih dari 40°C) selama transportasi ke laboratorium. f) Kondom berbahan lateks biasa tidak bisa digunakan untuk pengumpulan sampel karena akan mengganggu kelangsungan spermatozoa, dan g) Wadah harus diberi label yang cukup dengan nama subjek dan atau nomor identifikasi juga diberikan tanggal dan waktu pengumpulannya yang lengkap⁴⁶. Analisis semen mencakup pemeriksaan makroskopik dan mikroskopik, sebagai berikut :

1. Pemeriksaan makroskopik

Pada pemeriksaan makroskopik, terdapat lima hal yang dianalisis yakni likuifaksi, warna, bau, pH, viskositas dan volume semen. Dalam keadaan normal, semen berwarna putih mutiara, berbau khas seperti bunga flamboyan, dengan volume 2 ml dan $\text{pH} \geq 7.2 - 8.0$. Selain itu, likuifaksi terjadi dalam waktu 60 menit dan viskositas < 2 cm. Semen yang berwarna kuning, menandakan kontaminasi dengan urin, sedangkan bila berwarna merah muda, menandakan adanya perdarahan. pH merupakan komponen analisis semen yang ditentukan oleh vesika seminalis yang bersifat alkali dan prostat yang bersifat asam, sehingga bila pH terlalu rendah atau tinggi mengindikasikan adanya gangguan pada salah satu dari kedua kelenjar tersebut.

2. Pemeriksaan Mikroskopik

Pada pemeriksaan mikroskopik, terdapat paling tidak lima hal yang dianalisis yakni konsentrasi, motilitas dan morfologi sperma, serta sel non sperma.

a. Konsentrasi

Konsentrasi sperma yang dianggap normal adalah 15 juta/ml. Bila konsentrasi sperma < 15 juta/ml, disebut sebagai oligozoospermia. Selain oligozoospermia, terdapat kondisi ekstrim berupa tidak adanya sperma pada semen, yang disebut sebagai azoospermia. Jumlah sperma diperoleh dari konsentrasi sperma yang dikali dengan volume semen⁴⁷.

b. Motilitas

Motilitas spermatozoa terbagi menjadi beberapa kriteria sebagai berikut:

- *Progressive motility* (PR) yaitu sperma yang bergerak lurus maju ke depan, dalam kecepatan apapun (cepat atau lambat).
- *Non-progressive motility* (NP), yaitu sperma yang tidak bergerak lurus maju ke depan, melainkan seperti bergerak melingkar, bergerak di tempat, atau hanya ekor saja yang bergerak.
- *Immotility* (IM), yaitu sperma yang tidak bergerak sama sekali.

Motilitas sperma dikatakan normal bila nilai $\text{PR} \geq 32\%$ atau $\text{PR} + \text{NP} \geq 40\%$. Sebaliknya, bila nilai $\text{PR} \leq 32\%$ atau $\text{PR} + \text{NP} \leq 40\%$, disebut astenozoospermia⁴⁷.

c. Morfologi

Sperma dengan morfologi yang normal, dapat ditentukan dengan kriteria WHO atau *Kruger's strict*. Morfologi sperma termasuk normal bila sperma dengan morfologi yang normal terdapat dalam nilai 4%. Bila nilai morfologi sperma

terdapat < 4%, disebut teratozoospermia.

Nilai rujukan analisis semen yang digunakan dapat berdasarkan organisasi internasional (WHO, 2010).

Tabel 5.6 Nilai rujukan menurut WHO, 2010⁴⁷

PARAMETER	WHO 2010
Konsentrasi sperma (10 ⁶ /ml)	15
Jumlah total (10 ⁶ /ejakulat)	39
Motilitas progresif	
A. Progresif	32
B. Non progresif	1
C. Imotil	22
Morfologi (%)	4
Vitalitas	58
NP: Non progressive motility PR: progressive motility	

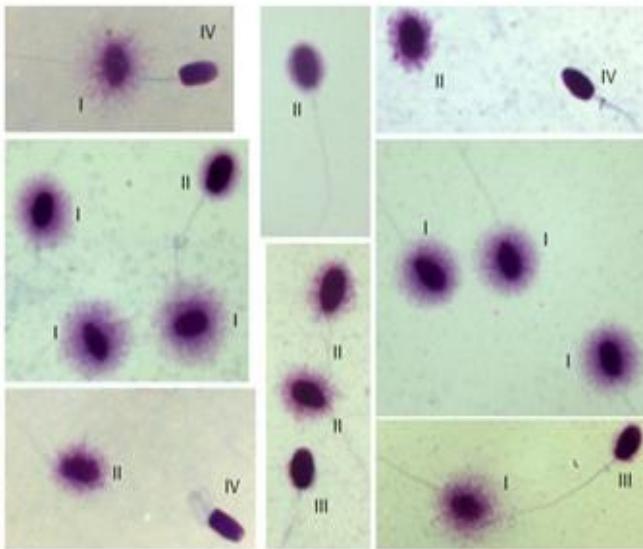
5.3.3 Indeks fragmentasi DNA sperma⁴⁸

Indeks fragmentasi DNA sperma (IFD) merupakan nilai hasil dari pemeriksaan untuk menilai integritas DNA spermatozoa dan kemampuan spermatozoa untuk membuahi sel telur. IFD ditetapkan dari prosentase sperma dengan DNA yang utuh atau tidak terfragmentasi (halo besar dan sedang) dalam total sperma yang diperiksa. Sperma dengan DNA yang tidak utuh atau terfragmentasi yaitu bila memiliki halo kecil, tidak berhalo atau *degraded*. Kerusakan DNA sperma terbukti berkaitan dengan penurunan tingkat fertilitas, kualitas embrio dan kehamilan serta meningkatkan risiko abortus spontan. Nilai IFD mengindikasikan kemungkinan sperma berkontribusi terhadap masalah infertilitas. Laki-laki dengan IFD makin tinggi, mungkin mengalami infertilitas.

Interpretasi nilai hasil uji fragmentasi DNA adalah sebagai berikut:

- ≤ 15 IFD = potensial fertilitas baik
- 15%-25% IFD = potensial fertilitas sedang
- $>25\%$ IFD = potensial fertilitas buruk

Indeks fragmentasi DNA sperma dapat digunakan sebagai metode diagnostik dalam memperkirakan infertilitas pada laki-laki, selain analisis semen konvensional. Sensitivitas dan spesifisitas terbaik untuk penilaian IFD didapatkan pada titik potong sebesar 26.1%. Melalui penilaian titik potong tersebut, IFD dapat digunakan untuk membedakan laki-laki infertilitas dari fertilitas dengan tingkat sensitivitas sebesar 80,8% dan spesifisitas 86,1%.⁴⁸



I : halo besar
 II : halo sedang

Tidak terfragmentasi

III : halo kecil
 IV : tidak berhalo

Terfragmentasi

Gambar 5.1. Gambaran halo pada fragmentasi DNA sperma⁴⁹

5.3.4 Pemeriksaan fungsi endokrinologi

Pemeriksaan endokrin/hormon hanya dilakukan pada kondisi oligozoospermia yang ekstrim (< 5 juta/ml). Hormon yang paling utama diperiksa adalah FSH. Kadar FSH yang tinggi dengan kadar LH dan testosteron yang normal, biasanya menunjukkan gangguan spermatogenesis⁵⁰. Kadar FSH, LH dan testosteron yang rendah, menunjukkan adanya hipogonadisme hipogonadotropin. Selain itu, terdapat pula gangguan hormonal seperti hiperprolaktin yang mungkin berhubungan dengan prolaktinoma atau tumor hipofisis lainnya⁵¹.

5.3.5 Pemeriksaan mikrobiologi

Dengan melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik lengkap yang disertai analisis semen dan pemeriksaan hormonal, maka sekitar 70% kasus infertilitas dapat didiagnosis. Selain itu, tentu dibutuhkan pemeriksaan lebih lanjut berdasarkan temuan yang ada dan pendekatan tatalaksana yang direkomendasikan kepada pasangan infertil tersebut⁵².

Salah satu pemeriksaan lebih lanjut adalah pemeriksaan mikrobiologi yang diindikasikan pada kondisi leukositospermia asimtomatik, agar dapat mengetahui jenis mikroba penyebab infeksi dan menentukan antibiotik yang tepat.

5.3.6 Ultrasonografi skrotal dan transrektal

Pada beberapa kasus yang sulit dideteksi dari pemeriksaan fisik, maka dapat dilakukan ultrasonografi skrotal yang diindikasikan untuk kasus prostatitis, vesikulitis, kalsifikasi testis (mikrolitiasis) ataupun tumor/keganasan testis⁵³. Pada kasus obstruksi duktus ejakulatorius, dapat dipastikan dengan transrektal ultrasonografi (TRUS).

5.3.7 Pemeriksaan genetik : *karyotyping* dan mikrodelesi kromosom Y

Kelainan kromosom lebih sering ditemukan pada laki-laki infertil dibandingkan pada populasi normal, oleh karena itu *karyotyping* diindikasikan pada kondisi oligozoospermia yang parah/ekstrim atau azoospermia yang disertai dengan kadar FSH yang rendah dan kecilnya ukuran testis. Kelainan kromosom yang paling sering pada infertilitas laki-laki adalah 47,XXY atau 47,XYY, translokasi Robertsonian autosom dan lainnya.

Selain itu, terdapat pula mikrodelesi kromosom Y, baik AZF a,b atau c, yang berhubungan dengan gangguan spermatogenesis, mulai dari oligozoospermia yang parah/ekstrim (18%) bahkan azoospermia (3%)⁵⁴.

5.3.8 Biopsi testis

Biopsi testis merupakan prosedur untuk memastikan adanya spermatogenesis normal pada kasus azoospermia obstruktif (ukuran testis dan kadar FSH normal) sebelum rekonstruksi. Indeks penilaian biopsi testis dikenal dengan skor Johnson. Saat ini, biopsi testis lebih dipertimbangkan sebagai suatu prosedur terapeutik daripada diagnostik. Sperma testiskuler dapat diperoleh dari biopsi testis pada laki-laki azoospermia obstruktif atau *maturation arrest* dan dipergunakan untuk ICSI⁵⁵.

5.3.9 Pemeriksaan antibodi antisperma dan tes fungsi sperma

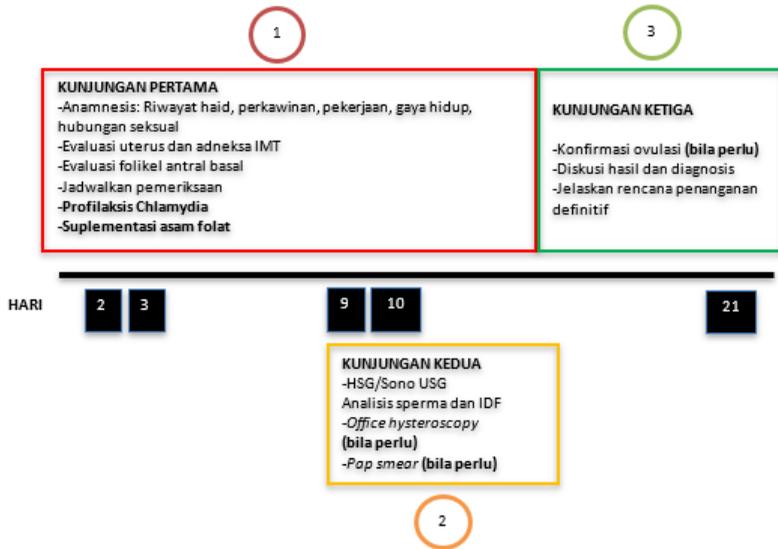
Menurut kriteria WHO, pemeriksaan ini dilakukan dengan pemeriksaan imunologi dengan cara melihat reaksi antiglobulin. Namun saat ini pemeriksaan antibodi antisperma tidak direkomendasikan untuk dilakukan sebagai penapisan awal karena tidak ada terapi khusus yang efektif untuk mengatasi masalah ini.

REKOMENDASI

Jika pemeriksaan analisis sperma dikatakan abnormal, pemeriksaan ulang untuk konfirmasi sebaiknya dilakukan (Rekomendasi B)

Penapisan antibodi antisperma tidak dianjurkan karena tidak ada bukti pengobatan yang dapat meningkatkan fertilitas (Rekomendasi C)

Analisis sperma ulang untuk mengkonfirmasi pemeriksaan sperma yang abnormal, dapat dilakukan 3 bulan pasca pemeriksaan sebelumnya sehingga proses siklus pembentukan spermatozoa dapat terjadi secara sempurna. Namun jika ditemukan azoospermia atau oligozoospermia berat pemeriksaan untuk konfirmasi harus dilakukan secepatnya (Rekomendasi C)



Gambar 5.2 Tahapan Pemeriksaan Pada Pasangan Infertilitas⁵⁶

BAB VI

TATALAKSANA INFERTILITAS

6.1 Tatalaksana pada Gangguan Ovulasi

Gangguan ovulasi ditemukan pada kurang lebih 25% kasus infertilitas dalam praktik sehari-hari. Penanganan yang dilakukan harus berdasarkan penyebab anovulasi yang terjadi serta menyingkirkan kemungkinan penyebab infertilitas lainnya. Karena itu sangat penting untuk meyakinkan patensi tuba dan analisis semen yang normal sebelum melakukan induksi ovulasi⁵⁷. Induksi ovulasi dan stimulasi ovarium dapat dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan ovulasi sesuai dengan WHO grup I (hipogonadotropin-hipogonadism) atau WHO grup II (normogonadotropin-normogonadism). Kelompok lain yang juga merupakan indikasi induksi ovulasi adalah pasien dengan hiperprolaktinemia^{10, 58}. Induksi ovulasi dan stimulasi ovarium dilakukan dengan memberikan preparat gonadotropin eksogen atau meningkatkan sekresi gonadotropin endogen melalui pemberian obat-obatan pemicu ovulasi.

6.1.1 Tatalaksana Gangguan Ovulasi WHO Kelas 1

Pada gangguan ovulasi WHO kelas 1 terjadi kegagalan pada hipotalamus hipofisis (hipogonadotropin hipogonadism) Karakteristik dari kelas ini adalah gonadotropin yang rendah, prolaktin normal, dan rendahnya estradiol^{10, 59}. Penyebab tersering gangguan ovulasi ini yaitu olahraga berlebih, indeks tubuh dibawah normal, ataupun keduanya sehingga terjadi penurunan produksi GnRH⁶⁰.

Pada perempuan yang memiliki IMT < 19, peningkatan berat badan hingga mencapai IMT normal akan membantu mengembalikan ovulasi dan kesuburan. Pengobatan lainnya yang disarankan untuk kelainan anovulasi pada kelompok ini adalah kombinasi rekombinan FSH (rFSH)- rekombinan LH (rLH), hMG atau hCG. Pada induksi ovulasi menggunakan preparat Penggunaan kombinasi preparat gonadotropin (rFSH dan rLH) dilaporkan lebih efektif dalam meningkatkan ovulasi dibandingkan penggunaan rFSH saja (*Level of Evidence IIA*).

Stimulasi ovulasi menggunakan rFSH sebanyak 150 IU dan rLH 50 IU setiap hari selama 21 hari. Ultrasonografi transvaginal dan pemeriksaan serum estradiol dilakukan pada hari keenam terapi. Apabila ditemukan folikel berukuran >10 mm, maka stimulasi dapat dilanjutkan, namun stimulasi dihentikan apabila pada hari ke-21 tidak ditemukan folikel berukuran >10mm. Injeksi subkutan hCG diberikan apabila terdapat folikel berukuran ≥18 mm dan tidak terdapat tanda-

tanda hiperstimulasi ovarium. Ovulasi dinilai pada fase mid-luteal atau hari ke 7-8 setelah pemberian hCG⁶¹ (*Level of Evidence I*).

REKOMENDASI

Pada pasien infertilitas akibat gangguan ovulasi WHO kelas 1 dapat disarankan untuk meningkatkan berat badan hingga mencapai IMT normal. (Rekomendasi A)

Pada pasien yang melakukan olahraga berlebih dapat disarankan untuk mengurangi level aktivitas fisiknya. (Rekomendasi A)

Pada pasien infertilitas akibat gangguan ovulasi WHO kelas 1 dapat ditawarkan penggunaan gonadotropin yang dikombinasikan dengan *lutinizing hormone* untuk menginduksi ovulasi. (Rekomendasi C)

6.1.2 Tatalaksana Gangguan Ovulasi WHO Kelas 2

WHO Kelas 2 dengan gangguan ovulasi normogonadotropin-normogonadism, salah satunya SOPK didiagnosis berdasarkan beberapa kriteria. Berikut merupakan kriteria diagnosis SOPK, yaitu⁶² :

- a. Siklus menstruasi yang irregular
 - Siklus menstruasi normalnya tidak teratur pada tahun pertama mengalami menarche
 - Lama siklus menstruasi <21 hari atau >45 hari lebih dari 1 tahun sampai dengan 3 tahun pasca menarche
 - Lama siklus menstruasi <21 hari atau >35 hari pada 3 tahun pasca menarche sampai masa perimenopause
 - Setiap siklus menstruasi lebih dari 90 hari pasca 1 tahun setelah menarche

Gangguan ovulasi dapat terjadi tanpa adanya gangguan pada siklus, bila anovulasi dicurigai, pemeriksaan progesteron disarankan.

- b. Klinis Hiperandrogenism
Pemeriksaan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang komprehensif harus dilakukan untuk menentukan hiperandrogenism secara klinis. Jerawat, alopesia, hirsutism merupakan tanda dari hiperandrogenism. Hirsutism dapat dinilai dengan menggunakan skor *modified Ferriman Gallway score* atau mFG, skor 4-6 mengindikasikan hirsutism, berdasarkan etnis. Derajat dan distribusi alopesia dapat diukur dengan menggunakan skor *the Ludwig visual*.

c. Biokimiawi Hiperandrogenism

Pemeriksaan hiperandrogenism dinilai dengan mengukur kadar testosteron bebas, indeks androgen bebas atau menghitung bioavailabilitas testosteron. Pemeriksaan ini tidak bisa dilakukan pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi hormonal, pemeriksaan bisa dilakukan setelah menghentikan kontrasepsi hormonal kurang lebih 3 bulan sebelum pemeriksaan. Ketika hasil biokimiawi pada pengukuran lebih tinggi diatas normal, perlu dipikirkan kemungkinan lain. Onset dan progresifitas perlu ditanyakan untuk menyingkirkan kemungkinan neoplasma. Pemeriksaan biokimiawi dinilai paling bermanfaat apabila secara klinis hiperandrogenism belum jelas.

d. Ultrasonografi

Ultrasonografi tidak bisa digunakan untuk mendiagnosis SOPK pada usia <8 tahun setelah menarche karena morfologi ovarian polikistik atau *polycystic ovarian morphology* atau PCOM mungkin terjadi. Ultrasonografi transvaginal lebih dipilih apabila pasien adalah seksual aktif. Diagnosis PCOM ditegakkan apabila ditemukan ≥ 20 folikel dengan volume ovarium ≥ 10 mm, harus dipastikan tidak terdapat korpora luteal, kista atau folikel yang dominan.

e. *Anti-mullerian hormone* (AMH)

Pemeriksaan AMH tidak perlu dilakukan sebagai alternatif dalam mendeteksi SOPK atau PCOM.

Diagnosis SOPK pada perempuan dengan siklus menstruasi yang irregular dan hiperandrogenism klinis terlebih dahulu harus menyingkirkan kemungkinan lain seperti kongenital adrenal hiperplasia, tumor adrenal, dan sindrom cushing. Pemeriksaan TSH, prolaktin, dan FSH mungkin diperlukan apabila secara klinis kemungkinan tersebut harus disingkirkan. Perempuan tanpa gejala klinis hiperandrogenism perlu dilakukan tes biokimiawi hiperandrogenism. Bila gejala hanya siklus menstruasi yang irregular atau hiperandrogenism pemeriksaan ultrasonografi dapat dilakukan saat pasien sudah dewasa.

Pengobatan gangguan ovulasi karena SOPK dapat dilakukan dengan cara pengaturan diet, modifikasi gaya hidup, pemberian obat pemicu ovulasi golongan anti estrogen (klomifen sitrat), *laparoscopic ovarian drilling*, atau penyuntikan gonadotropin. Pengobatan lain yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan *insulin sensitizer* seperti metformin¹⁰.

6.1.2.1 Perubahan Gaya Hidup

Penanganan pertama pada perempuan SOPK dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² adalah penurunan berat badan dan pada perempuan SOPK dengan IMT ≤ 25 kg/m² disarankan untuk menjaga berat badan agar tidak berlebih. Pada kedua kelompok perempuan tersebut disarankan untuk mengurangi asupan kalori dan berolahraga sebagai terapi lini pertama SOPK⁶³ (*Level of Evidence IV*).

Telah dilaporkan bahwa penurunan berat badan sebesar 2-5% sudah dapat memperbaiki fungsi metabolik dan reproduksi secara signifikan, yang mencakup peningkatan kadar SHBG sehingga menurunkan kadar androgen bebas dan memperbaiki fungsi ovulasi⁶⁴. Pada pasien obesitas, diupayakan target penurunan berat badan sebesar 5-10% dari berat badan awal⁶³ (*Level of Evidence IV*).

6.1.2.2 Induksi Ovulasi

6.1.2.2.1 Letrozol

Aromatase inhibitor sebagai agen induksi ovulasi telah banyak digunakan dan memiliki efektivitas yang baik⁶⁵. Cara kerjanya yaitu dengan mencegah konversi androgen menjadi estrogen dengan memblokir rantai aromatase termasuk di ovarium sehingga meningkatkan sekresi hormon FSH, memicu perkembangan dan maturasi folikel ovarium^{65, 66}. Aromatase inhibitor memiliki efek samping pada sistem gastrointestinal, menyebabkan *hot flushes*, sakit kepala dan punggung^{67, 68}. (*Level of Evidence IA*) Letrozol diberikan dengan dosis 2.5-7.5 mg/hari dimulai pada hari ketiga pada siklus ovulasi dan diberikan selama lima hari⁶⁹. (*Level of Evidence IV*)

6.1.2.2.2 Kломifen Sitrat

Kломifen sitrat adalah modulator selektif reseptor estrogen yang merupakan terapi lini pertama induksi ovulasi pada siklus anovulasi dan memiliki angka keberhasilan sebesar 70-80%. Angka kehamilan pada pasien SOPK yang respon terhadap kломifen sitrat yaitu rata-rata sebesar 15% per siklus. Syarat pemberian kломifen sitrat yaitu adanya aksis hipotalamus-hipofisis yang normal agar induksi ovulasi dapat terjadi. Kломifen sitrat bekerja dengan cara mengikat reseptor estrogen di hipotalamus sehingga terjadi umpan balik positif estrogen terhadap hipotalamus. Blokade reseptor estrogen ini akan meningkatkan produksi GnRH dari hipotalamus yang kemudian akan menstimulasi perkembangan folikel⁷⁰. (*Level of Evidence IA*)

Klomifen sitrat diberikan dengan dosis awal 50 mg/hari melalui oral selama 5 hari dimulai pada saat hari ke-2 hingga ke-5 siklus menstruasi. Dosis ditingkatkan hingga 100 mg/hari jika tidak terdapat respon atau dikurangi menjadi 25 mg/hari jika respon berlebihan. Resistensi terhadap klomifen sitrat terjadi apabila tidak terjadi ovulasi setelah diberikan klomifen sitrat selama enam siklus berturut-turut dengan dosis 150 mg⁶⁹. (*Level of evidence IV*)

6.1.2.2.3 Metformin

Selain dapat memicu terhentinya proses folikulogenesis, kondisi hiperandrogenism juga dapat meningkatkan kadar AMH serum sebanyak dua setengah kali lipat pada perempuan SOPK bila dibandingkan perempuan normal ($9,5 \pm 5,11$ vs $3,53 \pm 1,95$, $p < 0,001$).²⁸ AMH diketahui berperan dalam menghambat rekrutmen primordial folikel ke dalam *growing pool* dan juga menurunkan sensitivitas folikel ovarium terhadap FSH. Namun bila kadar AMH dapat diturunkan, maka efek inhibisi AMH dapat ditekan sehingga sensitivitas folikel terhadap AMH dapat kembali normal⁷¹. (*Level of Evidence III*)

Salah satu jenis *Insulin Sensitizing Agent* (ISA) yang telah banyak diteliti yaitu metformin, dan meta-analisis oleh Lord telah menunjukkan bahwa metformin telah dibuktikan pilihan terapi yang baik untuk keadaan resistensi insulin dengan OR 3,88; IK 95% 2,25 - 6,69⁷². (*Level of Evidence IA*)

Metformin diberikan dengan dosis awal 50-500 mg/hari melalui oral dan ditingkatkan mencapai dosis optimal yaitu 1500-2250 mg yang dibagi 3 kali pemberian sehari. Namun metformin sering kali menyebabkan efek samping gastrointestinal seperti kembung, mual muntah dan diare. Metformin kerja panjang seperti Glumetza diberikan dua kali sehari dengan dosis 850 mg/kali, Pemberian metformin selama enam bulan dengan dosis 1000-1500 mg/hari dapat menurunkan kadar AMH, folikel, dan volume ovarium pada SOPK⁶⁹. (*Level of Evidence IV*)

6.1.2.2.4 Gonadotropin

Gonadotropin dapat meningkatkan infertilitas pada perempuan dengan SOPK dengan pengawasan ketat oleh spesialis. Terapi ini berdampak pada siklus, angka kehamilan kumulatif, dan angka kelahiran hidup yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan anti-estrogen oral dan tanpa terapi pada pasien SOPK anovulasi tanpa adanya efek teratogenik. Terapi dengan gonadotropin membutuhkan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal yang intensif dan

diberikan secara injeksi per hari dengan resiko kehamilan ganda dan biaya yang lebih banyak dibandingkan dengan obat oral⁶².

Untuk menghindari terjadinya risiko hiperstimulasi ovarium dan risiko kehamilan multipel, maka regimen yang paling populer digunakan yaitu *low-dose step up* atau regimen *step-down*. Konsep metode induksi ovulasi dengan gonadotropin yaitu memicu dan mempertahankan pertumbuhan folikel sesuai dengan fungsi fisiologis. Untuk dapat memicu dan mempertahankan pertumbuhan folikel, diperlukan peningkatan kadar FSH sementara. Prinsip utama induksi ovulasi dengan FSH yaitu untuk mendapatkan siklus monofolikel yang didefinisikan dengan adanya satu folikel yang berukuran ≥ 16 mm. Hal ini penting untuk diperhatikan saat melakukan induksi ovulasi karena terdapat risiko terjadinya hiperstimulasi ovarium⁷³.

Gonadotropin dapat diberikan dengan dosis rendah yaitu 50-75 IU/hari selama 7-14 hari dan dosis ditambah bertahap setiap minggu hingga terjadi perkembangan folikel. Pemberian gonadotropin saat ini dilakukan dengan dua pilihan regimen pemberian, yaitu *step-up regimen* dan *step-down regimen*.

1. *Step-up regimen* : Regimen ini dikenal dengan regimen dosis rendah jangka panjang atau (*chronic low dose regimen*) atau *low dose step-up*. Dosis rendah FSH diberikan 50-75 IU kemudian ditingkatkan secara perlahan untuk menentukan ambang batas dosis dan menginisiasi perkembangan folikel. Evaluasi dilakukan dengan menggunakan ultrasonografi setelah satu minggu pemberian FSH. Dosis ditingkatkan apabila tidak terdapat perkembangan folikel. Dosis ini kemudian ditingkatkan setiap minggu sebesar 37.5 IU dari dosis awal hingga didapatkan ukuran folikel dominan ≥ 18 mm.
2. *Step-down regimen*: FH diberikan dengan dosis 150 IU/hari dan kemudian dosis dikurangi apabila tampak adanya perkembangan folikel melalui ultrasonografi (ukuran ≥ 10 mm). Dosis kemudian diturunkan bertahap sebesar 37.5 IU/hari.

Sebuah penelitian multisenter menunjukkan bahwa perkembangan folikel tunggal lebih tinggi pada regimen *step-up* dibandingkan dengan regimen *step-down*. Selain itu pemberian regimen *step-down* memiliki resiko terjadi hiperstimulasi ovarium lebih tinggi dibandingkan dengan regimen *step-up*. (**Level of Evidence I**)

Aromatase inhibitor dan Plasebo

Sebuah penelitian RCT membandingkan penggunaan letrozol dengan plasebo pada pasien SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat, ditemukan bahwa pada pasien dengan letrozol memiliki laju ovulasi yang lebih besar (33,3%) dibandingkan dengan pasien yang menggunakan plasebo. ***(Level of Evidence IB)***

Aromatase inhibitor dan Klomifen Sitrat

Sebanyak 13 RCT yang membandingkan penggunaan klomifen sitrat dan aromatase inhibitor telah dilakukan, tujuh diantaranya memiliki bias yang sangat tinggi, namun terdapat empat diantaranya yang memiliki bias rendah. Dari meta-analisis yang telah dilakukan, didapatkan bahwa letrozol memiliki efek yang lebih baik terhadap laju ovulasi, angka kehamilan, dan angka kelahiran hidup per pasien jika dibandingkan dengan klomifen sitrat⁷⁴⁻⁷⁷. ***(Level of Evidence IA)***

Aromatase inhibitor dan Klomifen Sitrat + Metformin

Tidak terdapat perbedaan secara signifikan pada angka ovulasi, kehamilan, keguguran, dan kehamilan ganda antara penggunaan letrozol dengan klomifen sitrat dikombinasikan dengan metformin pada pasien SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. ***(Level of Evidence IB)***

Klomifen Sitrat dan Metformin

Pada suatu tinjauan pustaka yang mencakup tujuh artikel ilmiah disimpulkan tidak adanya perbedaan yang bermakna secara statistik pada penggunaan klomifen sitrat maupun metformin terhadap angka kehamilan hidup, angka kehamilan ganda, angka keguguran dan laju ovulasi. Ketika subjek penelitian diklasifikasikan berdasarkan IMT, didapatkan bahwa klomifen sitrat memiliki efek yang lebih baik terhadap angka kehamilan klinis pada subjek dengan IMT > 30 kg/m² (OR 0.34, IK 95% 0.21-0.55) sedangkan metformin memiliki efek yang lebih baik pada subjek dengan IMT < 30 kg/m² (OR 0.34, IK 95% 0.21-0.55)^{62, 78}. ***(Level of Evidence IA)***

Klomifen sitrat dan Metformin + Klomifen Sitrat

Sebuah tinjauan sistematik pada 21 penelitian dan sebuah RCT menyebutkan bahwa metformin yang dikombinasikan dengan klomifen sitrat secara signifikan lebih baik daripada penggunaan

klomifen sitrat tunggal pada angka kehamilan dan laju ovulasi pasien dengan BMI <30 kg/m² dan BMI <30 kg/m².⁶². (*Level of Evidence IA*)

Metformin dan Metformin + Klomifen Sitrat

Beberapa penelitian meta-analisis telah dilakukan untuk mengevaluai penggunaan metformin tunggal dan penggunaan metformin yang dikombinasikan dengan klomifen sitrat. Suatu tinjauan literatur yang dilakukan oleh Palomba *et al.* dengan membandingkan dua penelitian RCT yang memiliki subjek penelitian dengan rata-rata BMI ≥ 30 kg/m² menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi antara metformin dan klomifen sitrat lebih baik dibandingkan pada pemberian metformin tunggal. Hal ini dapat dilihat dari laju ovulasi, angka kehamilan dan angka kehamilan hidup ($p < 0.005$)⁷². (*Level of Evidence IA*)

Metformin dan Plasebo

Suatu penelitian dengan tinjauan sistematik pada 14 penelitian dan satu RCT menemukan bahwa metformin lebih baik dibandingkan dengan plasebo pada angka kehamilan dan laju ovulasi. Angka kehamilan dan laju ovulasi secara signifikan lebih baik pada penggunaan metformin dibandingkan dengan plasebo (IMT <30 kg/m² dan > 30 kg/m²)⁶². (*Level of Evidence IA*)

Gonadotropin dan Klomifen Sitrat

Pada pasien SOPK naif terapi didapatkan bahwa protokol terapi klomifen sitrat yang dikombinasikan dengan penggunaan gonadotropin dosis rendah memiliki angka kehamilan yang lebih tinggi jika dibandingkan pada penggunaan klomifen sitrat saja⁷⁹. Selain itu kemungkinan untuk hamil meningkat sebanyak dua kali pada pasien dengan terapi awal gonadotropin dosis rendah dibandingkan dengan klomifen sitrat. Pada penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Brown *et al* didapatkan bahwa gonadotropin memiliki efek yang lebih baik dari klomifen sitrat terhadap angka kelahiran hidup dan laju kehamilan dengan OR 0.64, IK 95% 0.41-0.98 ($p = 0.041$)⁷⁰. (*Level of Evidence IA*)

Gonadotropin dan Klomifen Sitrat + Metformin

Telah dilakukan dua penelitian RCT yang membandingkan penggunaan gonadotropin FSH tunggal dan kombinasi klomifen sitrat dan metformin^{80, 81}. Keduanya menyimpulkan bahwa penggunaan FSH lebih baik dibandingkan kombinasi klomifen sitrat dan metformin yang dinilai

dari angka kelahiran hidup, angka kehamilan multipel, OHSS, hingga kejadian efek samping gastrointestinal namun pada kedua penelitian RCT ini namun tidak berbeda bermakna secara statistik⁶². (*Level of Evidence IB*)

Gonadotropin dan Gonadotropin + Metformin

Sebuah RCT menemukan bahwa FSH yang dikombinasikan dengan metformin lebih baik dibandingkan dengan penggunaan FSH tunggal pada jumlah bayi lahir hidup, laju ovulasi dan angka kehamilan. Tidak terdapat perbedaan pada jumlah kehamilan ganda, keguguran atau efek samping pada kedua kelompok⁶². (*Level of Evidence IA*)

Gonadotropin dan Operasi Laparoskopik

Sebuah RCT yang membandingkan operasi laparoskopik dengan gonadotropin menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan pada angka kelahiran hidup, angka kehamilan, angka ovulasi, dan angka keguguran pada kedua kelompok tersebut. Namun, laparoskopik lebih baik dari gonadotropin pada kehamilan ganda (OR 0.13, IK 95% 0.03-0.59)⁶². (*Level of Evidence IA*)

Gonadotropin dan Gonadotropin + Kломifen Sitrat

Sebuah RCT menemukan bahwa kombinasi FSH dan kломifen sistrat lebih baik dibandingkan dengan FSH tunggal pada laju ovulasi. Tidak terdapat perbedaan secara statistik pada angka kehamilan dan bayi lahir hidup⁶². (*Level of evidence IIA*)

6.1.2.3 Pembedahan *Laparoscopic Ovarian Drilling*

Perempuan dengan gangguan ovulasi WHO kelas II dianjurkan untuk mengkonsumsi kломifen sitrat sebagai penanganan medikamentosa awal selama maksimal 6 bulan. Efek samping kломifen sitrat diantaranya adalah sindrom hiperstimulasi, rasa tidak nyaman di perut, serta kehamilan ganda. Pada pasien SOPK dengan IMT > 25, kasus resisten kломifen sitrat dapat dikombinasi dengan metformin karena diketahui dapat meningkatkan laju ovulasi dan kehamilan¹⁰.

Tindakan *laparoscopic ovarian drilling* atau LOD diindikasikan pada perempuan dengan gangguan ovulasi, perempuan infertil dengan SOPK dan pasien gangguan infertilitas yang resisten terhadap kломifen sitrat. Tindakan ini bertujuan menurunkan kadar LH dan androgen

guna meningkatkan laju kehamilan, tanpa risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium dan kehamilan multipel⁸²⁻⁸⁴.

Review sistematik terhadap empat penelitian acak melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam laju kehamilan (OR 1.42; IK 95% 0.84-2.42) atau laju keguguran (OR 0.61; IK 95% 0.17-2.16) antara 6-12 bulan pasca tindakan LOD dibandingkan 3-6 siklus pemicu ovulasi menggunakan gonadotropin pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat¹⁰.
(*Level of Evidence IA*)

REKOMENDASI

Penanganan pertama pada perempuan SOPK dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² adalah penurunan berat badan dan pada perempuan SOPK dengan IMT ≤ 25 kg/m² disarankan untuk menjaga berat badan agar tidak berlebih. (Rekomendasi C)

Perempuan dengan gangguan ovulasi WHO kelas II dianjurkan untuk mengonsumsi klomifen sitrat sebagai penanganan awal selama maksimal 6 bulan. (Rekomendasi A)

Letrozol dapat direkomendasikan sebagai tatalaksana farmakologis lini pertama untuk induksi ovulasi pada perempuan dengan anovulasi. (Rekomendasi A)

Klomifen sitrat dapat digunakan sebagai terapi tunggal pada pasien SOPK dengan gangguan ovulasi. (Rekomendasi A)

Klomifen sitrat dapat digunakan sebagai pilihan utama pada pasien obesitas dengan IMT > 30 kg/m² yang akan menjalani induksi ovulasi. (Rekomendasi A)

Metformin dapat digunakan secara tunggal pada perempuan SOPK dengan anovulasi infertilitas untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan angka kelahiran hidup, namun pasien harus diinformasikan bahwa terdapat terapi induksi ovulasi yang lebih efektif (Rekomendasi A)

Jika metformin digunakan sebagai agen induksi ovulasi pada perempuan obesitas, maka dapat diberikan kombinasi dengan klomifen sitrat untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan laju kehamilan hidup. (Rekomendasi B)

Pada kasus-kasus resisten klomifen sitrat, kombinasi klomifen dan metformin dapat direkomendasikan untuk meningkatkan laju ovulasi dan angka kehamilan. (Rekomendasi A)

Klomifen sitrat meningkatkan angka kehamilan multipel, sehingga pada pemberiannya perlu dipikirkan monitoring secara berkala. (Rekomendasi B)

Gonadotropin dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dengan pemantauan ovulasi secara ketat melalui pemeriksaan ultrasonografi transvaginal. Pasien yang mendapatkan gonadotropin sebagai terapi lini pertama perlu diinformasikan mengenai biaya pengobatan hingga risiko kehamilan multipel. (Rekomendasi B)
Gonadotropin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua pada pasien dengan SOPK yang tidak merespon obat-obatan induksi ovulasi oral. (Rekomendasi A)
Gonadotropin apabila tersedia sebaiknya digunakan sebagai pilihan selain klomifen sitrat + metformin untuk induksi ovulasi, pada pasien dengan SOPK dengan anovulasi infertilitas, resistensi klomifen sitrat dan tidak ada faktor infertilitas lainnya. (Rekomendasi A)
Pemberian kombinasi gonadotropin dan metformin lebih direkomendasikan dibandingkan pemberian gonadotropin tunggal untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan angka kehamilan hidup. (Rekomendasi A)
LOD adalah suatu tindakan bedah untuk memicu ovulasi perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat (Rekomendasi A)
Tidak terdapat perbedaan signifikan antara pembedahan laparoskopi ovarium dan terapi medikamentosa lainnya untuk induksi ovulasi terhadap laju kelahiran hidup, kehamilan, keguguran, atau sindrom hiperstimulasi ovarium namun terdapat penurunan risiko terjadinya kehamilan multipel. (Rekomendasi A)

6.1.3 Tatalaksana Gangguan Ovulasi WHO Kelas 3

Kelompok perempuan yang mengalami gangguan ovulasi karena gangguan cadangan ovarium (*premature ovarian failure/diminished ovarian reserved*). Kelompok ini memiliki kadar gonadotropin yang tinggi dan kadar estrogen yang rendah (hipergonadotropin hipogonadism).

Penyebab gangguan ovarium seringkali terjadi pada pasien pasca ooforektomi, pasien yang mendapat kemoterapi maupun radioterapi, Sindrom Turner dan kelainan kromosom yang menyebabkan disgenesis gonad. Konseling yang baik perlu dilakukan pada pasangan yang menderita gangguan ovulasi WHO kelas 3 karena peluang konsepsi sangat kecil bahkan dengan teknologi reproduksi berbantu¹⁰. (*Level of Evidence IV*)

REKOMENDASI

Konseling yang baik perlu dilakukan pada pasangan yang menderita gangguan ovulasi WHO kelas 3 karena peluang konsepsi sangat kecil bahkan dengan teknologi reproduksi berbantu. (Rekomendasi C)

6.1.4 Tatalaksana Gangguan Ovulasi WHO Kelas 4

Hiperprolaktinemia merupakan gangguan ovulasi yang dimasukkan ke dalam grup 4 menurut WHO. Penatalaksanaan hiperprolaktinemia dibedakan menurut etiologi spesifiknya namun pemberian agonis dopamin (bromokriptin atau kabergolin) dapat membuat pasien hiperprolaktinemia menjadi normoprolaktinemia sehingga dapat memperbaiki gangguan ovulasi⁵⁹. Perlu dilakukan penapisan kondisi hipotiroid dan efek penekanan massa akibat tumor sebelum melakukan pengobatan menggunakan agonis dopamin.

Efektivitas kabergolin dan bromokriptin telah diuji pada uji acak terkendali dengan jumlah subjek sebanyak 306. Kabergolin memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan bromokriptin dalam mengembalikan ovulasi dan meningkatkan laju kehamilan namun pemberian kabergolin sebaiknya dihentikan pada satu bulan sebelum merencanakan kehamilan¹⁰. (*Level of Evidence IB*) Pada penelitian uji acak yang menguji efektivitas bromokriptin yang dibandingkan dengan plasebo ditemukan bahwa tidak ada peningkatan laju kehamilan pada pasien yang mendapat terapi bromokriptin dibandingkan pada pasien yang mendapat plasebo (OR 1.12, IK 95% 0.48-2.57). (*Level of Evidence IA*)

REKOMENDASI

Pada pasien dengan gangguan ovulasi WHO kelas 4 dapat ditawarkan terapi dengan obat-obat golongan agonis dopamin seperti kabergolin dan bromokriptin. Perlu dipertimbangkan keamanan penggunaan pada kehamilan dan efisiensi biayanya. (Rekomendasi B)

Kabergolin memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan bromokriptin dalam meningkatkan laju kehamilan. (Rekomendasi A)

6.2 Tatalaksana Gangguan Tuba

Gangguan tuba, terutama oklusi tuba proksimal merupakan salah satu penyebab infertilitas. Pada beberapa kasus, kehamilan intrauterin masih dapat terjadi walaupun pada hasil pemeriksaan

histerosalpingografi dan/atau laparoskopi menunjukkan adanya oklusi tuba proksimal. Jika tatalaksana operatif tuba dilakukan dan efektif maka kehamilan spontan dapat terjadi tanpa diperlukan intervensi lainnya¹⁰.

Review sistematis lima penelitian acak (n=588) melaporkan tidak ada peningkatan laju kehamilan pada tindakan hidrotubasi pasca operasi (OR 1.12; IK 95% 0.57-2.21), hidrotubasi dengan steroid (OR 1.10; IK 95% 0.74-1.64), atau hidrotubasi dengan antibiotik (OR 0.67; IK 95% 0.30-1.47)¹⁰. Tindakan bedah mikro atau laparoskopi pada kasus infertilitas tuba derajat ringan dapat dipertimbangkan sebagai pilihan terapi.

REKOMENDASI

Pada gangguan tuba ringan, tatalaksana pembedahan tuba akan lebih efektif dibandingkan jika tidak dilakukan terapi apapun. Pada fasilitas kesehatan yang memiliki sarana dan prasarana yang memadai, terapi pembedahan tuba dapat dijadikan salah satu pertimbangan terapi infertilitas. (Rekomendasi B)

Pada kasus infertilitas dengan hidrosalping sebelum melakukan FIV dapat ditawarkan tindakan salpingektomi melalui laparoskopi karena dapat meningkatkan peluang kelahiran hidup (Rekomendasi C)

Tidak disarankan untuk melakukan hidrotubasi karena tidak meningkatkan angka kehamilan (Rekomendasi A)

6.3 Endometriosis dan Infertilitas

Endometriosis merupakan salah satu penyebab infertilitas yang ditandai dengan adanya jaringan endometrium diluar kavum uteri yang dapat menyebabkan lesi peritoneal, adesi, kista ovarium dan berhubungan juga dengan kejadian nyeri pelvis dan dismenorea¹⁰. Endometriosis menyebabkan infertilitas pada 25-50% perempuan dan sebanyak 30-50% perempuan dengan endometriosis mengalami infertilitas^{85,86}.

Penentuan diagnosis dan derajat endometriosis dapat dilihat melalui pemeriksaan laparoskopi dan biopsi yang kemudian dinilai berdasarkan skor dari *American Fertility Society* (revised AFS)⁸⁷. Skor rAFS mengklasifikasikan endometriosis menjadi empat tingkatan yaitu: derajat I (minimal), derajat II (ringan), derajat III (sedang), derajat IV (berat). Sistem klasifikasi ini telah banyak digunakan namun memerlukan penilaian visual sehingga dapat mengakibatkan adanya

perbedaan subjektif antar pemeriksa. Sistem klasifikasi dari rAFS ini juga memiliki keterbatasan lainnya, yaitu kekurangannya dalam memprediksi keberhasilan terapi endometriosis⁸⁸. (**Level of Evidence IB**).

Terapi endometriosis untuk infertilitas dapat dibagi menjadi terapi konservatif dan terapi pembedahan. Terapi endometriosis bergantung pada gejala yang timbul, pilihan dan prioritas pasien, bukan dari derajat endometriosisnya^{89, 90}. Setiap tatalaksana memiliki indikasi yang berbeda, seperti usia pasien, ada atau tidak nya massa, serta pertimbangan keinginan untuk memiliki anak⁹⁰. Selain dengan sistem skoring rAFS untuk menentukan derajat endometriosis, diperlukan juga penilaian untuk memprediksi angka kehamilan menggunakan *Endometriosis Fertility Index* (EFI)⁸⁸. EFI merupakan suatu alat penilaian sederhana dan tervalidasi untuk memprediksi angka kehamilan dan menentukan tatalaksana endometriosis selanjutnya. Penilaian angka keberhasilan kehamilan ini perlu dilakukan untuk setiap perencanaan tatalaksana pembedahan pada kasus endometriosis, terutama pada kasus endometriosis berat⁸⁸. (**Level of Evidence IB**)

Skor EFI telah dinilai dan divalidasi oleh 3 penelitian independen⁹¹. Penelitian pertama yang dilakukan di Beijing mengevaluasi hubungan EFI dan angka kehamilan pasca tindakan laproskopi pada kasus endometriosis. Angka kehamilan 3 tahun pasca laparoskopi dengan skor EFI 8-10 lebih tinggi bermakna dibandingkan pada skor EFI 5-7 (71.8% vs. 44.4%, p=0.000)⁹². Penelitian lainnya dilakukan oleh Yacoub et al di Perancis menilai kemampuan EFI dalam memprediksi angka kehamilan pada pasien yang menjalani Inseminasi Intrauterin (IIU) atau Fertilisasi In Vitro (FIV). Yacoub et al menyimpulkan bahwa skor rAFS kurang baik dalam memprediksi kehamilan dan melaporkan bahwa EFI merupakan sistem skoring yang mudah, sederhana dan dapat diandalkan untuk memprediksi kehamilan pada siklus IIU ataupun FIV⁹³. Tomassetti *et al* juga melakukan validasi EFI terhadap 233 perempuan Inggris dan melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara EFI dan angka kehamilan non-ART ($P=0.0004$) yang dinilai 12 bulan setelah dilakukan terapi pembedahan. Angka kehamilan setelah 12 bulan pasca pembedahan yaitu sebesar 45.5% (95% IK 55.18-69.94). Pada setiap kenaikan 1 poin EFI akan meningkatkan angka kehamilan sebesar 31% (95% IK 16-47%)⁹⁴. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa EFI merupakan alat prediktor kehamilan pasca tindakan pembedahan endometriosis yang cukup baik dan dapat digunakan pada populasi yang luas⁹⁴. (**Level of Evidence II**)

6.3.1 Terapi Hormonal pada Kasus Infertilitas yang Berkaitan dengan Endometriosis

Meskipun terapi konservatif endometriosis terbukti dapat mengurangi rasa nyeri namun belum ada data yang menyebutkan bahwa pengobatan dapat meningkatkan fertilitas. Beberapa penelitian RCT melaporkan bahwa penggunaan progestin dan agonis GnRH tidak dapat meningkatkan fertilitas pasien endometriosis derajat ringan sampai sedang. Penelitian acak yang dilakukan pada 71 pasien endometriosis derajat ringan sampai sedang melaporkan laju kehamilan dalam 1-2 tahun sama dengan laju kehamilan bila diberikan agonis GnRH selama 6 bulan¹⁰. Review sistematik dan meta-analisis 16 penelitian acak yang dilakukan pada kelompok yang menggunakan obat-obatan penekan ovulasi dibandingkan dengan kelompok tanpa pengobatan atau danazol, melaporkan bahwa pengobatan obat-obatan penekan ovulasi (medroksi-progesteron, gestrinone, pil kombinasi oral, dan agonis GnRH) pada perempuan infertilitas yang mengalami endometriosis tidak meningkatkan kehamilan dibandingkan kelompok tanpa pengobatan (OR 0.74; 95% IK 0.48 to 1.15) atau dengan danazol (OR 1.3; 95% IK 0.97 to 1.76)⁹⁵. **(Level of Evidence IA)**

Pada uji *cochrane* terhadap 18 penelitian yang menilai efektivitas terapi hormonal lainnya dengan danazol didapatkan bahwa laju kelahiran hidup tidak berbeda secara bermakna pada kedua terapi (OR 1.15; IK 95% 0.57-2.32). Penelitian lainnya yang melibatkan 86 subjek juga menyimpulkan tidak didapatkan perbedaan laju kelahiran hidup yang bermakna pada pemberian analog GnRH maupun pil kontrasepsi oral (OR 0.69; IK 95% 0.26-1.85)⁹⁵. **(Level of Evidence IA)**

REKOMENDASI

Penekanan fungsi ovarium dengan terapi hormonal seperti danazol, analog GnRH, ataupun pil kontrasepsi oral untuk meningkatkan fertilitas pada kasus endometriosis ringan sampai sedang tidak efektif dan sebaiknya tidak direkomendasikan. (Rekomendasi A)

Penggunaan progestin dan agonis GnRH tidak dapat meningkatkan fertilitas pasien endometriosis derajat ringan sampai sedang. (Rekomendasi A)

Pemberian obat-obatan penekan ovulasi (medroksi-progesteron, gestrinone, pil kombinasi oral, dan agonis GnRH) pada perempuan infertilitas yang mengalami endometriosis tidak meningkatkan angka kehamilan yang signifikan. (Rekomendasi A)

Pemberian suplemen nutrisi ataupun terapi alternatif tidak direkomendasikan karena belum terdapat keuntungan maupun kerugian yang jelas mengenai pemakaiannya. (GPP)

6.3.2 Inseminasi Intrauterin pada Kasus Endometriosis

Efikasi stimulasi ovarium terkendali dengan gonadotropin dan UII telah dinilai pada uji acak terkendali yang melibatkan 103 pasangan dengan endometriosis derajat minimal hingga ringan. Subjek dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang mendapat intervensi dan kelompok dengan tatalaksana ekspektatif. Laju kehamilan pada kelompok dengan intervensi lebih tinggi 5.6 kali lipat dibandingkan kelompok kontrol (OR 5.56; IK 95% 1.18-17.4)⁹⁶. Pada penelitian lainnya yang dilakukan oleh Nulsen *et al* mengevaluasi kelompok dengan pemberian gonadotropin dan IUI dengan kelompok kontrol yang hanya dilakukan IUI saja. Laju kehamilan didapatkan lebih tinggi 5.1 kali lipat pada kelompok yang diberikan gonadotropin dibandingkan pada kelompok yang hanya dilakukan IUI tanpa diberikan induksi ovulasi. (OR 5.1; IK 95% 1.1-22.5)⁹⁷.

Hasil penelitian kohort retrospektif yang dilakukan pada 107 perempuan menunjukkan bahwa stimulasi ovarium terkendali dan IUI yang dilakukan enam bulan pasca operasi endometriosis derajat ringan dan minimal (sistem klasifikasi AFS/ASRM) memiliki angka kehamilan hingga 70%. Angka ini tidak jauh berbeda jika dibandingkan dengan angka kehamilan pada kasus *unexplained infertility*⁹⁸.

REKOMENDASI

Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), direkomendasikan kepada klinisi untuk melakukan inseminasi intrauterin (IUI) dengan stimulasi ovarium terkendali dibandingkan tatalaksana ekspektatif ataupun IUI saja (tanpa stimulasi ovarium) karena dapat meningkatkan angka kelahiran hidup. (Rekomendasi C)

Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), dapat dipertimbangkan oleh klinisi untuk melakukan inseminasi intrauterin (IUI) dengan stimulasi ovarium terkendali setelah enam bulan pasca tatalaksana operatif endometriosis karena angka kelahiran hidup tidak jauh berbeda dibandingkan pada kasus *unexplained infertility*. (Rekomendasi C)

6.3.3 Teknologi Reproduksi Berbantu pada Kasus Endometriosis

Pada tinjauan pustaka sistematis yang melibatkan 22 penelitian, 2.377 siklus kasus infertilitas terkait endometriosis dan 4.383 siklus kontrol didapatkan bahwa laju kehamilan lebih tinggi pada kasus endometriosis yang menjalani fertilisasi in vitro (FIV)⁹⁹. Angka keberhasilan FIV dan ICSI pada kasus infertilitas terkait endometriosis masih banyak perdebatan. Laju kehamilan pada kasus endometriosis derajat III dan IV dilaporkan lebih rendah dari kasus infertilitas yang diakibatkan faktor tuba (tanpa endometriosis)¹⁰⁰.

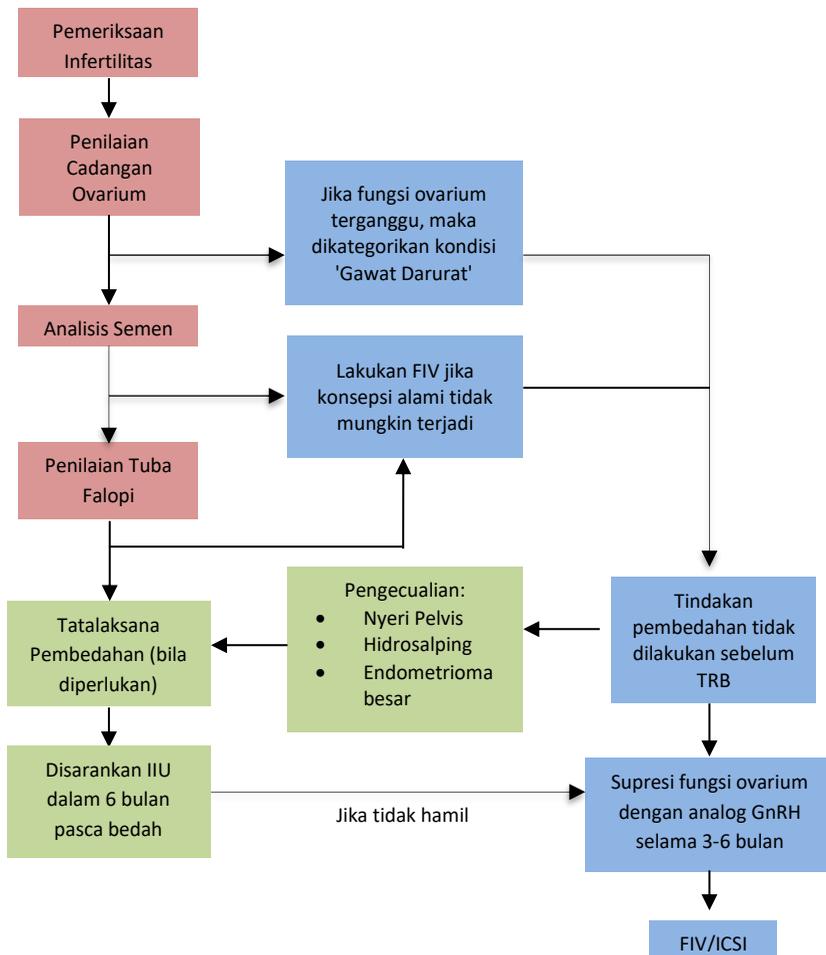
REKOMENDASI

Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) direkomendasikan pada kasus infertilitas dengan endometriosis terlebih lagi jika ada gangguan faktor tuba atau jika diakibatkan faktor laki-laki dan/atau jika terapi lainnya telah gagal. (GPP)

6.3.4 Tindakan Pembedahan

Cadangan ovarium merupakan kemampuan ovarium menjalankan fungsinya sebagai organ reproduksi, yang berkaitan dengan ukuran, jumlah dan kualitas folikel ovarium. Tindakan laparoskopi dapat mencederai jaringan ovarium dan menyebabkan penurunan cadangan ovarium. Kerusakan luas hingga mempengaruhi cadangan ovarium umumnya berkaitan dengan hilangnya jaringan ovarium selama pembedahan dan kerusakan sistem vaskuler jaringan ovarium selama laparoskopi. Penting mempertimbangkan keinginan pasien untuk hamil sehingga dapat ditentukan kebutuhan tindakan yang tepat guna mempertahankan ovarium dan fungsinya. Oleh karena itu, tatalaksana pembedahan pada endometriosis sebaiknya mempertimbangkan indikasi pembedahan, evaluasi pre-operasi (meliputi target pembedahan dan waktu intraoperatif yang tepat), teknik pembedahan serta pengalaman ahli bedah¹⁰¹⁻¹⁰³.

Pada penanganan infertilitas dengan endometriosis perlu dilakukan pemeriksaan dasar infertilitas yang lengkap. Pada gambar dibawah dapat dilihat algoritma penanganan infertilitas berdasarkan hasil pemeriksaan tersebut.



Gambar 6.1 Algoritma penanganan infertilitas akibat endometriosis, diadaptasi dari De Ziegler dkk¹⁰⁴

REKOMENDASI

EFI merupakan alat prediktor kehamilan pasca tindakan pembedahan endometriosis yang cukup baik dan dapat digunakan pada populasi yang luas. (Rekomendasi A)

Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), untuk meningkatkan laju kehamilan, tindakan eksisi atau ablasi lesi endometriosis serta adesiolisis lebih direkomendasikan dibandingkan dengan tindakan laparoskopi diagnostik saja. (Rekomendasi A)

Pada kasus infertilitas dengan endometrioma, direkomendasikan kepada klinisi untuk mendiskusikan pada pasien mengenai risiko pembedahan terhadap kemungkinan hilangnya fungsi ovarium. (GPP)

Tindakan laparoskopi dapat mencederai jaringan ovarium dan menyebabkan penurunan cadangan ovarium. (Rekomendasi A)

Tatalaksana pembedahan pada endometriosis sebaiknya mempertimbangkan indikasi pembedahan, evaluasi pre-operasi (meliputi target pembedahan dan waktu intraoperatif yang tepat), teknik pembedahan serta pengalaman ahli bedah. (Rekomendasi A)

Pada kasus endometriosis derajat III/IV (sistem klasifikasi AFS/ASRM) dapat dipertimbangkan tindakan laparoskopi untuk meningkatkan laju kehamilan spontan. (Rekomendasi B)

6.4 Tatalaksana Faktor Uterus

Suatu penelitian kohort menunjukkan bahwa laju kehamilan pada kasus infertilitas dengan mioma submukosum memiliki angka yang lebih rendah dibandingkan pada kasus infertilitas dengan penyebab yang lain (RR 0.3; IK 95% 0.13-0.70). Tindakan miomektomi tidak memiliki hubungan dengan peningkatan laju kelahiran hidup (RR 0.98; IK 95% 0.45-2.41) tetapi memiliki hubungan dengan peningkatan laju kehamilan (RR 1.72; IK 95% 1.13-2.58)¹⁰⁵. (*Level of Evidence IIB*). Tindakan pembedahan pada kasus mioma submukosum memiliki efektivitas yang lebih baik pada laju kehamilan pasca FIV. Fernandez *et al* menyimpulkan adanya perbaikan klinis pada pasien infertilitas dengan mioma submukosum yang menjalani tindakan pembedahan. Hal ini dikarenakan tidak adanya lesi yang mendistrorsi rongga uterus sehingga peluang implantasi lebih banyak terjadi dibandingkan pada mioma intramural^{106, 107}.

Hart *et al.* menemukan adanya penurunan peluang kehamilan pada kasus infertilitas dengan mioma intramural pasca TRB (OR 0.46; IK 95% 0.24-0.88)¹⁰⁸. (**Level of Evidence IIB**) Sunkara *et al* melakukan suatu meta-analisis terhadap 19 penelitian observasional yang melibatkan 6087 siklus FIV. Hasil meta-analisis tersebut didapatkan bahwa terdapat penurunan laju kehamilan hidup (RR 0.79; IK 95% 0.70 – 0.88) dan laju kehamilan klinis (RR 0.85; IK 95% 0.77 – 0.94) yang bermakna pada kasus infertilitas dengan mioma intramural pasca tindakan FIV¹⁰⁹. (**Level of Evidence IB**)

Suatu uji acak terkendali yang melibatkan 109 subjek membandingkan metode pembedahan miomektomi yaitu miomektomi per abdominal dan per laparoskopi. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada laju kehamilan (55.9% pada miomektomi per abdominal dan 53.6% pada miomektomi per laparoskopi) maupun angka keguguran (12% pada miomektomi per abdominal dan 20% pada miomektomi per laparoskopi)¹¹⁰. (**Level of Evidence IB**)

Review sistematik oleh Maheshwari *et al*, melaporkan bahwa adenomiosis dapat meningkatkan insiden terjadinya kelahiran prematur (OR -1.84; 95% IK, 1.32–4.31) dan ketuban pecah dini (OR -1.98; 95% IK, 1.39–3.15). Tiga *case series* yang mengamati efek dari operasi pada perempuan dengan ademiosis melaporkan kelahiran hidup pada dua *case series* sebanyak (15/36) dan (2/14) atau tidak lebih dari setengah kasus yang diamati. Sedangkan satu *case series* melaporkan angka kehamilan (4/8). Penelitian review sistematik ini melaporkan bahwa tidak ada terapi fertilitas yang terbukti efektif pada adenomiosis¹¹¹. (**Level of Evidence IA**)

Sebuah review sistematik pada 6 artikel dengan total 353 pasien menunjukkan bahwa hanya 1 artikel yang melaporkan kehamilan spontan setelah operasi. Secara keseluruhan laju kehamilan setelah operasi reseksi adenomiosis yaitu 38.8%. Laju keguguran 17.9%, dan laju kelahiran hidup 30.4% dengan laju kehamilan spontan yang sangat rendah yaitu 18.2%¹¹². (**Level of Evidence IA**)

Pada kasus polip endometrium, sebuah sistemik review menunjukkan bahwa laju kehamilan meningkat sebesar 78.3% setelah polipektomi dan 50% setelah melakukan reseksi polip. Pada perempuan subfertil, polipektomi histerokopik dapat meningkatkan infertilitas dengan laju kehamilan mencapai 43%-80%. Reseksi polip endometrium disarankan pada perempuan infertil untuk meningkatkan kemungkinan hamil secara natural ataupun dengan ART¹¹³. (**Level of Evidence IA**)

Sindrom asherman atau adesi intrauterin direkomendasi untuk melakukan terapi operasi hanya jika pasien memiliki gejala dan masalah reproduksi. Penelitian review komprehensif melaporkan keberhasilan pada 638 pasien dengan sindrom asherman yang melakukan terapi adenolisis dan penempatan IUD . Adenolisis histeroskopik direkomendasikan pada perempuan yang menginginkan kehamilan. Sebuah penelitian retropektif yang besar menunjukkan bahwa laju konsepsi secara keseluruhan adalah 48% dengan laju kelahiran >80% dalam waktu 8.9±3 bulan setelah operasi¹¹⁴. *(Level of Evidence IA)*

Adesi intrauterin yang terjadi akibat endometritis tuberkulosis (TB) atau tuberkulosis genital, dapat diobati dengan regimen pengobatan yang sama dengan TB Paru. Terapi Rifampisin, Isoniazid, Pirazinamid, dan Etambutol atau RHZE diberikan selama 2 bulan dilanjutkan terapi RH selama 4 bulan pada endometritis TB. Laparoskopi pada pasien pasca terapi menunjukkan bahwa tuberkel dan asites berkurang, namun adesi intrauterin mungkin masih ada. Laju kehamilan spontan post terapi anti tuberkulosis berkisar 31-50%^{115,116}. Operasi pada endometritis TB tidak lebih efektif dibandingkan dengan terapi menggunakan rifampisin dan obat lainnya, selain itu komplikasi seperti peritonitis dan perdarahan dapat terjadi pasca operasi. Prognosis fertilitas pada endometritis TB bergantung pada tingkat keparahan, namun pasien dengan adesi yang parah memiliki prognosis yang buruk. Prognosis fertilitas yang baik didapatkan pada pasien yang mendapatkan pengobatan TB lebih awal¹¹⁶. *(level of Evidence IV)*

REKOMENDASI

Tindakan pembedahan pada mioma submukosa memiliki luaran yang lebih baik terhadap angka kehamilan dibandingkan pada kasus mioma intramural. (Rekomendasi C)

Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada metode pembedahan miomektomi (per abdominal maupun per laparoskopi) terhadap laju kehamilan maupun angka keguguran. (Rekomendasi C)

Tindakan pembedahan pada mioma intramural memiliki luaran yang lebih buruk terhadap angka kehamilan dibandingkan pada kasus mioma submukosum. (Rekomendasi C)

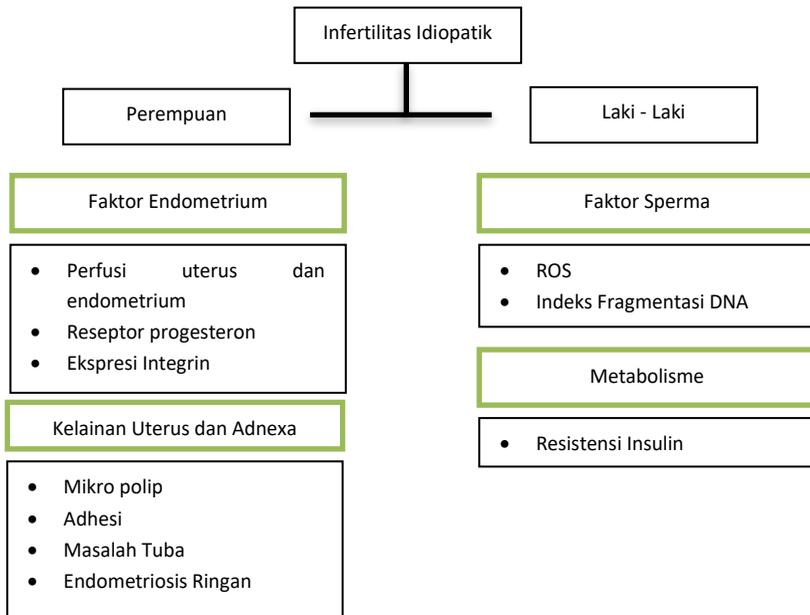
Dibutuhkan penelitian uji acak terkendali lebih banyak untuk mengevaluasi keuntungan tindakan pembedahan pada leiomioma dalam meningkatkan angka kelahiran hidup. (Rekomandasi C)

Belum cukup bukti yang menunjukkan manfaat dari pembedahan adenomiosis terhadap fertilitas pasien (Rekomendasi A)

6.5 Tatalaksana Infertilitas Idiopatik

Infertilitas idiopatik merupakan suatu kondisi dimana terjadi kegagalan kehamilan tanpa ditemukannya penyebab definitif dari infertilitas tersebut. Umumnya, kondisi ini terjadi pada pasangan infertil sebesar 10-20%^{117, 118}. (*Level of Evidence IB*) Diagnosis infertilitas idiopatik ditegakkan apabila didapatkan patensi tuba (melalui pemeriksaan histerosalpingogram dan/laparoskopi), fungsi ovulatori yang normal (suhu basal tubuh, perubahan mucus serviks, peningkatan LH serum atau progesterone saat fase mid-luteal) dan analisis semen yang normal¹¹⁹. (*Level of Evidence IB*)

Pada gambar dibawah dapat dilihat faktor-faktor yang berperan terhadap terjadinya infertilitas idiopatik.



Gambar 6.2 Penyebab Infertilitas Idiopatik¹²⁰

6.5.1 Manajemen ekspektatif⁸

Kemungkinan hamil spontan yang relatif tinggi pada pasangan infertilitas idiopatik mendukung strategi penanganan secara ekspektatif⁸.

Pasangan dapat diberi pengertian tentang masa subur, dan disarankan untuk melakukan hubungan seksual tanpa kontrasepsi. Data yang mendukung strategi ini diperkuat oleh berbagai sumber. Snick dkk melaporkan angka kehamilan kumulatif sebesar 27.4% selama 12 bulan pada pasangan yang ditemui secara kohort di layanan primer. (*Level of Evidence III*)

Collins dkk mengobservasi kelahiran hidup sebesar 14.3% selama 12 bulan tanpa terapi pada kasus infertilitas idiopatik di layanan sekunder dan tersier. Studi terbaru di Belanda menjumpai banyak kehamilan spontan terjadi pada pasangan yang mengalami infertilitas idiopatik. (*Level of Evidence III*)

Studi RCT di Skotlandia melaporkan 17% perempuan berumur rata-rata 32 tahun yang memiliki lama infertilitas 30 bulan, mendapatkan kehamilan spontan serta kelahiran hidup 6 bulan pasca manajemen ekspektatif. Analisis ekonomi-kesehatan berdasarkan data yang sama menunjukkan bahwa selain tidak ekonomis, terapi empirik klomifen sitrat dan inseminasi intra uterin (IIU) tanpa stimulasi tidak memberikan hasil yang lebih baik. (*Level of Evidence IB*)

Penelitian acak jangka panjang di Belanda pada pasien yang memiliki prognosis sedang melaporkan tidak perbedaan bermakna dalam angka kehamilan 6 bulan pasca manajemen ekspektatif atau IIU (dengan stimulasi). Penghematan biaya sebesar 2616 euro dijumpai pada kelompok pasien yang menjalani tatalaksana ekspektatif. (*Level of Evidence III*)

6.5.2 Klomifen Sitrat⁸

Klomifen sitrat dapat mengatasi kasus infertilitas idiopatik dengan cara memperbaiki disfungsi ovulasi ringan dan merangsang pertumbuhan folikel multipel. Pasien dianjurkan untuk memulai terapi inisial 50 mg sehari mulai pada hari ke-2-6 siklus haid. Pemantauan folikel dengan USG transvaginal dilakukan pada hari ke 12 untuk menurunkan kemungkinan terjadinya kehamilan ganda. Pasangan disarankan untuk melakukan hubungan seksual terjadwal dari hari ke-12 siklus haid. Apabila dicurigai adanya respon ovarium yang berlebihan, siklus dibatalkan dan pasangan diminta tidak melakukan hubungan seksual sampai siklus haid berikutnya.

Penggunaan klomifen telah dikenal oleh semua pasangan infertilitas karena murah, non-invasif, dan tidak membutuhkan pemantauan klinis yang banyak. Kejadian kehamilan ganda dan risiko terjadinya kanker ovarium dijadikan dasar dalam pertimbangan risiko dan manfaat.

Studi RCT yang membandingkan klomifen dengan manajemen ekspektatif melaporkan bahwa kelahiran hidup pada kedua grup tidak jauh berbeda (OR 0.79, 95% IK 0.45 dan 1.38). Hal ini menunjukkan tidak ada manfaat yang diperoleh dari penggunaan klomifen sitrat pada kelompok infertilitas idiopatik. (*Level of Evidence IB*)

Review Cochrane oleh Hughes dkk tidak menunjukkan adanya perbedaan angka kehamilan antara kelompok klomifen sitrat dibandingkan dengan manajemen ekspektatif (OR 1.03, 95% IK 0.64 to 1.66). Data dua studi yang menganalisis penggunaan klomifen sitrat bersamaan hCG sebagai pemicu ovulasi juga tidak menunjukkan adanya manfaat (OR 1.55, 95% IK 0.58 to 4.60). Kejadian kehamilan kembar relatif sama pada kedua grup (OR 1.01, 95% IK 0.14 to 7.19). (Tabel 6.1). (*Level of Evidence II*)

Wordsworth dkk yang mengevaluasi efektifitas biaya penggunaan klomifen secara empirik dibandingkan manajemen ekspektatif melaporkan bahwa kelompok klomifen sitrat lebih mahal dan kurang efektif dibandingkan manajemen ekspektatif.

6.5.3 Inseminasi Intrauterin⁸

Inseminasi intrauterin dengan atau tanpa stimulasi merupakan pilihan pada tatalaksana infertilitas idiopatik. Peningkatan jumlah spermatozoa yang motil dalam uterus dan menempatkan sperma dalam jarak yang dekat terhadap 1 atau lebih oosit berpotensi meningkatkan kemungkinan terjadinya kehamilan. Inseminasi dapat dilakukan dengan atau tanpa prosedur stimulasi ovarium.

6.5.3.1 Inseminasi intra uterin (IIU) vs manajemen ekspektatif⁸

Studi multisenter di Skotlandia pada 507 pasangan infertilitas idiopatik, 34 pasangan mengalami infertilitas laki-laki ringan, 34 pasangan mengalami endometriosis ringan dibagi menjadi 3 grup: manajemen ekspektatif, klomifen sitrat, dan IIU. Studi ini melaporkan angka kelahiran hidup sebanyak 17% (32 dari 193), dan 23% (43 dari 191) pada manajemen ekspektatif dan IIU yang tidak bermakna secara statistik (OR 1.46, IK 95% 0.88-2.43). Angka kehamilan klinis juga sama pada kelompok ekspektatif (17%) dibandingkan kelompok IIU (23%) yang secara statistik tidak berbeda bermakna (OR 1.41, IK 95% 0.73-2.74).

Review Cochrane oleh Veltman-Verhulst dkk³⁴ melaporkan angka kelahiran hidup di grup IIU sebesar 23% (38 dari 167) dan pada kelompok manajemen ekspektatif sebesar 16% (27

dari 1.67). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (OR 1.60, IK 95% 0.92 -2.78). (*Level of Evidence II*)

6.5.3.2 Kломifen sitrat pada inseminasi intrauterin vs manajemen ekspektatif

Review Cochrane pada dua penelitian oleh Hughes dkk membandingkan manfaat kломifen sitrat dalam tindakan IIU dan manajemen ekspektatif. Hasilnya tidak bisa menunjukkan manfaat klinis pada terapi kломifen dan IIU (OR 2.40, IK 95% 0.70-8.19). (*Level of Evidence II*)

6.5.3.3 Inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium vs manajemen ekspektatif ⁸

Steures dkk melakukan uji klinis acak multisenter di Belanda membandingkan stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin atau kломifen sitrat terhadap IIU atau manajemen ekspektatif pada pasangan infertilitas idiopatik yang memiliki prognosis sedang. Angka kelahiran hidup pada kedua grup tidak jauh berbeda yaitu sebesar 26 dari 127 (20%) pada kelompok stimulasi ovarium dan sebesar 30 dari 126 (24%) pada kelompok manajemen ekspektatif (OR 0.82; IK 95% 0.45-1.49). Perbedaan pada kejadian kehamilan multipel tidak bermakna secara statistik (OR 2.00, IK 95% 0.18-22.34). (*Level of Evidence IA*)

Deaton melakukan uji klinis acak pada 67 perempuan infertilitas idiopatik dan endometriosis pasca pembedahan. Dibandingkan antara kelompok IIU dengan stimulasi ovarium terhadap kelompok konsepsi alamiah. Didapatkan angka kehamilan 34% (IIU) vs 14% (manajemen ekspektatif). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik meskipun rasio odds mencapai 3.2 dengan IIU, (IK 95% 0.82-12.50). (*Level of Evidence IA*)

Namun pada penelitian Farquhar dkk melakukan uji klinis acak membandingkan IIU dengan stimulasi ovarium dengan manajemen ekspektatif pada perempuan infertilitas idiopatik. Didapatkan jumlah angka kelahiran hidup lebih tinggi pada kelompok yang diberikan tindakan IIU dengan stimulasi ovarium yaitu 31 dari 101 (31%) dibandingkan kelompok manajemen ekspektatif yaitu 9 dari 100 (9%). Perbedaan ini bermakna secara statistik (RR 3,41, IK 95% 1.71-6.79; p=0.0003).¹²¹ (*Level of Evidence IA*)

REKOMENDASI

IIU dengan stimulasi ovarium merupakan penatalaksanaan yang aman dan efektif pada infertilitas idiopatik. (Rekomendasi A)

6.5.3.4 Inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium vs koitus terjadwal pada siklus yang distimulasi⁸

Review stimulasi ovarium dilanjutkan IIU vs hubungan seksual terjadwal oleh Veltman-Verhulst dkk, melaporkan angka kelahiran hidup yang tidak berbeda (OR 1.59, IK 95% 0.88-2.88). Protokol stimulasi yang dilakukan pada studi ini menggunakan klomifen sitrat, gonadotropin serta kombinasi klomifen sitrat dan gonadotropin. Empat studi melaporkan kehamilan multipel dan rasio odd sebesar 1.46 (IK 95% 0.55-3.87). (*Level of Evidence II*)

6.5.3.5 Inseminasi intrauterin pada siklus alami vs inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium⁸

Penelitian multisenter terbesar yang mengevaluasi IIU dilakukan di Amerika Serikat oleh Guzick dkk, mengikutkan 932 pasangan dengan infertilitas idiopatik atau infertilitas faktor laki-laki. Dilakukan randomisasi menjadi 4 grup tatalaksana yaitu inseminasi intraservikal (IIS), IIU, IIS dengan stimulasi ovarium dan IIU dengan stimulasi ovarium. Setiap pasangan direncanakan untuk menjalani 4 siklus pengobatan. Angka kelahiran per pasangan lebih tinggi secara bermakna pada IIU dengan stimulasi ovarium (33%) dibandingkan dengan tiga grup lain [10%]. Tindakan IIU dengan stimulasi ovarium sebanyak 3 kali meningkatkan kemungkinan hamil dibandingkan IIS atau IIS dengan stimulasi ovarium. (*Level of Evidence IA*)

Review Cochrane oleh Veltman-Verhulst dkk melaporkan rasio odds kelahiran hidup IIU dengan stimulasi ovarium dibandingkan IIU dengan siklus alamiah (OR 2.07, IK 95% 1.22-3.50). Uji klinis acak oleh Murdoch (n =39) mendapatkan jumlah kehamilan multipel yang sama pada kedua grup (OR 3.00, IK 95% 0.11-78.27). Guzick dkk melaporkan kehamilan multipel sebanyak 29% pada IIU dengan stimulasi ovarium dibandingkan 4% pada grup IIU. (*Level of Evidence II*)

6.5.3.6 Inseminasi intrauterin vs Fertilisasi in vitro⁸

Goverde dkk dalam sebuah uji klinis acak membandingkan IIU dan IIU dengan stimulasi ovarium terhadap FIV pada pasangan infertilitas idiopatik atau infertilitas karena faktor laki-laki. Penelitian ini mengikutkan 86 pasangan pada kelompok IIU, 85 pasangan pada kelompok IIU dengan stimulasi ovarium dan 87 pasangan pada kelompok FIV. Setiap pasangan direncanakan

untuk mengikuti 6 siklus terapi. Perbedaan angka kelahiran hidup antara kelompok FIV (41%) dan IIU (26%) tidak bermakna secara statistik, dengan rasio odds sebesar 1.96 (IK 95% 0.88-4.36). **(Level of Evidence IB)**. Review Cochrane oleh Pandian dkk membandingkan IIU dengan stimulasi ovarium terhadap FIV menghasilkan rasio odds sebesar 1.09 (IK 95% 0.74-1.59). Angka kehamilan multipel pada kedua kelompok memiliki rasio odds sebesar 0.64 (IK 95% IK 0.31-1.29). **(Level of Evidence II)**

Studi Reindollar dkk pada 36.503 pasangan infertilitas idiopatik dibagi menjadi 2 kelompok. Pada kelompok konvensional pasangan menjalani 3 siklus IIU dengan klomifen sitrat, diikuti 3 siklus IIU dengan gonadotropin dan selanjutnya FIV. Pada kelompok kedua pasangan langsung menjalani FIV setelah IIU dengan klomifen sitrat. Didapatkan angka kehamilan yang lebih tinggi pada kelompok kedua (rasio hazard 1.25, IK 95% 1.00-1.56). Angka kehamilan per siklus adalah 7.6%, 9.8%, dan 30.7% pada IIU dengan klomifen sitrat, IIU dengan gonadotropin serta FIV. **(Level of Evidence IB)**

Sebuah sistematik review oleh Gunn dkk didapatkan 13 penelitian dengan total 3.081 pasien yang sesuai kriteria inklusi. Berdasarkan data yang didapat, FIV, dengan atau tanpa injeksi sperma intrasitoplasma, ternyata tidak lebih efektif dibandingkan gonadotropin dengan IIU pada pasien infertilitas idiopatik¹²². **(Level of Evidence IA)**

Nandi dkk dalam sebuah uji klinis acak membandingkan IIU dengan stimulasi ovarium dan FIV pada pasangan infertilitas idiopatik. Penelitian ini mengikutkan 207 pasangan, dimana 101 pasangan direncanakan untuk mengikuti 3 siklus IIU dengan stimulasi ovarium dan 106 pasangan direncanakan untuk mengikuti 1 siklus FIV. Perbedaan angka kelahiran hidup antara kelompok FIV (31,1%) dan IIU dengan stimulasi ovarium (24,7%) tidak bermakna secara statistik (RR 1.3, IK 95% 0.81-1.96)¹²³. **(Level of Evidence IA)**

REKOMENDASI

Dokter sebaiknya memberikan konseling yang sesuai mengenai sifat empiris dari pilihan pengobatan pada infertilitas idiopatik, saat ini termasuk FIV sampai terdapat data lebih lanjut. (Rekomendasi A)

6.5.3.7 Luteal Phase Support (LPS) pada Inseminasi Intrauterin

Implantasi embrio membutuhkan endometrium yang telah mengalami diferensiasi menjadi fase sekretori dibawah pengaruh hormon progesteron. Insufisiensi progesteron pada fase luteal dapat menyebabkan perubahan pada fungsi sekretori endometrium dan kegagalan implantasi embrio. Sebuah sistemik review melaporkan sebanyak 927 pasien yang mendapatkan stimulasi ovarium dengan gonadotropin pada siklus IIU. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok yang mendapatkan progesteron sebagai *luteal phase support* memiliki laju kehamilan (RR 1.56, 95% IK 1.21–2.02, $p < 0.001$) dan angka kelahiran hidup (RR 1.77, 95% IK 1.30–2.42, $p < 0.001$) yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan progesteron. Sedangkan pada pasien dengan stimulasi ovarium menggunakan klomifen sitrat, pemberian progesteron tidak menunjukkan peningkatan laju kehamilan (RR 0.85, 95% IK 0.52–1.41, $p < 0.53$) dibandingkan dengan pasien yang tidak diberikan LPS¹²⁴. (*Level of Evidence IA*)

REKOMENDASI

Luteal phase support pada IIU dengan stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin dapat meningkatkan laju kehamilan dan angka kelahiran hidup secara signifikan. (Rekomendasi A)

6.6 Tatalaksana pada Faktor Sperma

6.6.1 Tatalaksana infertilitas pada laki-laki

Secara garis besar, tata laksana infertilitas dibagi menjadi dua bagian besar yakni pertama: tatalaksana yang bersifat konvensional terdiri dari medikamentosa dan pembedahan, kemudian kedua: tatalaksana yang termasuk dalam reproduksi berbantu, seperti inseminasi intra uterin (IIU) dan *in vitro fertilization* (FIV) - *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI). Terapi medikamentosa ada yang dilaksanakan secara rasional per kausal, berdasarkan patofisiologi, namun ada pula yang dilaksanakan secara empiris, berdasarkan pendekatan hipotetik.

Terapi medikamentosa yang dilaksanakan secara rasional, dilakukan berdasarkan gangguan yang menyebabkannya, yakni :

1. Gangguan seksual
 - a. Pada disfungsi ereksi, dapat diberikan preparat PDE-5 inhibitor, baik sildenafil, tadalafil ataupun vardenafil

- b. Pada ejakulasi retrograd, dapat diberikan preparat seperti efedrin 25-50 mg qid, pseudoefedrin 60 mg qid atau imipramin 25 mg bid
2. Gangguan hormonal¹²⁵
 - a. Pada hipogonadism hipogonadotropin, dapat diberikan :
 - Human gonadotropin 1 x 250 mcg Ovidrel per minggu atau 2 x 500 U HCG per minggu selama 4-6 minggu (hingga 6 bulan), dikombinasi dengan 75-150 U hMG/FSH , 2-3 kali per minggu.
 - GnRH 25-50 ng per kg BB bw setiap 90-120 menit
 - b. Pada hiperprolaktinemia, dapat diberikan preparat cabergolin 0.125 – 1 mg dua kali per minggu atau bromokriptin 2.5 – 10 mg setiap minggu
 - c. Pada perbandingan hormon androgen-estrogen T/E < 10, dapat diberikan anaztrazol 1 mg/hari atau letrozol 2.5 mg per hari
 - d. Pada CAH, dapat diberikan deksametason 0.25 – 0.75 mg per hari atau hidrokortison 6-15 mg/m² per hari
3. Infeksi. Pada kasus infeksi, antibiotik diberikan sesuai dengan mikroorganismenya, seperti yang tertera pada tabel 6.1 ^{8, 10, 66}

Tabel 6.1 Antibiotik pada infeksi menular seksual

Mikroorganisme	Antibiotik	Dosis
C.trachomatis	Azitromisin	1 g dosis tunggal
	Doksisiklin	100 mg oral, 2 kali sehari, selama 7 hari
	Eritromisin	500 mg oral, 4 kali sehari, selama 7 hari
	Levofloksasin	500 mg oral, 1 kali sehari, selama 7 hari
	Ofloksasin	300 mg oral, 2 kali sehari, selama 7 hari
N.gonorrhoeae	Ceftriakson	125 mg IM, dosis tunggal
	Ciprofloksasin	500 mg per hari, 2 – 3 minggu
	Levofloksasin	400 mg per hari, 2 – 3 minggu
	Ofloksasin	250 mg per hari, 2 – 3 minggu Dikombinasikan dengan azitromisin atau doksisiklin selama 7 hari
Mycoplasma spp	Eritromisin	2 – 3 minggu
T.vaginalis	Metronidazol	2 g

4. Antibodi antisperma : prednison 96 mg per hari, selama 7 hari
5. Amikrobal leukospermia : rofekoksib 25 mg per hari, valdekoksib 20 mg per hari, selama dua minggu
6. Adjuvan (infeksi) : serratiopeptidase 30.000 – 60.000 UI per hari

Selain terapi medikamentosa, dapat dilakukan terapi empiris yang dilaksanakan melalui pendekatan berupa:

1. Stimulasi spermatogenesis

Stimulasi spermatogenesis dapat dilakukan dengan pemberian gonadotropin, antiestrogen/SERMs dan fitofarmaka.

Pemberian FSH pada kasus NOA dengan *maturation arrest* dilakukan Efesoy dengan hasil berupa 18% responden mengalami perolehan sperma dari ejakulat dan 18% responden dari TESE¹²⁶. Selain itu, penelitian oleh Aydos yang membandingkan responden yang diberikan FSH, didapatkan hasil berupa peningkatan jumlah responden yang mengalami perolehan sperma dari TESE pada kelompok yang diberikan FSH (45%) dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan FSH (37%)¹²⁷.

Shiraishi melakukan penyuntikan hCG 5000 IU 3 kali seminggu secara subkutan selama 3 bulan pada kasus NOA, dengan hasil berupa perolehan sperma dari TESE sebesar 15% dan bila dikombinasikan dengan pemberian FSH 150 IU 3 kali seminggu, diperoleh sperma dari TESE sebesar 27%, sedangkan pada kelompok yang tidak diberikan HCG, tidak diperoleh sperma dari TESE¹²⁸.

Pemberian SERM dilakukan seperti pada tabel 6.2. Hussein *et al.* melakukan penelitian multisenter dengan memberikan CC 50 mg pada kasus NOA dan diperoleh sperma pada ejakulasi pada 64% responden dengan konsentrasi yang bervariasi dari 1 hingga 16 juta/ml¹²⁹.

Tabel 6.2 Pemberian SERM ¹²⁹

Jenis SERM	Dosis
Klomifen Sitrat	25 mg per hari, selama 25 hari
	50 mg per hari
	100 mg per hari, selama 10 hari, setiap bulan

Tamoksifen	10 mg 2 kali per hari, selama 25 hari, setiap bulan
	12.5 mg per hari, kemudian dinaikkan hingga 25 mg per hari

Pemberian fitofarmaka yang dilakukan berupa tribulus terrestris dengan dosis 250 mg, 3 kali sehari.

2. Peningkatan fungsi epididimis

Untuk meningkatkan fungsi epididimis, dapat diberikan androgen lemah yang bertujuan untuk meningkatkan bioaktivitas androgen di epididimis dan di kelenjar asesorius lainnya.

3. Stimulasi metabolisme sperma

Untuk merangsang metabolisme sperma, terdapat beberapa preparat, diantaranya adalah :

- Kalikrein 200 U, 3 kali sehari
- Kaptopril 50 mg/hari
- Pentoksifilin 400 mg/hari, 1-3 kali per hari
- Zinc 50 mg, 2 kali per hari (aspartat) dan 220 mg, 2 kali per hari (sulfat)

4. Reduksi stres oksidatif

Untuk menurunkan stres oksidatif, diberikan dengan berbagai antioksidan seperti yang tertera pada tabel 6.3.

Tabel 6.3 Pemberian antioksidan ¹²⁵

Jenis antioksidan	Dosis
Vitamin C	1 g per hari
Vitamin E	600 mg per hari
Vitamin C + E	1 g per hari
Glutathion	600 mg per hari IM
Carnitin	4 g per hari
Coenzym Q 10	200 mg per hari
Lycopene	2 g, 2 kali per hari

Jenis antioksidan	Dosis
N-acetyl-cysteine	600 mg per hari
Pentoksifilin	1200 mg per hari

Terapi pembedahan dilaksanakan secara spesifik, berdasarkan gangguan yang menyebabkannya, yakni :

1. Varikokelektomi

Pada varikokelektomi, terdapat beberapa tehnik yang dapat digunakan yakni :

- a. Tehnik Palomo berupa ligase tinggi vena spermatika interna di supra inguinal atau abdomen, melalui operasi terbuka atau bedah laparoskopi
- b. Tehnik Ivanisevich yang dilakukan di trans inguinal dengan membuka kanalis
- c. Tehnik Marmar yang dilakukan di bawah funikulus dan cincin eksterna

Selain varikokelektomi, perbaikan varikokel dapat juga dilakukan dengan embolisasi yaitu dengan memasukkan agen sklerosing ke dalam vena spermatika interna^{125, 130}.

Menurut rekomendasi AUA and ASRM, terapi varikokel harus disarankan kepada pasien bila syarat- syarat terpenuhi:

- a. Varikokel dapat teraba
- b. Mengalami infertilitas
- c. Pasangan perempuan mempunyai status fertilitas normal atau dengan masalah infertilitas yang dapat dikoreksi
- d. Pasangan laki-laki mempunyai satu atau lebih parameter semen atau tes fungsi sperma yang abnormal

Tabel 6.4 Tingkat rekurensi dan komplikasi yang berhubungan dengan penatalaksanaan varikokel

Tatalaksana	Rekurensi/persistensi	Tingkat komplikasi
Skleroterapi antegrad ¹³¹	9%	Tingkat komplikasi 0,3-2,2%; atrofi testis; hematoma skrotum; epididimitis; eritema panggul kiri

Tatalaksana	Rekurensi/persistensi	Tingkat komplikasi
Skleroterapi retrograd ¹³²	9,8%	Efek samping dari medium kontras; nyeri panggul; tromboflebitis persisten; perforasi vascular
Embolisasi retrograd ^{133, 134}	3,8-10%	Nyeri karena tromboflebitis; hematom 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 ¹³⁵	13,3%	Adanya kemungkinan hilangnya cabang vena testicular
Ligasi tinggi ¹³⁶	29%	5-10% terjadi hidrokel
Bedah mikro ^{137, 138}	0,8-4%	Cedera arteri hidrokel pascaoperatif; hematom skrotum

2. Sperm retrieval dari epididimis

a. *Microsurgical epididymal sperm aspiration* (MESA)

Metode MESA diindikasikan pada kasus yang tidak dapat dilakukan vasktomi, pada agenesis vas deferens (CBAVD) dan obstruksi epididimis. Tehnik MESA diawali dengan pembukaan skrotum hingga dapat dilihat kaput epididimis, dilanjutkan dengan identifikasi, lalu aspirasi tubulus, kemudian diakhiri dengan penjahitan tubulus. Kerugian dari metoda ini adalah biaya operasi yang tinggi, waktu operasi yang lama dan penggunaan mikroskop intra operatif^{139, 140}.

Pasien dengan azoospermia akibat obstruksi epididimis didapat, *end-to-end* atau *end-to-side microsurgical epididymo-vasostomy* direkomendasikan, dengan *microsurgical intussusception epididymo-casostomy* menjadi teknik yang dipilih⁵⁵. Rekonstruksi mungkin dapat dilakukan unilateral atau bilateral, angka patensi dan kehamilan biasanya lebih tinggi dengan rekonstruksi bilateral. Sebelum operasi mikro, spermatozoa epididimis harus diaspirasi dan di kriopreservasi untuk keperluan ICSI jika operasi gagal¹⁴¹.

b. *Percutaneous epididymal sperma aspiration* (PESA)

Dengan indikasi yang sama dengan MESA, maka perbedaan PESA terletak pada tekniknya yakni berupa penggunaan jarum ukuran kecil (26G) yang disambung ke

jarum suntik 1 ml/tuberkulin kemudian dimasukkan melalui kulit skrotum ke epididimis. Cairan yang diperoleh dari epididimis lalu dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi medium penghantar, untuk kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Bila perolehan sperma gagal melalui metoda PESA, maka dilanjutkan dengan pengambilan sperma dari testis¹³⁹.

3. *Sperm retrieval* dari testis

a. *Testicular Sperm Aspiration* (TESA)

Metode TESA/TESE diindikasikan pada kasus yang tidak dapat diperoleh sperma dari epididimis (MESA/PESA). Metoda TESA dilakukan dengan menyisipkan jarum (18 atau 22G) melalui kulit skrotum ke dalam testis bagian kutub superior, lalu ke arah medium dan bawah. Cairan yang diperoleh dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi medium penghantar, untuk kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Bila perolehan sperma gagal melalui metode TESA, maka dilanjutkan dengan TESE¹³⁹.

b. *Testicular Sperm Extraction* (TESE)

Metoda TESE dilakukan dengan melakukan sayatan pada kulit skrotum anterior, dartos dan tunika vaginalis. Kemudian retraktor kecil ditempatkan untuk meningkatkan pemaparan terhadap tunika albuginea, dilanjutkan dengan melakukan irisan pada tunika albuginea dan mengekstraksi testis berupa fragmen-fragmen kecil (5 x 5 mm). Spesimen testis dapat segera diperiksa di bawah mikroskop untuk penggunaan di *Intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) atau dikirim ke laboratorium andrologi untuk penilaian Johnson¹³⁹.

4. *Transurethral resection of the ejaculatory ducts* (TURED)

TURED diindikasikan pada kasus obstruksi duktus ejakulatorius^{142, 143}, juga pada obstruksi akibat *midline intraprostatic cyst* insisi atau *unroofing* kista¹⁴². Jika evaluasi duktus seminalis distal dilakukan saat prosedur, instalasi pewarna *methylen blue* ke dalam vas dapat membantu untuk mendokumentasikan pembukaan saluran. Jika terjadi obstruksi fungsional saluran seminalis distal, TURED sering gagal untuk memperbaiki output sperma. Spermatozoa dapat dikembalikan dengan *antegrade seminal tract washout*¹⁴³. Spermatozoa yang didapatkan dari setiap tindakan operasi harus dikriopreservasi untuk membantu prosedur reproduksi¹³⁵. Keterbatasan angka keberhasilan tindakan operasi obstruksi duktus ejakulatorius pada kehamilan spontan harus dipertimbangkan terhadap

aspirasi sperma dan ICSI³⁵. 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*³⁵.

Terapi reproduksi berbantu yang dilaksanakan berdasarkan jumlah sperma motil, yaitu :

1. Inseminasi intra uteri (IIU)

IIU merupakan bagian dari tehnik reproduksi berbantu (TRB) yang memasukkan sperma pasca preparasi ke dalam kavum uteri, setelah sebelumnya diadakan stimulasi folikel pada ovarium. Preparasi sperma merupakan prosedur untuk menghilangkan prostaglandin, debris dan faktor-faktor yang membahayakan sperma, dengan tujuan memperoleh sperma motil lebih banyak. Ada 2 metode preparasi sperma yang paling sering digunakan yaitu :

a. *Swim up (SU)*

Metode ini mengandalkan kemampuan pergerakan aktif sperma dari semen ke medium preparasi di atasnya, kemudian dilakukan inkubasi. Keuntungan dari metode ini yakni menghasilkan sperma dengan presentasi motilitas dan morfologi normal yang lebih tinggi.(rujukan)

b. *Density gradient centrifugation (DGC)*

Metode ini menggunakan medium dengan dua gradien yang berbeda. Selama prosedur berlangsung, sperma dengan motilitas yang lebih tinggi akan bergerak secara aktif melewati perbedaan gradien dan akan membentuk sedimentasi pada dasar tabung, sedangkan sperma dengan motilitas yang kurang baik dan imotil akan tertahan pada lapisan dengan perbedaan gradien tersebut¹⁴⁴.

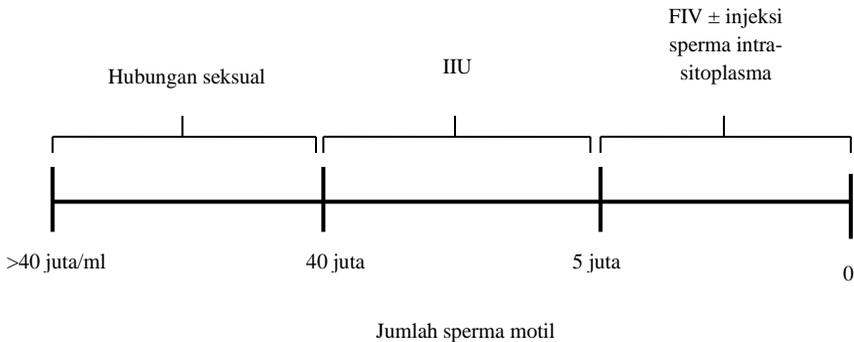
2. Fertilisasi in vitro (FIV) - *Intra cytoplasmic sperm injection (ICSI)*.

FIV-ICSI merupakan bagian dari tehnik reproduksi berbantu (TRB) yang menyuntikkan sperma pasca preparasi ke dalam oosit, setelah sebelumnya dilakukan denudasi folikel pasca stimulasi ovarium. Preparasi sperma pada FIV-ICSI bersifat lebih kompleks dibandingkan pada IIU, berupa gabungan antara metoda DGC yang dilanjutkan dengan metoda SU. Oleh karena lebih banyak tahap yang dilalui, maka jumlah sperma motil yang dihasilkan pada preparasi sperma ini lebih sedikit dibandingkan pada IIU, akan tetapi kecepatannya lebih tinggi dan morfologi normalnya lebih banyak, serta cukup jumlah untuk disuntikkan ke dalam oosit yang diperoleh. Namun bila kualitas sperma sebelum preparasi tidak memungkinkan untuk diproses dengan kompleks, contoh pada kasus

oligozoospermia yang ekstrim atau sperma hasil PESA/MESA/TESA/TESE yang sangat sedikit, maka metode preparasi dipilih yang sederhana dengan *simple washing* saja.

6.6.2 Tatalaksana berdasarkan jumlah sperma motil dan IFD

Selain tatalaksana infertilitas pada laki-laki di atas, pilihan program kehamilan apakah alami atau TRB, dapat didasarkan pada jumlah sperma motil yang diperoleh setelah terapi. Hitung jumlah sperma motil didapat dengan mengalikan konsentrasi sperma / milliliter (SC) x motilitas (A + B) dibagi dengan 100%¹⁴⁵. Bila jumlah sperma motil >40 juta/ml, maka pilihan program kehamilan masih dapat secara alami melalui hubungan seksual. Namun bila jumlah sperma motil <5 juta/ml, maka pilihan program kehamilan adalah FIV. Program kehamilan melalui IUI dipilih bila jumlah sperma motil antara >5 juta/ml dengan <40 juta/ml. (Gambar 6.7.) (*Level of Evidence III*)



Gambar 6.3 Pilihan program kehamilan berdasarkan jumlah sperma motil¹⁴⁶

Selain jumlah sperma motil, indeks fragmentasi DNA sperma (IFD) dapat pula digunakan sebagai penapisan kualitas sperma yang akan digunakan baik pada IUI atau FIV. Telah banyak penelitian yang membuktikan bahwa semakin tinggi IFD, maka semakin besar pula kegagalan kehamilan. Fernandez berusaha mengkategorikan IFD yang menunjukkan keberhasilan kehamilan tertinggi pada program TRB, misalnya IFD >30% maka program yang sesuai adalah FIV, sedangkan IFD >15% tapi <30% maka program yang sesuai adalah IUI, demikian pula bila IFD <15% maka konsepsi alami dengan hubungan seksual diperbolehkan. Akan tetapi tentunya nilai IFD ini harus dikombinasikan dengan jumlah sperma motil, karena bila IFD <15% dengan jumlah sperma motil 1 juta/ml, maka program kehamilan yang dipilih tetap FIV. Dengan kata

lain, indikator utama pemilihan program kehamilan tetap jumlah sperma motil, yang ditapis terlebih dahulu dengan IFD agar keberhasilan kehamilan lebih meningkat.

BAB VII

FERTILISASI IN VITRO (FIV) DALAM PENANGANAN INFERTILITAS

7.1 Indikasi FIV

Indikasi untuk dilakukan FIV diantaranya:

- Faktor sperma yang tidak dapat dikoreksi dengan pembedahan atau obat-obatan
- Oklusi tuba bilateral yang tidak dapat dikoreksi
- Tidak hamil pasca 3 - 4 x inseminasi intra uterin
- 6 bulan pasca koreksi tuba tetapi tidak terdapat kehamilan
- Endometriosis derajat sedang - berat (derajat minimal - ringan pasca inseminasi intra uterin tidak terdapat kehamilan)
- Infertilitas idiopatik dimana setelah 3 tahun tidak hamil (pasca inseminasi atau pengobatan)
- Gangguan ovulasi dan penurunan cadangan telur (pasca induksi ovulasi / inseminasi 3 – 6 siklus)
- Penurunan cadangan ovarium
- Keguguran berulang idiopatik
- *Inherited disease* yang dapat ditapis dengan *Preimplantation Genetic Testing* (PGT)

7.2 Definisi stimulasi ovarium terkendali

Stimulasi ovarium terkendali (SOT) adalah stimulasi ovarium yang dilakukan bersamaan dengan menekan kadar LH endogen atau sebuah proses dimana ovarium diberikan stimulasi hingga memproduksi beberapa folikel ovulatorik. Umumnya, kombinasi obat-obatan oral (clomiphene citrate) dan injeksi hormon reproduksi (FSH) digunakan untuk stimulasi ovarium hingga memproduksi folikel matur.

7.3 Tujuan stimulasi ovarium terkendali pada FIV

Stimulasi ovarium terkendali bertujuan untuk memaksimalkan proses kehamilan dan mencegah risiko iatrogenik, misalnya *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS). Tujuan utama stimulasi ini pada FIV adalah memberikan kesempatan bagi individu untuk menjalani kehamilan yang sukses dengan risiko minimal, sesuai karakteristik masing-masing individu^{147, 148}. Stimulasi dengan gonadotropin dilakukan sampai diameter folikel mencapai 17 – 18 mm pada minimal 3

folikel. Kondisi ini juga bisa didapatkan pada pasien yang awalnya menjalani stimulasi ovarium untuk inseminasi intrauterin.

7.4 Jenis-jenis protokol stimulasi ovarium ¹⁴⁹

Secara umum, protokol stimulasi ovarium dapat dibagi menjadi 3, yaitu:

- a) Protokol agonis GnRH (protokol panjang)
- b) Protokol antagonis GnRH
- c) Stimulasi ringan (*Mild stimulation*)

7.4.1 Protokol agonis (Protokol panjang/ Long protocol)

Protokol ini merupakan protokol yang paling banyak digunakan sebelum diperkenalkannya antagonis GnRH pada pusat-pusat FIV di dunia. Penyuntikan agonis GnRH (Buserelin 0.5 mg) dimulai 10 – 14 hari sebelum dimulainya pemberian gonadotropin. Biasanya pemberian agonis GnRH dimulai pada fase luteal madya. Penyuntikan gonadotropin dimulai setelah *down regulation* tercapai dan dosis agonis GnRH diturunkan menjadi 0.2 mg. Stimulasi dengan gonadotropin dilanjutkan sampai diameter folikel mencapai 17 – 18 mm pada minimal 3 folikel. Petik oosit dilakukan kurang lebih 36 jam setelah maturasi oosit dengan menggunakan hCG.

7.4.2 Protokol antagonis

Antagonis GnRH menghambat pengeluaran gonadotropin secara cepat (hanya beberapa jam) dengan menduduki reseptor GnRH di hipofisis secara kompetitif. Pemakaian antagonis GnRH pada protokol FIV memiliki beberapa keuntungan dibandingkan dengan agonis GnRH, seperti tidak menyebabkan kondisi hipo-estrogen dan *flare up*, berkurangnya jumlah injeksi serta rendahnya kejadian hiperstimulasi ovarium derajat berat dibandingkan dengan protokol agonis GnRH ¹⁵⁰⁻¹⁵⁴.

Cara penyuntikan antagonis GnRH dapat dilakukan secara *tetap* (0.25 mg per-hari mulai hari ke-6 atau ke-7 stimulasi), atau *fleksibel* (0.25 mg perhari saat folikel terbesar berukuran 14 – 15 mm). Penyuntikan dosis tunggal antagonis GnRH sebesar 3 mg juga dapat dilakukan pada hari ke-7 dan ke-8 stimulasi dengan atau tanpa penambahan pil kontrasepsi oral ¹⁵⁴.

7.4.3 Stimulasi ringan

Stimulasi minimal ringan merupakan tindakan SOT yang dilakukan dengan memakai gonadotropin dosis rendah dengan tujuan membatasi jumlah oosit pada saat petik oosit ^{155, 156}.

Beberapa kelebihan penggunaan minimal / stimulasi ringan pada program FIV diantaranya mengurangi ketidaknyamanan pasien, menurunkan risiko terjadinya sindrom hiperstimulasi ovarium serta mengurangi biaya secara keseluruhan. Beberapa studi yang dilakukan juga menunjukkan bahwa stimulasi minimal / ringan dapat meningkatkan kualitas oosit atau embrio dibandingkan dengan SOT konvensional¹⁵⁷. Beberapa kelemahan stimulasi minimal / ringan yang masih dijumpai saat ini adalah angka kehamilan yang lebih rendah¹⁵⁸ dan lebih sedikit embrio yang dapat disimpan-beku.

7.5 Berbagai jenis preparat gonadotropin¹⁵⁹

Jenis-jenis preparat gonadotropin antara lain:

- a) *Human menopausal gonadotropin* (hMG)
- b) *Urinary* FSH
- c) *Rekombinan* FSH (rFSH)
- d) *Rekombinan* LH (rLH)

7.5.1 *Human menopausal gonadotropin* (hMG)

Preparat *Human menopausal gonadotropin* memiliki aktivitas seperti FSH dan LH, namun selanjutnya preparat ini dihasilkan langsung dari komponen hCG dalam urin perempuan post-menopause. Preparat hMG konvensional dan *highly-purified* (HP-hMG) secara komersial tersedia dalam rasio FSH:LH = 1:1. (*Level of Evidence II*)

7.5.2 *Urinary* FSH

Preparat ini mengandung < 0.1 IU LH dan < 5% protein urinaria tidak teridentifikasi. Aktivitas FSH spesifik preparat ini sekitar 10.000 IU/mg protein dibandingkan dengan 100.150 IU/mg protein pada preparat hMG. Sama halnya dengan HP-hMG, HPhFSH juga memungkinkan pemberian injeksi subkutan. Rute pemberian subkutan akan meminimalisasi rasa nyeri dibandingkan injeksi muskular. (*Level of Evidence II*)

7.5.3 *Rekombinan* FSH (rFSH)

Prosedur teknologi rekombinan menggunakan gene-coding untuk FSH subunit alfa dan beta, dimana menyatu dalam inti DNA sel host melalui vector plasmid, menggunakan helix DNA yang mengandung gen FSH dan segmen DNA bakterial. Selanjutnya, berdiferensiasi dan memproduksi kadar rFSH yang adekuat. Tipe rekombinan FSH antara lain follitropin alfa dan

beta. Keduanya dihasilkan melalui proses purifikasi oleh kromatografi, diikuti dengan proses ultrafiltrasi. (*Level of Evidence II*)

7.5.4 Rekombinan LH (rLH)

Lutropin alfa merupakan satu-satunya bentuk rekombinan dari hormone LH manusia yang digunakan pada stimulasi ovarium terkendali. Jenis ini tersedia dalam bentuk vial 82.5 IU, perlu dilakukan pelarutan terlebih dahulu sebelum injeksi. Umumnya, pemberian menggunakan syringe atauspuit dengan dosis 75 IU lutropin alfa per vial. Setelah injeksi rLH secara subkutan, proses eliminasi dari dalam tubuh akan berlangsung dalam 24 jam.

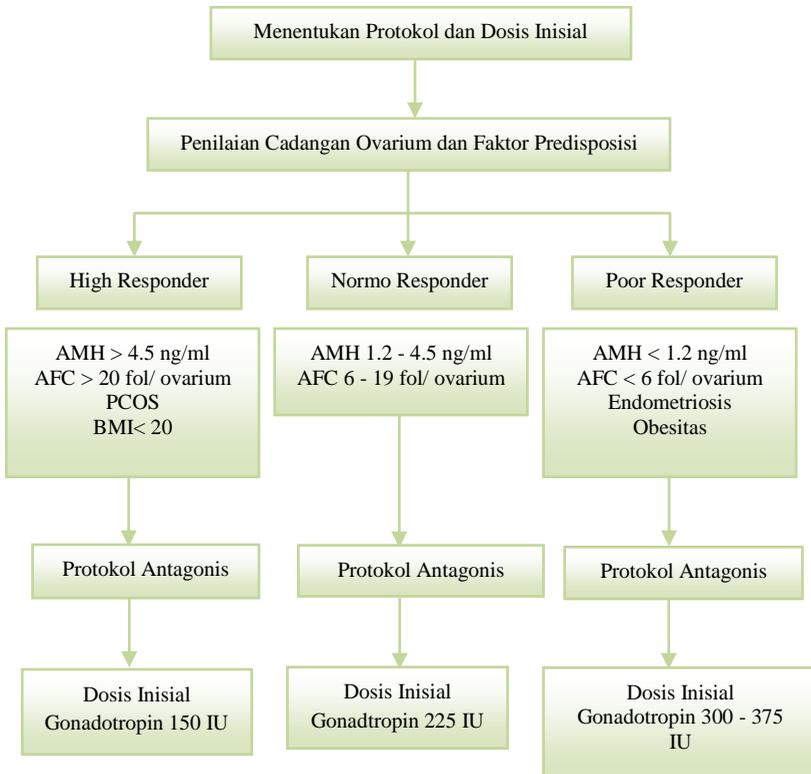
Mulai tahun 2007, kombinasi rFSH dan rLH dengan rasio 2:1 telah digunakan bagi perempuan yang membutuhkan suplementasi LH. Namun, bioekuivalens rFSH dan rLH baik pemberian tunggal maupun kombinasi tidak memberikan perbedaan hasil yang signifikan. (*Level of Evidence II*)

Corifollitropin alfa merupakan suatu glikoprotein rekombinan yang termasuk dalam golongan gonadotropin. Molekul hibrida ini memiliki efek yang menyerupai rFSH dan FSH endogen namun mempunyai bioavailabilitas yang mampu mempertahankan pertumbuhan folikel sampai 7 hari. Pada program FIV, diharapkan penggunaan corifollitropin alfa akan mengurangi jumlah penyuntikan pada SOT sehingga mengurangi ketidaknyaman untuk pasien¹⁶⁰. Corifollitropin alfa diindikasikan untuk SOT yang menggunakan antagonis GnRH pada perempuan yang mengikuti program FIV. Saat ini tidak diindikasikan untuk induksi ovulasi dan inseminasi intra-uterin.

7.6 Metode pemilihan protokol dan menentukan dosis gonadotropin

Pemilihan protokol stimulasi ovarium terkendali dan menentukan dosis gonadotropin dapat dipertimbangkan berdasarkan hasil penilaian cadangan ovarium dan faktor predisposisi. Selain umur, beberapa parameter klinis seperti FSH basal, inhibin B, folikel antral basal (FAB), volume ovarium dan anti-Mullerian hormone (AMH), dapat digunakan untuk meramalkan cadangan ovarium sebelum dimulainya program FIV¹⁶¹. Dari berbagai parameter tersebut, pemeriksaan FAB dan AMH mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tertinggi dalam memprediksi cadangan ovarium^{162, 163}. Nilai AMH kurang dari antara 1.2 – 1.4 ng/ml dan FAB kurang dari 6 – 8 merupakan titik potong berkurangnya cadangan ovarium¹⁶².

Cadangan ovarium menggambarkan tingkat potensial fungsi reproduksi terutama jumlah dan kualitas oosit. Perempuan dengan kadar AMH dan FSH normal akan menghasilkan jumlah oosit yang tinggi sedangkan perempuan dengan penurunan kadar AMH meskipun kadar FSH normal akan mengalami penurunan jumlah oosit yang signifikan. (*Level of Evidence IB*)



Gambar 7.1 Algoritma Pemilihan Protokol dan Penentuan Dosis Inisial^{164, 165}

REKOMENDASI

Pemilihan protokol stimulasi ovarium terkendali dan menentukan dosis gonadotropin dapat dipertimbangkan berdasarkan hasil penilaian cadangan ovarium dan faktor predisposisi. (Rekomendasi A)

Anti-Mullerian hormone (AMH) mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tertinggi dalam memprediksi cadangan ovarium. (Rekomendasi A)

7.7 Pemantauan stimulasi ovarium terkendali

Bagaimanapun, stimulasi ovarium terkendali guna mendapatkan banyak folikel akan meningkatkan risiko *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS). Perhitungan folikel ovarium melalui pemeriksaan ultrasonografi transvaginal dan/ pemeriksaan hormonal, terutama kadar estradiol serum seringkali digunakan untuk pemantauan SOT. Pemantauan ini dapat membantu klinisi dalam menghentikan siklus sedini mungkin jika respon ovarium tidak adekuat, menentukan waktu yang tepat untuk stimulasi pematangan folikular guna mendapatkan jumlah oosit matur yang maksimal dan menilai risiko terjadinya OHSS, yang penting untuk dipertimbangkan dalam memilih protokol tatalaksana.

Kombinasi pemeriksaan ultrasonografi transvaginal dan hormonal akan memberikan informasi lebih sehingga mengurangi risiko kesalahan pengambilan keputusan dibandingkan dengan pemantauan tunggal. Namun, hingga saat ini, pemeriksaan ultrasonografi transvaginal secara intensif masih dianggap kontroversial. Kombinasi pemantauan ini membutuhkan biaya yang mahal, durasi lama dan ketidaknyamanan pada pasien. Penelitian meta-analisis oleh Marthin dkk (2014) menyimpulkan bahwa pemantauan ultrasonografi transvaginal tunggal dapat dipertimbangkan sebagai alternatif. Hasil pemantauan SOT dengan ultrasonografi saja tidak berbeda jauh apabila dibandingkan dengan pemantauan kombinasi ultrasonografi transvaginal dan hormonal¹⁶⁶. (*Level of Evidence IA*)

REKOMENDASI

Pemeriksaan tunggal ultrasonografi transvaginal dapat dijadikan alternatif dalam pemantauan stimulasi ovarium terkendali pada FIV. (Rekomendasi A)

7.8 Luteal Phase Support

Tingginya kadar hormon steroid yang disekresikan oleh banyak korpus luteum pasca stimulasi ovarium, menyebabkan feedback negatif pada *hypothalamic-pituitary axis* sehingga terjadi penekanan pada sekresi LH¹⁶⁷.

Luteal phase support atau LPS dipertimbangkan sebagai standar terapi pada pasien yang melakukan FIV untuk mendukung implantasi dan meningkatkan laju kehamilan. Beberapa pilihan terapi, yaitu suplementasi progesteron, hCG, dan agonis GnRH dapat digunakan. Hanya hCG dan progesteron yang telah diteliti dan disetujui¹⁶⁸. Namun, pemberian hCG dapat meningkatkan resiko terjadinya OHSS¹⁶⁷, sehingga tidak direkomendasikan. Sebuah review sistematis merekomendasikan penggunaan progesteron sebagai LPS untuk meningkatkan laju kehamilan dan kelahiran hidup¹⁶⁹. Progesteron tersedia dalam bentuk injeksi intramuskular, subkutan, vaginal, rektal, maupun oral. Namun penggunaan injeksi seringkali menyebabkan reaksi pada kulit yang diinjeksi sedangkan penggunaan rektal dapat menyebabkan iritasi pada perianal. (*Level of Evidence IA*)

7.8.1 Progesteron vaginal

Progesteron vaginal sering digunakan karena dinilai lebih aman dibandingkan dengan oral progesteron karena tidak diabsorpsi oleh hati. Tabel 7.1 menunjukkan beberapa sediaan progesteron vaginal.

Tabel 7.1 Jenis Sediaan dan Posologi Progesteron Vaginal¹⁷⁰

Progesteron Vaginal	Indikasi	Posologi
Crinone 8%	Digunakan pada FIV, pada pasien yang mengalami infertilitas akibat faktor tuba, idiopatik, endometriosis	Crinone 8% setiap hari dilanjutkan sampai 30 hari apabila kehamilan terjadi
Cygest 400 mg dalam pessarium	LPS sebagai bagian dari ART	1x400 mg atau 2x400 mg dimulai dari pengambilan oosit
Utrogestan vaginal 200 mg kapsul	Suplementasi untuk mendukung fase luteal selama ART	Dosis rekomendasi 600 mg/hari, dalam 3 dosis, dimulai dari transfer embrio

Progesteron Vaginal	Indikasi	Posologi
		sampai dengan usia kehamilan 7-12 minggu

18 RCT menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan pada pemberian vaginal progesterone dalam bentuk gel, tablet, pessarium, maupun kapsul dalam keefektifan dan keamanan terapi sebagai LPS¹⁷⁰. (*Level of Evidence IA*)

7.8.2 Dydrogesterone

Dydrogesterone adalah agonis reseptor progesteron dengan bioavailabilitas yang baik, efek progesteron yang poten, tanpa efek androgenik, glukokortikoid, dan estrogenik yang bermakna dibandingkan dengan derivat progesterone lainnya¹⁷¹. Dydrogesterone memiliki efek samping seperti *vaginal discharge* dan perdarahan vaginal yang minimal dibandingkan dengan progesterone vaginal. Review sistematis dan metaanalisis yang dilakukan pada 8 RCT menunjukkan bahwa penggunaan 20-40 mg per hari dydrogesterone dibandingkan dengan 600-800 mg progesteron vaginal per hari menunjukkan bahwa laju kehamilan lebih besar pada kelompok yang menggunakan dydrogesterone¹⁶⁹ (RR 1.19, 95% IK 1.04-1.30; I²=6%). (*Level of Evidence IA*)

Penelitian *double blind*, multinasional dan multicenter RCT (Lotus I) terhadap 1031 pasien yang diberikan 30 mg dydrogesterone perhari dengan 600 mg progesteron vaginal menunjukkan bahwa laju kehamilan dan kelahiran hidup lebih besar pada pasien yang diberikan dydrogesteron namun tidak signifikan¹⁷². Penelitian berikutnya (Lotus II) yang membandingkan pemberian 30 mg dydrogesterone dengan 90 mg progesteron vaginal gel (Crinone 8%) menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian sebelumnya. Kedua penelitian ini menunjukkan bahwa dydrogesteron memiliki efektivitas yang sama, keamanan, dan kenyamanan penggunaan yang lebih baik dari vaginal progesterone¹⁶⁹. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa tidak terdapat efek yang signifikan pada penggunaan dydrogesterone dan vaginal progesterone terhadap ibu dan neonatus^{169, 172}. (*Level of Evidence IB*)

REKOMENDASI

Luteal Phase Support direkomendasikan untuk meningkatkan implantasi dan laju kehamilan dengan menggunakan suplementasi progesterone (Rekomendasi A)

Dydrogesterone 30 mg perhari dapat diberikan sebagai obat support fase luteal pada siklus FIV (Rekomendasi A)

Vaginal progesterone dapat diberikan sebagai obat support fase luteal pada siklus FIV (Rekomendasi A)

BAB VIII

PENANGANAN KASUS BERDASARKAN KOMPETENSI KLINIS

8.1 Kondisi sistem rujukan infertilitas di Indonesia

Saat ini sistem rujukan infertilitas di Indonesia masih belum terstruktur dengan baik. Indonesia memiliki jumlah penduduk sekitar 238 juta dan diperkirakan prevalensi infertilitas sebanyak 2.647.695. Kondisi geografis yang luas dan negara yang berbentuk kepulauan menjadi tantangan dan hambatan dalam mengatasi masalah infertilitas di Indonesia. Dengan kemampuan pelayanan kesehatan yang tidak merata, kemampuan SDM yang tidak seragam dan tidak merata, alat/teknologi terbatas/tidak merata, serta kondisi sosial ekonomi, pendidikan dan budaya yang beraneka ragam juga kompleksnya manajemen infertilitas diperlukan solusi tepat dalam penanganan infertilitas.

Karena itu diperlukan sistem pelayanan infertilitas yang terstruktur dan terarah, unit pelayanan infertilitas berjenjang (primer, sekunder, tersier) dan sistem rujukan, kerjasama atau jejaring antar unit pelayanan, hubungan yang harmonis antar tenaga kesehatan dan pelayanan kesehatan, tenaga kesehatan dengan pasangan suami istri (pasutri), serta tenaga kesehatan dengan masyarakat. Kondisi ini membutuhkan uraian tugas yang jelas pada setiap unit pelayanan kesehatan dan tenaga kesehatan.

8.2 Stratifikasi sistem rujukan infertilitas

8.2.1 Pelayanan infertilitas tingkat primer

Kegiatan diagnostik awal terhadap pasangan infertil di tingkat ini ditujukan untuk dapat menentukan penyebab infertilitas dari kedua belah pihak serta menentukan apakah pasangan tersebut perlu mendapatkan pelayanan di tingkat pelayanan yang lebih tinggi.

Pasien akan mendapat gambaran secara umum dan menyeluruh mengenai pola pelayanan infertilitas. Konseling dan dukungan perlu diberikan untuk menghindari kecemasan pasien dan pasangannya.

Pelayanan infertilitas tingkat primer biasanya diberikan pada kondisi :

- Lama infertilitas kurang dari 24 bulan
- Pasangan perempuan kurang dari umur 30 tahun
- Tidak ada faktor risiko patologi pelvis dan kelainan sistem reproduksi laki-laki
- Pasangan telah menjalani terapi kurang dari 4 bulan tanpa keberhasilan terapi

8.2.2 Pelayanan infertilitas tingkat sekunder

Pada kondisi-kondisi tertentu, pasien akan dirujuk ke pelayanan infertilitas tingkat sekunder

- Umur di atas 35 tahun, namun lamanya infertilitas tidak lebih dari 36 bulan
- Adanya gangguan siklus haid (amenorrhea atau oligomenorrhea)
- Adanya galaktorea
- Adanya kecurigaan gangguan fungsi tiroid
- Adanya kecurigaan penyakit radang panggul
- Adanya kecurigaan ke arah endometriosis
- Adanya riwayat operasi pada daerah panggul
- Adanya gejala-gejala hirsutisme
- Adanya gejala obesitas (IMT > 30) atau gizi kurang (IMT < 20)
- Adanya gangguan ovulasi (kadar progesteron < 30 nmol/l)
- Adanya kelainan pada genitalia eksterna maupun interna
- Adanya kelainan pada hasil analisis sperma (jumlah, gerakan maupun bentuk) → kalau azoospermia langsung level III
- Adanya riwayat infeksi pada genitalia maupun infeksi sistemik yang dapat mempengaruhi fertilitas
- Adanya riwayat pembedahan urogenital

8.2.3 Pelayanan infertilitas tingkat tersier

Pelayanan infertilitas tingkat tersier memerlukan keahlian khusus karena meliputi tindakan teknologi reproduksi berbantu yang hanya bisa dilakukan di klinik infertilitas khusus. Kasus infertilitas yang tidak lagi dapat ditangani di tingkat sekunder, akan dirujuk untuk mendapatkan pelayanan infertilitas tingkat tersier.

Kriteria pasien:

- Pasangan tidak memenuhi kualifikasi tingkat I dan II
- Kemungkinan dilakukan Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB)

Pendekatan yang dilakukan dalam manajemen infertilitas merupakan suatu pendekatan multi-disiplin, termasuk obstetri dan ginekologi, uro-andrologi, psikologi/ psikiatri, keperawatan dan lain- lain, tergantung derajat kesulitan penyebab terjadinya infertilitas. Oleh karena itu, pelayanan infertilitas dapat dilakukan dalam beberapa level (3 level) pelayanan berdasarkan pada kompetensi klinis pemberi pelayanan¹⁷³.

Tabel 8.1 Stratifikasi sistem rujukan infertilitas

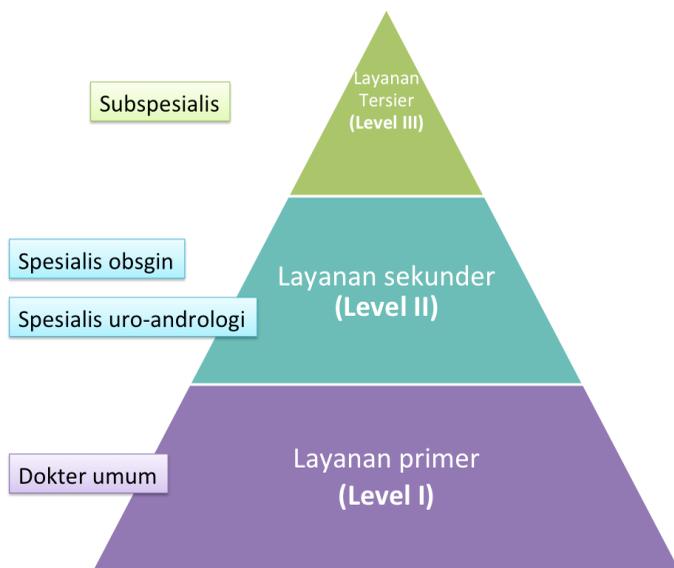
STRATA		I	II	III
		KOMPETENSI		
I.	Anamnesa Faktor Risiko	+	+	+
II.	Faktor Ovulasi			
	1. TVS	-	+	+
	2. Hormon	-	+	+
	3. Penunjang Lain	-	-	+
III.	Faktor Tuba			
	1. HSG/ SIS	-	+	+
	2. Endoskopi			
	a. Diagnosis	-	+	+
	b. Bedah	-	-	+
IV.	Faktor Sperma			
	1. Analisa Sperma	+	+	+
	2. Diagnosis dan Tatalaksana Andrologi	-	-	+
	3. Penapisan Sperma	-	-	++
V.	Tatalaksana			
	1. IIU	-	-	+
	2. Bayi Tabung			
	a. Konvensional	-	-	+
	b. ICSI	-	-	+
	c. PESA/ TESE	-	-	+
	3. Beku Embrio	-	-	+
	4. IVM	-	-	+

8.3 Klasifikasi kompetensi klinis dalam penanganan infertilitas ¹⁷³

Strata penanganan infertilitas dapat dibagi menjadi 3 level:

- a) Layanan primer (level I): dokter umum
- b) Layanan sekunder (level II): spesialis obstetri / ginekologi, spesialis uro-andrologi
- c) Layanan tersier (level III): subspecialis

STRATA PENANGANAN INFERTILITAS



Gambar 8.1 Strata Penanganan Infertilitas

Level I

Kriteria pasien:

- Lama infertilitas < 24 bulan
- Umur pasangan perempuan < 30 tahun
- Tidak terdapat faktor risiko patologi pelvik atau abnormalitas reproduksi laki-laki
- Riwayat pengobatan < 4 bulan

Kompetensi:

- Kompeten dalam memberikan konsultasi dan edukasi pada pasangan dengan infertilitas

Kegiatan:

- Melakukan anamnesis dan pemeriksaan fisik pada pasangan dengan infertilitas
- Melakukan interpretasi analisis semen dan mengkonfirmasi adanya ovulasi
- Merujuk pasangan infertil dengan komplikasi
- Modifikasi faktor risiko

Level II *:**Kriteria pasien:**

- Lama infertilitas < 36 bulan
- Umur istri < 35 tahun
- Pasangan tidak memenuhi kriteria inklusi pelayanan level I

Kompetensi:

- Mempunyai kompetensi pelayanan level I
- Mempunyai sertifikasi atau pengalaman melakukan prosedur yang diperlukan dalam bidang endokrinologi reproduksi, ginekologi atau urologi
- Mempunyai pengetahuan tentang efektifitas, efek samping dan biaya yang dibutuhkan dalam melakukan diagnosis dan terapi infertilitas

Kegiatan:

- Melakukan penilaian patensi tuba
- Menangani masalah anovulasi, endometriosis, dan tuba tanpa komplikasi
- Menangani masalah infertilitas laki-laki tanpa komplikasi
- Mempunyai akses terhadap layanan laboratorium 7 hari dalam seminggu
- Merujuk pasangan infertil dengan masalah yang kompleks

*pemberi layanan yang kompeten pada level II juga dapat memberikan layanan level I

Level III **:**Kriteria pasien:**

- Pasangan suami istri yang tidak memenuhi kriteria inklusi pelayanan level I dan II
- Bila dibutuhkan teknologi reproduksi berbantu (TRB) dalam penanganan pasangan dengan infertilitas

Kompetensi:

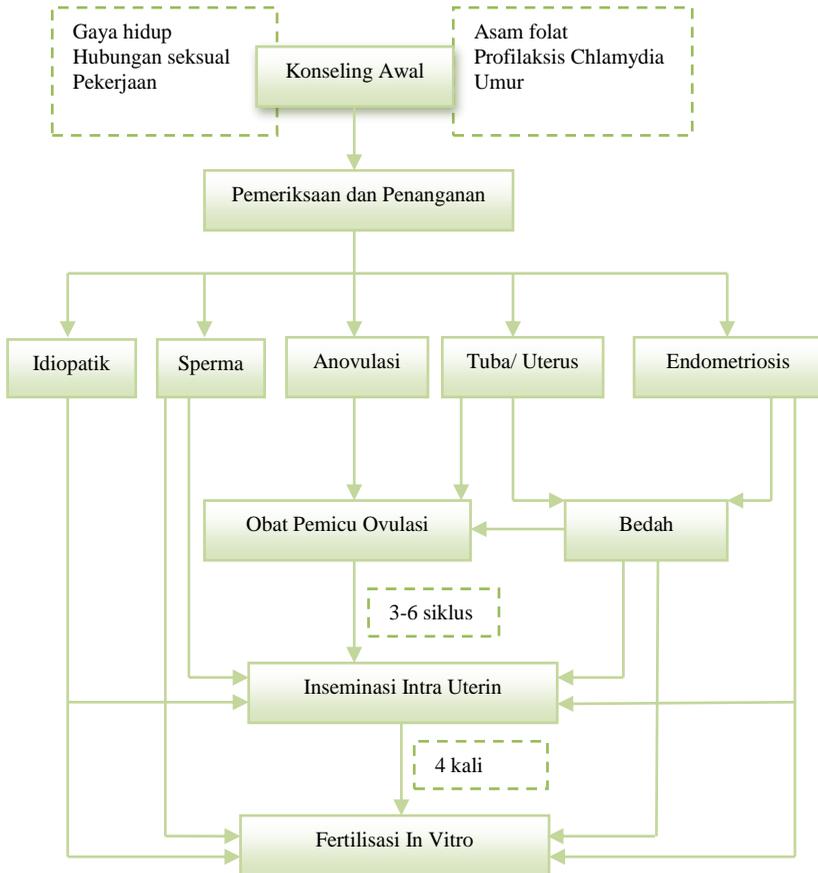
- Memenuhi kriteria kompetensi level I dan II
- Mempunyai sertifikasi atau pengalaman melakukan prosedur TRB, endokrinologi reproduksi atau urologi / andrologi
- Mampu melakukan konseling pada pasangan infertilitas

Kegiatan:

- Melakukan penanganan pasien anovulasi, endometriosis dan kelainan tuba dengan komplikasi
- Melakukan penanganan masalah infertilitas laki-laki dengan komplikasi
- Mempunyai akses untuk melakukan pelayanan bedah mikro baik laki-laki maupun perempuan serta TRB

** pemberi layanan yang kompeten pada level III juga dapat memberikan layanan level I dan II

ALGORITMA PENANGANAN INFERTILITAS



Gambar 9.1 Algoritma Penanganan Infertilitas

RINGKASAN EKSEKUTIF

Infertilitas merupakan kegagalan suatu pasangan untuk mendapatkan kehamilan. Beberapa faktor risiko yang diduga berpengaruh terhadap gangguan infertilitas antara lain gaya hidup yang tidak sehat, perilaku seksual, riwayat pekerjaan, infeksi Chlamydia dan usia sehingga diperlukan konseling awal guna pemeriksaan dan tatalaksana lebih lanjut. Gangguan infertilitas dapat disebabkan oleh faktor perempuan (meliputi gangguan ovulasi, kelainan tuba/ uterus, penyakit endometriosis), laki-laki (gangguan sperma), maupun keduanya. Kondisi ini dapat juga tidak diketahui penyebabnya yang dikenal dengan istilah infertilitas idiopatik.

Induksi ovulasi dan stimulasi ovarium dapat dilakukan pada pasien yang mengalami gangguan ovulasi sesuai dengan WHO grup I (hipogonadotropin-hipogonadism) atau WHO grup II (normogonadotropin-normogonadism), dilakukan dengan memberikan preparat gonadotropin eksogen atau meningkatkan sekresi gonadotropin endogen melalui pemberian obat-obatan pemicu ovulasi. Konseling yang baik perlu dilakukan pada pasangan yang menderita gangguan ovulasi WHO kelas 3 karena peluang konsepsi sangat kecil bahkan dengan teknologi reproduksi berbantu. Pada pasien dengan gangguan ovulasi WHO kelas 4 dapat ditawarkan terapi dengan obat-obat golongan agonis dopamin seperti kabergolin dan bromokriptin.

Sedangkan pada gangguan tuba ringan, tatalaksana pembedahan tuba akan lebih efektif dibandingkan jika tidak dilakukan terapi apapun. Sebelum melakukan *in vitro fertilization* perempuan dengan hidrosalping perlu dianjurkan melakukan laparoskopi salpingektomi untuk meningkatkan peluang kelahiran hidup.

Pada endometriosis, terapi infertilitas dapat dibagi menjadi terapi konservatif dan terapi pembedahan. Penekanan fungsi ovarium dengan terapi hormonal seperti danazol, analog GnRH, ataupun pil kontrasepsi oral untuk meningkatkan fertilitas pada kasus endometriosis ringan sampai sedang tidak efektif dan sebaiknya tidak direkomendasikan. Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), direkomendasikan kepada klinisi untuk melakukan inseminasi intrauterin (IIU) dengan stimulasi ovarium terkendali dibandingkan tatalaksana ekspektatif ataupun IIU saja (tanpa stimulasi ovarium) karena dapat meningkatkan angka kelahiran hidup. Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) direkomendasikan pada kasus infertilitas dengan endometriosis terlebih lagi jika ada gangguan faktor tuba atau jika diakibatkan faktor laki-laki dan/atau jika terapi lainnya telah gagal. Pada kasus endometriosis derajat I/II

(sistem klasifikasi AFS/ASRM), untuk meningkatkan laju kehamilan, tindakan eksisi atau ablasi lesi endometriosis serta adesiolisis lebih direkomendasikan dibandingkan dengan tindakan laparoskopi diagnostik saja. Pada kasus endometriosis derajat III/IV (sistem klasifikasi AFS/ASRM) dapat dipertimbangkan tindakan laparoskopi untuk meningkatkan laju kehamilan spontan.

Tindakan FIV dilakukan dengan mempertimbangkan indikasi dan menggunakan stimulasi ovarium terkendali. Pemilihan protokol stimulasi ovarium terkendali dan menentukan dosis gonadotropin dipertimbangkan berdasarkan hasil penilaian cadangan ovarium dan faktor predisposisi pasien. Pemberian *luteal phase support* dengan menggunakan dryrogesteron atau progesteron vaginal dipertimbangkan untuk meningkatkan implantasi dan laju kehamilan.

Tatalaksana infertilitas pada laki-laki didasarkan pada jumlah sperma motil yang diperoleh setelah terapi. Hitung jumlah sperma motil didapat dengan mengalikan konsentrasi sperma / milliliter (SC) x motilitas (A + B) dibagi dengan 100%. Bila jumlah sperma motil >40 juta/ml, maka pilihan program kehamilan masih dapat secara alami melalui hubungan seksual. Namun bila jumlah sperma motil <5 juta/ml, maka pilihan program kehamilan harus berupa FIV. Program kehamilan melalui IUI dipilih bila jumlah sperma motil antara >5 juta/ml dengan <40 juta/ml.

DAFTAR REKOMENDASI

REKOMENDASI
Frekuensi dan keteraturan menstruasi harus ditanyakan kepada seorang perempuan. Perempuan yang mempunyai siklus dan frekuensi haid yang teratur setiap bulannya, kemungkinan mengalami ovulasi (Rekomendasi B)
Perempuan yang memiliki siklus haid teratur dan telah mengalami infertilitas selama 1 tahun, dianjurkan untuk mengkonfirmasi terjadinya ovulasi dengan cara mengukur kadar progesteron serum fase luteal madya (hari ke 21-28) (Rekomendasi B)
Pemeriksaan kadar progesteron serum perlu dilakukan pada perempuan yang memiliki siklus haid panjang (oligomenorea). Pemeriksaan dilakukan pada akhir siklus (hari ke 28-35) dan dapat diulang tiap minggu sampai siklus haid berikutnya terjadi (Rekomendasi C)
Pengukuran temperatur basal tubuh tidak direkomendasikan untuk mengkonfirmasi terjadinya ovulasi (Rekomendasi B)
Perempuan dengan siklus haid yang tidak teratur disarankan untuk melakukan pemeriksaan darah untuk mengukur kadar hormon gonadotropin (FSH dan LH) (Rekomendasi C)
Pemeriksaan kadar hormon prolaktin dapat dilakukan untuk melihat apakah ada gangguan ovulasi, galaktorea, atau tumor hipofisis (Rekomendasi C)
Pemeriksaan fungsi tiroid pada pasien dengan infertilitas hanya dilakukan jika pasien memiliki gejala (Rekomendasi C)
Biopsi endometrium untuk mengevaluasi fase luteal sebagai bagian dari pemeriksaan infertilitas tidak direkomendasikan karena tidak terdapat bukti bahwa pemeriksaan ini akan meningkatkan kehamilan (Rekomendasi B)
Pemeriksaan AMH direkomendasikan untuk melihat cadangan ovarium. (Rekomendasi C)
Pemeriksaan histeroskopi tidak dianjurkan apabila tidak terdapat indikasi, karena efektifitas pembedahan sebagai terapi kelainan uterus untuk meningkatkan angka kehamilan belum dapat ditegaskan (Rekomendasi B)
Perempuan yang tidak memiliki riwayat penyakit radang panggul (PID), kehamilan ektopik atau endometriosis, disarankan untuk melakukan histerosalpingografi (HSG) untuk melihat adanya oklusi tuba. Pemeriksaan ini tidak invasif dan lebih efisien dibandingkan laparaskopi (Rekomendasi B)

Pemeriksaan oklusi tuba menggunakan sono-histerosalpingografi dapat dipertimbangkan karena merupakan alternatif yang efektif (Rekomendasi A)
Tindakan laparoskopi kromotubasi untuk menilai patensi tuba, dianjurkan untuk dilakukan pada perempuan yang diketahui memiliki riwayat penyakit radang panggul (Rekomendasi B)
Sebelum dilakukan pemeriksaan uterus, pemeriksaan untuk <i>Chlamydia trachomatis</i> sebaiknya dilakukan dengan teknik yang sensitif (Rekomendasi B)
Jika tes <i>Chlamydia trachomatis</i> positif, perempuan dan pasangan seksualnya sebaiknya dirujuk untuk mendapatkan pengobatan (Rekomendasi C)
Antibiotika profilaksis dengan doksisisiklin 2x100 mg atau azitromisin 1x1000 mg sebaiknya dipertimbangkan sebelum melakukan pemeriksaan dalam jika pemeriksaan awal <i>Chlamydia trachomatis</i> belum dilakukan (Rekomendasi C)
Penilaian lendir serviks pasca senggama untuk menyelidiki masalah fertilitas tidak dianjurkan karena tidak dapat meramalkan terjadinya kehamilan (Rekomendasi A)
Jika pemeriksaan analisis sperma dikatakan abnormal, pemeriksaan ulang untuk konfirmasi sebaiknya dilakukan (Rekomendasi B)
Penapisan antibodi antisperma tidak dianjurkan karena tidak ada bukti pengobatan yang dapat meningkatkan fertilitas (Rekomendasi C)
Analisis sperma ulang untuk mengkonfirmasi pemeriksaan sperma yang abnormal, dapat dilakukan 3 bulan pasca pemeriksaan sebelumnya sehingga proses siklus pembentukan spermatozoa dapat terjadi secara sempurna. Namun jika ditemukan azoospermia atau oligozoospermia berat pemeriksaan untuk konfirmasi harus dilakukan secepatnya (Rekomendasi C)
Perempuan seharusnya tidak ditawarkan histeroskopi sebagai bagian dari pemeriksaan awal kecuali secara klinis diindikasikan karena efektivitas pada perawatan bedah kelainan uterus pada peningkatan tingkat kehamilan belum ditetapkan (Rekomendasi C)
Perempuan yang dianggap memiliki komorbiditas harus ditawarkan laparoskopi dan kromotubasi sehingga tuba dan patologi pelvis lainnya dapat dinilai pada saat yang bersamaan (Rekomendasi C)
Laparoskopi diagnostik dapat digunakan dengan aman pada pasien perempuan dengan infertilitas (Rekomendasi B)

Laparoskopi diagnostik rutin tidak dianjurkan apabila tidak terdapat faktor risiko patologi pelvis yang berhubungan dengan infertilitas, namun pada pasangan yang telah melakukan terapi konservatif selama 3 tahun dan tidak ada kehamilan, laparoskopi diagnostik dapat dipertimbangkan (Rekomendasi C)
Pada pasien infertilitas akibat gangguan ovulasi WHO kelas 1 dapat disarankan untuk meningkatkan berat badan hingga mencapai IMT normal. (Rekomendasi A)
Pada pasien yang melakukan olahraga berlebih dapat disarankan untuk mengurangi level aktivitas fisiknya. (Rekomendasi A)
Pada pasien infertilitas akibat gangguan ovulasi WHO kelas 1 dapat ditawarkan penggunaan gonadotropin yang dikombinasikan dengan <i>lutinizing hormone</i> untuk menginduksi ovulasi. (Rekomendasi C)
Penanganan pertama pada perempuan SOPK dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m ² adalah penurunan berat badan dan pada perempuan SOPK dengan IMT ≤ 25 kg/m ² disarankan untuk menjaga berat badan agar tidak berlebih. (Rekomendasi C)
Perempuan dengan gangguan ovulasi WHO kelas II dianjurkan untuk mengonsumsi klomifen sitrat sebagai penanganan awal selama maksimal 6 bulan. (Rekomendasi A)
Letrozol dapat direkomendasikan sebagai tatalaksana farmakologis lini pertama untuk induksi ovulasi pada perempuan dengan anovulasi. (Rekomendasi A)
Klomifen sitrat dapat digunakan sebagai terapi tunggal pada pasien SOPK dengan gangguan ovulasi. (Rekomendasi A)
Klomifen sitrat dapat digunakan sebagai pilihan utama pada pasien obesitas dengan IMT > 30 kg/m ² yang akan menjalani induksi ovulasi. (Rekomendasi A)
Metformin dapat digunakan secara tunggal pada perempuan SOPK dengan anovulasi infertilitas untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan angka kelahiran hidup, namun pasien harus diinformasikan bahwa terdapat terapi induksi ovulasi yang lebih efektif (Rekomendasi A)
Jika metformin digunakan sebagai agen induksi ovulasi pada perempuan obesitas, maka dapat diberikan kombinasi dengan klomifen sitrat untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan laju kehamilan hidup. (Rekomendasi B)
Pada kasus-kasus resisten klomifen sitrat, kombinasi klomifen dan metformin dapat direkomendasikan untuk meningkatkan laju ovulasi dan angka kehamilan. (Rekomendasi A)

<p>Klomifen sitrat meningkatkan angka kehamilan multipel, sehingga pada pemberiannya perlu dipikirkan monitoring secara berkala. (Rekomendasi B)</p>
<p>Gonadotropin dapat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dengan pemantauan ovulasi secara ketat melalui pemeriksaan ultrasonografi transvaginal. Pasien yang mendapatkan gonadotropin sebagai terapi lini pertama perlu diinformasikan mengenai biaya pengobatan hingga risiko kehamilan multipel. (Rekomendasi B)</p>
<p>Gonadotropin dapat digunakan sebagai terapi lini kedua pada pasien dengan SOPK yang tidak merespon obat-obatan induksi ovulasi oral. (Rekomendasi A)</p>
<p>Gonadotropin apabila tersedia sebaiknya digunakan sebagai pilihan selain klomifen sitrat + metformin untuk induksi ovulasi, pada pasien dengan SOPK dengan anovulasi infertilitas, resistensi klomifen sitrat dan tidak ada faktor infertilitas lainnya. (Rekomendasi A)</p>
<p>Pemberian kombinasi gonadotropin dan metformin lebih direkomendasikan dibandingkan pemberian gonadotropin tunggal untuk meningkatkan laju ovulasi, kehamilan dan angka kehamilan hidup. (Rekomendasi A)</p>
<p>LOD adalah suatu tindakan bedah untuk memicu ovulasi perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat (Rekomendasi A)</p>
<p>Tidak terdapat perbedaan signifikan antara pembedahan laparoskopi ovarium dan terapi medikamentosa lainnya untuk induksi ovulasi terhadap laju kelahiran hidup, kehamilan, keguguran, atau sindrom hiperstimulasi ovarium namun terdapat penurunan risiko terjadinya kehamilan multipel. (Rekomendasi A)</p>
<p>Konseling yang baik perlu dilakukan pada pasangan yang menderita gangguan ovulasi WHO kelas 3 karena peluang konsepsi sangat kecil bahkan dengan teknologi reproduksi berbantu. (Rekomendasi C)</p>
<p>Pada pasien dengan gangguan ovulasi WHO kelas 4 dapat ditawarkan terapi dengan obat-obat golongan agonis dopamin seperti kabergolin dan bromokriptin. Perlu dipertimbangkan keamanan penggunaan pada kehamilan dan efisiensi biayanya. (Rekomendasi B)</p>
<p>Kabergolin memiliki efektivitas lebih tinggi dibandingkan bromokriptin dalam meningkatkan laju kehamilan. (Rekomendasi A)</p>
<p>Pada gangguan tuba ringan, tatalaksana pembedahan tuba akan lebih efektif dibandingkan jika tidak dilakukan terapi apapun. Pada fasilitas kesehatan yang</p>

memiliki sarana dan prasarana yang memadai, terapi pembedahan tuba dapat dijadikan salah satu pertimbangan terapi infertilitas. (Rekomendasi B)
Pada kasus infertilitas dengan hidrosalping sebelum melakukan FIV dapat ditawarkan tindakan salpingektomi melalui laparoskopi karena dapat meningkatkan peluang kelahiran hidup. (Rekomendasi C)
Tidak disarankan untuk melakukan hidrotubasi karena tidak meningkatkan angka kehamilan (Rekomendasi A)
Penekanan fungsi ovarium dengan terapi hormonal seperti danazol, analog GnRH, ataupun pil kontrasepsi oral untuk meningkatkan fertilitas pada kasus endometriosis ringan sampai sedang tidak efektif dan sebaiknya tidak direkomendasikan. (Rekomendasi A)
Penggunaan progestin dan agonis GnRH tidak dapat meningkatkan fertilitas pasien endometriosis derajat ringan sampai sedang. (Rekomendasi A)
Pemberian obat-obatan penekan ovulasi (medroksi-progesteron, gestrinone, pil kombinasi oral, dan agonis GnRH) pada perempuan infertilitas yang mengalami endometriosis tidak meningkatkan angka kehamilan yang signifikan. (Rekomendasi A)
Pemberian suplemen nutrisi ataupun terapi alternatif tidak direkomendasikan karena belum terdapat keuntungan maupun kerugian yang jelas mengenai pemakaiannya. (GPP)
Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), direkomendasikan kepada klinisi untuk melakukan inseminasi intrauterin (IIU) dengan stimulasi ovarium terkendali dibandingkan tatalaksana ekspektatif ataupun IIU saja (tanpa stimulasi ovarium) karena dapat meningkatkan angka kelahiran hidup. (Rekomendasi C)
Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), dapat dipertimbangkan oleh klinisi untuk melakukan inseminasi intrauterin (IIU) dengan stimulasi ovarium terkendali setelah enam bulan pasca tatalaksana operatif endometriosis karena angka kelahiran hidup tidak jauh berbeda dibandingkan pada kasus <i>unexplained infertility</i> . (Rekomendasi C)
Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) direkomendasikan pada kasus infertilitas dengan endometriosis terlebih lagi jika ada gangguan faktor tuba atau jika diakibatkan faktor laki-laki dan/atau jika terapi lainnya telah gagal. (GPP)

<p>EFI merupakan alat prediktor kehamilan pasca tindakan pembedahan endometriosis yang cukup baik dan dapat digunakan pada populasi yang luas. (Rekomendasi A)</p>
<p>Pada kasus endometriosis derajat I/II (sistem klasifikasi AFS/ASRM), untuk meningkatkan laju kehamilan, tindakan eksisi atau ablasi lesi endometriosis serta adesiolisis lebih direkomendasikan dibandingkan dengan tindakan laparoskopi diagnostik saja. (Rekomendasi A)</p>
<p>Pada kasus infertilitas dengan endometrioma, direkomendasikan kepada klinisi untuk mendiskusikan pada pasien mengenai risiko pembedahan terhadap kemungkinan hilangnya fungsi ovarium. (GPP)</p>
<p>Tindakan laparoskopi dapat mencederai jaringan ovarium dan menyebabkan penurunan cadangan ovarium. (Rekomendasi A)</p>
<p>Tatalaksana pembedahan pada endometriosis sebaiknya mempertimbangkan indikasi pembedahan, evaluasi pre-operasi (meliputi target pembedahan dan waktu intraoperatif yang tepat), teknik pembedahan serta pengalaman ahli bedah. (Rekomendasi A)</p>
<p>Pada kasus endometriosis derajat III/IV (sistem klasifikasi AFS/ASRM) dapat dipertimbangkan tindakan laparoskopi untuk meningkatkan laju kehamilan spontan. (Rekomendasi B)</p>
<p>Tindakan pembedahan pada mioma submukosa memiliki luaran yang lebih baik terhadap angka kehamilan dibandingkan pada kasus mioma intramural. (Rekomendasi C)</p>
<p>Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada metode pembedahan miomektomi (per abdominal maupun per laparoskopi) terhadap laju kehamilan maupun angka keguguran. (Rekomendasi C)</p>
<p>Tindakan pembedahan pada mioma intramural memiliki luaran yang lebih buruk terhadap angka kehamilan dibandingkan pada kasus mioma submukosum. (Rekomendasi C)</p>
<p>Dibutuhkan penelitian uji acak terkendali lebih banyak untuk mengevaluasi keuntungan tindakan pembedahan pada leiomioma dalam meningkatkan angka kelahiran hidup. (Rekomendasi C)</p>
<p>Belum cukup bukti yang menunjukkan manfaat dari pembedahan adenomiosis terhadap fertilitas pasien (Rekomendasi A)</p>

IUI dengan stimulasi ovarium merupakan penatalaksanaan yang aman dan efektif pada infertilitas idiopatik. (Rekomendasi A)
Dokter sebaiknya memberikan konseling yang sesuai mengenai sifat empiris dari pilihan pengobatan pada infertilitas idiopatik, saat ini termasuk FIV sampai terdapat data lebih lanjut. (Rekomendasi A)
Luteal phase support pada IUI dengan stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin dapat meningkatkan laju kehamilan dan angka kelahiran hidup secara signifikan. (Rekomendasi A)
Pemilihan protokol stimulasi ovarium terkendali dan menentukan dosis gonadotropin dapat dipertimbangkan berdasarkan hasil penilaian cadangan ovarium dan faktor predisposisi. (Rekomendasi A)
Anti-Mullerian hormone (AMH) mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tertinggi dalam memprediksi cadangan ovarium. (Rekomendasi A)
Pemeriksaan tunggal ultrasonografi transvaginal dapat dijadikan alternatif dalam pemantauan stimulasi ovarium terkendali pada FIV. (Rekomendasi A)
<i>Luteal Phase Support</i> direkomendasikan untuk meningkatkan implantasi dan laju kehamilan dengan menggunakan suplementasi progesterone (Rekomendasi A)
Dydrogesterone 30 mg perhari dapat diberikan sebagai obat support fase luteal pada siklus FIV (Rekomendasi A)
Vaginal progesterone dapat diberikan sebagai obat support fase luteal pada siklus FIV (Rekomendasi A)

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Infertility definitions and terminology 2019 [updated 2019. Available from: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
2. WHO. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: World Health Organization Headquarters, Geneva, 6–7 February 2012: meeting report. 2013.
3. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;Jan 99(1):63.
4. Kamath MS, Bhattacharya S. Demographics of infertility and management of unexplained infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2012;26(6):729-38.
5. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham. *Williams Gynecology*: McGraw-Hill
6. WHO. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries 2004; DHS Comparative Reports No.9.
7. Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology E-book: physiology, pathophysiology, and clinical management (Expert Consult-Online and Print): Elsevier Health Sciences; 2013.
8. Karavolos S, Stewart J, Evbuomwan I, McEleny K, Aird I. Assessment of the infertile male. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2013;15(1):1-9.
9. Balen A, Jacobs H. *Infertility in Practice*. Leeds and UK: Elsevier Science; 2003.
10. NICE. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. London, United Kingdom: RCOG; 2013.
11. Fritz M, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
12. ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion *Fertil Steril*. 2012;98:591-8.
13. Akande VA, Cahill DJ, Wardle PG, Rutherford AJ, Jenkins JM. The predictive value of the 'Hull & Rutherford' classification for tubal damage. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2004;111(11):1236-41.
14. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M-L, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989). *Human reproduction*. 1991;6(6):811-6.
15. ASRM. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertility and sterility*. 2015;103(6):e44-e50.
16. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Women*. 2015;100(8):26-7.
17. Brugh VM, Lipshultz LI. Male factor infertility: evaluation and management. *Medical Clinics*. 2004;88(2):367-85.
18. Tanagho E, McAninch J. *Smith's General Urology (LANGE Clinical Science)*: New York: McGraw-Hill; 2000.

19. Seminara SB, Oliveira L, Beranova M, Hayes F, Crowley W. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Springer; 2000.
20. Belloli G, D'agostino S, Pesce C, Fantuz E. Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*. 1993;15(2):159-62.
21. Pryor J, Howards S. Varicocele. *The urologic clinics of North America*. 1987;14(3):499-513.
22. Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller E. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *The Journal of Clinical Investigation*. 1981;68(1):39-45.
23. MacLeod J, Hotchkiss RS. The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa counts in men. *Endocrinology*. 1941;28(5):780-4.
24. Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(9):588-90.
25. Therman E, Susman M. Human chromosomes: structure, behavior, and effects: New York: Springer Science-Verlag; 2012.
26. Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature*. 1991;351(6322):117.
27. Leissner J, Filipas D, Wolf H, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU international*. 1999;83(8):885-91; quiz 91-2.
28. Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *Journal of endocrinological investigation*. 2000;23(10):684-9.
29. Menge AC, Beitner O. Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples. *Fertility and sterility*. 1989;51(3):486-92.
30. Collins J, Burrows E, Yeo J, YoungLai E. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. *Human reproduction*. 1993;8(4):592-8.
31. Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *The Journal of urology*. 1992;148(6):1805-7.
32. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *American Journal of Reproductive Immunology*. 1994;31(2-3):69-76.
33. Clarke G, Elliott P, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *American Journal of Reproductive Immunology and Microbiology*. 1985;7(3):118-23.
34. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mellows H. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Press Syndicate of the University of Cambridge, Cambridge, 1993. 1993.

35. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *European urology*. 2012;62(2):324-32.
36. Nieschlag S. *Andrology: male reproductive health and dysfunction*: Springer Science & Business Media; 2013.
37. Wiweko B, Prawesti D, Hestiantoro A, Sumapraja K, Natadisastra M, Baziad A. Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *Pubmed*. 2013.
38. Di Spiezio Sardo A, Di Carlo C, Minozzi S, Spinelli M, Pistotti V, Alviggi C, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2016;22(4):479-96.
39. Carneiro MM. What is the role of hysteroscopic surgery in the management of female infertility? A review of the literature. *Surgery research and practice*. 2014;2014.
40. Hori Y. Diagnostic laparoscopy guidelines. *Surgical endoscopy*. 2008;22(5):1353-83.
41. Bosteels J, Van Herendael B, Weyers S, D'Hooghe T. The position of diagnostic laparoscopy in current fertility practice. *Human reproduction update*. 2007;13(5):477-85.
42. Kahyaoglu S. Does Diagnostic Laparoscopy have value in Unexplained Infertile Couple? A review of the current literature. *Journal of Minimally Invasive Surgical Sciences*. 2013;2(2):124-8.
43. Sigman M, Lipshultz L, Howards S. *Office evaluation of the subfertile male*. Cambridge2009.
44. Wallach EE, Cockett AT, Takihara H, Cosentino MJ. The varicocele. *Fertility and sterility*. 1984;41(1):5-11.
45. Kvist U, Björndahl L. *Manual on basic semen analysis: 2002*: Oxford University Press; 2002.
46. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, Zukerman Z. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertility and sterility*. 1995;64(2):399-402.
47. WHO. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen*. 2010.
48. Wiweko B, Utami P. Predictive value of sperm deoxyribonucleic acid (DNA) fragmentation index in male infertility. *Basic and clinical andrology*. 2017;27(1):1.
49. Lestari SW, Sari T, Pujianto DA. Sperm DNA Fragmentation and Apoptosis Levels: A Comparison of the Swim up and the Density Gradient Centrifugation Methods for Sperm Preparation *OnLine Journal of Biological Sciences* 2016;16(4).
50. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clinical endocrinology*. 1994;40(1):133-6.
51. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(12):4177-88.

52. Behre H, Kliesch S, Meschede D, Nieschlag E. Hypogonadismus und Infertilität des Mannes. Klinik der gegenwart Urban und Schwarzenberg, Munchen. 1994:1-73.
53. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *International Journal of Andrology*. 1993;16(1):1-13.
54. Simoni M, Gromoll J, Dworniczak B, Rolf C, Abshagen K, Kamischke A, et al. Screening for deletions of the Y chromosome involving the DAZ (Deleted in AZoospermia) gene in azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertility and sterility*. 1997;67(3):542-7.
55. Silber SJ, Van Steirteghem A, Nagy Z, Liu J, Tournaye H, Devroey P. Normal pregnancies resulting from testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for azoospermia due to maturation arrest. *Fertility and sterility*. 1996;66(1):110-7.
56. Wiweko B. Pemeriksaan Infertilitas Berbasis Klinis. 2017.
57. Balen A. Induction of ovulation. *Current Obstetrics and Gynaecology*. 2001;11:233-8.
58. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2688-97.
59. Dhont M. WHO-classification of anovulation: background, evidence and problems. *International Congress Series*. 2005;1279:3-9.
60. Katsikis I, Kita M, Karkanaki A, Prapas N, Panidis D. Anovulation and ovulation induction. *Hippokratia*. 2006;10(3):120-7.
61. Burgues St. The effectiveness and safety of recombinant human LH to support follicular development induced by recombinant human FSH in WHO group I anovulation: evidence from a multicentre study in Spain. *Human Reproduction*. 2001;16(12):2525-32.
62. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-18.
63. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Katsikis I. Infertility treatment in polycystic ovary syndrome: lifestyle interventions, medications and surgery. *Front Horm Res*. 2013;40:128-41.
64. Hestiantoro. A WB, Maidarti. M, Fernando. D, Puspita. C. Sindrom Ovarium Polikistik. PEACE : Current Updates on Polycystic Ovary Syndrome, Endometriosis, Adenomyosis. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
65. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):305-9.
66. Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1595-602.
67. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P T*. 2013;38(6):336-55.

68. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-9.
69. HIFERI. Konsensus Tatalaksa Sindrom Ovarium Polikistik. Jakarta: HIFERI JAYA; 2016.
70. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD002249.
71. Gruijters M VJ, Durlinger A, Themmen A. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol.* 2003;211:85-90.
72. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD003053.
73. Thessaloniki EA-SPCWG. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):462-77.
74. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res.* 2006;34(1):73-6.
75. Nahid L, Sirous K. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2012;64(3):253-8.
76. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(3):853-7.
77. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119-29.
78. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(5):CD003053.
79. Homburg R, Hendriks ML, Konig TE, Anderson RA, Balen AH, Brincat M, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized multinational study. *Hum Reprod.* 2012;27(2):468-73.
80. Abu Hashim H, Wafa A, El Rakhawy M. Combined metformin and clomiphene citrate versus highly purified FSH for ovulation induction in clomiphene-resistant PCOS women: a randomised controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(3):190-6.
81. Begum MR, Akhter S, Ehsan M, Begum MS, Khan F. Pretreatment and co-administration of oral anti-diabetic agent with clomiphene citrate or rFSH for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):966-73.

82. Strowitzki T, von Wolff M. Laparoscopic ovarian drilling (LOD) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): an alternative approach to medical treatment? *Gynecological Surgery*. 2005;2(2):71-9.
83. Hueb CK, Dias Júnior JA, Abrão MS. Drilling: medical indications and surgical technique. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2015;61(6):530-5.
84. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *Journal of natural science, biology, and medicine*. 2015;6(1):40.
85. Counsellor V. Endometriosis: A clinical and surgical review. *American Journal of Obstetry & Gynecology*. 1938;36(877).
86. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010;56(4):467-71.
87. Society TAF. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. *Fertil Steril*. 1996;67:817-21.
88. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):1609-15.
89. Excellence NifHC. Endometriosis: diagnosis and management. London: NICE; 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng73>.
90. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;10:261.
91. Adamson GD. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(3):186-92.
92. Wei D-m, Yu Q, Sun A-j, Tian Q-j, Chen R, Deng C-y, et al. Relationship between endometriosis fertility index and pregnancies after laparoscopic surgery in endometriosis-associated infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2011;46(11):806-8.
93. Yacoub A FC, Mourtilon P, *et al*, editor Is Endometriosis Fertility Index a good tool to predict pregnancy in patients with surgical documented endometriosis followed by ART Management? *World Congress Endometriosis*; 2011; Montpellier, France.
94. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Human Reproduction*. 2013;28(5):1280-8.
95. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(3):CD000155.
96. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*. 1997;68(1):8-12.
97. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol*. 1993;82(5):780-6.

98. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertility and sterility*. 2006;86(3):566-71.
99. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77(6):1148-55.
100. Dunselman GA VN, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;29(3):400-12.
101. Farzadi L, Nouri M, Ghojzadeh M, Mohiti M, Aghadavod E. Evaluation of ovarian reserve after laparoscopic surgery in patients with polycystic ovary syndrome. *BioImpacts: BI*. 2012;2(3):167.
102. Fernandez H, Morin-Surruca M, Torre A, Faivre E, Deffieux X, Gervaise A. Ovarian drilling for surgical treatment of polycystic ovarian syndrome: a comprehensive review. *Reproductive biomedicine online*. 2011;22(6):556-68.
103. Chiang H-J, Lin P-Y, Huang F-J, Kung F-T, Lin Y-J, Sung P-H, et al. The impact of previous ovarian surgery on ovarian reserve in patients with endometriosis. *BMC women's health*. 2015;15(1):74.
104. De Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *The Lancet*. 2010;376(9742):730-8.
105. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv*. 2001;56(8):483-91.
106. Fernandez H SO, Virelizier C, Gervaise A, Gomel V, Frydman R. Hysteroscopic resection of submucosal myomas in patients with infertility. *Human Reproduction*. 2001;16(7):1489-92.
107. Jayakrishnan K, Menon V, Nambiar D. Submucous fibroids and infertility: Effect of hysteroscopic myomectomy and factors influencing outcome. *J Hum Reprod Sci*. 2013;6(1):35-9.
108. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2411-7.
109. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2010;25(2):418-29.
110. Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, et al. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2663-8.
111. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Human reproduction update*. 2012;18(4):374-92.

112. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-sparing treatment of adenomyosis in patients with infertility: a systematic review of current options. *Reproductive Sciences*. 2018;25(4):480-6.
113. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Elias RT, Spandorfer SD. Surgical management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review. *Surgery research and practice*. 2015;2015.
114. Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017;29(4):249-56.
115. Gupta N, Sharma J, Mittal S, Singh N, Misra R, Kukreja M. Genital tuberculosis in Indian infertility patients. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2007;97(2):135-8.
116. Sharma JB. Current diagnosis and management of female genital tuberculosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2015;65(6):362-71.
117. Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. *Gynecological endocrinology*. 2004;18(5):278-90.
118. Quaa A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. 2008;1(2):69.
119. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive biomedicine online*. 2012;24(6):591-602.
120. Wiweko B. Unexplained Infertility: A way too far. Academic Health System Universitas Indonesia - Indonesian Medical Education and Research Institute. Faculty of Medicine Universitas Indonesia. Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital: Jakarta; 2018.
121. Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J. Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet*. 2018;391(10119):441-50.
122. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertility and sterility*. 2016;105(6):1566-74. e1.
123. Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, et al. Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1329-35 e2.
124. Green KA, Zolton JR, Schermerhorn SM, Lewis TD, Healy MW, Terry N, et al. Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2017;107(4):924-33. e5.
125. Halpern J, Mittal S, Pereira K, Bhatia S, Ramasamy R. Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications, and complications. *Asian journal of andrology*. 2016;18(2):234.
126. Madhukar D, Rajender S, Efesoy. Hormonal treatment of male infertility: promises and pitfalls. *Journal of andrology*. 2009;30(2):95-112.

127. Danzer E, Sydorak R, Harrison M, Albanese C, Aubard Y, Avelino M, et al. The Editor's Section 1 Editor's Highlights. *Reproductive Biology*. 2003;108:239-42.
128. Kalsi JS, Shah P, Thum Y, Muncer A, Ralph DJ, Minhas S. Salvage microdissection testicular sperm extraction; outcome in men with non-obstructive azoospermia with previous failed sperm retrievals. *BJU international*. 2015;116(3):460-5.
129. Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *Journal of andrology*. 2005;26(6):787-91.
130. Johnson D, Sandlow J. Treatment of varicoceles: techniques and outcomes. *Fertility and sterility*. 2017;108(3):378-84.
131. Tauber R, Johnsen N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *The Journal of urology*. 1994;151(2):386-90.
132. Sigmund G, Bähren W, Gall H, Lenz M, Thon W. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology*. 1987;164(1):161-8.
133. LENK S, FAHLENKAMP D, GLIECH V, LINDEKE A. Comparison of different methods of treating varicocele. *Journal of andrology*. 1994;15(S6):34S-7S.
134. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology*. 1981;139(2):335-40.
135. Ivanesevich O. Left varicocele due to reflux. Experience with. 1960;4470:742-55.
136. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique: preliminary report. *The Journal of urology*. 1949;61(3):604-7.
137. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, Dwosh J, Gnecco C. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *The Journal of urology*. 1992;148(6):1808-11.
138. Jungwirth A, Gögüs C, Hauser G, Gomahr A, Schmeller N, Aulitzky W, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia*. 2001;33(2):71-4.
139. Vieira M, Glina S. Sperm retrieval techniques in azoospermic patients: PESA, MESA, TESA, TESE and MICROTESE. *Einstein (São Paulo)*. 2009;7(4).
140. Vieira M, Neves P. Técnicas de recuperação de espermatozoides. Netto Jr NR, Neves PA *Infertilidade masculina São Paulo: Atheneu*. 2002:211-7.
141. Schroeder-Printzen I, Zumbe J, Bispink L, Palm S, Schneider U, Engelmann U, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. *Human Reproduction*. 2000;15(12):2531-5.
142. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Köhn F, Weidner W. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Human Reproduction*. 2000;15(6):1364-8.

143. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World journal of urology*. 2006;24(6):604-10.
144. Mehta A, Sigman M. Identification and preparation of sperm for ART. *Urologic Clinics*. 2014;41(1):169-80.
145. Amer M, Haggag SE, Moustafa T, El-Naser TA, Zohdy W. Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition. *Human Reproduction*. 1999;14(12):3030-4.
146. Turek PJ. Practical approaches to the diagnosis and management of male infertility. *Nature Reviews Urology*. 2005;2(5):226.
147. Arslan M, Bocca S, Mirkin S, Barroso G, Stadtmayer L, Oehninger S. Controlled ovarian hyperstimulation protocols for in vitro fertilization: two decades of experience after the birth of Elizabeth Carr. *Fertility and sterility*. 2005;84(3):555-69.
148. Fauser BC. Medical approaches to ovarian stimulation for infertility. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition)*: Elsevier; 2019. p. 743-78. e7.
149. Jungheim ES, Meyer M, Broughton DE, editors. Best practices for controlled ovarian stimulation in IVF. *Seminars in reproductive medicine*; 2015: NIH Public Access.
150. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD001750.
151. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis*. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(4):175-82.
152. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001750.
153. Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):651-71.
154. Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, Broekmans F, Sterrenburg M, Smit J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(5):CD001750.
155. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2007;22(4):980-8.
156. Nargund G, Fauser BC, Macklon NS, Ombelet W, Nygren K, Frydman R, et al. The ISMAAR proposal on terminology for ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2007;22(11):2801-4.

157. Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BC. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metab.* 2004;15(2):84-90.
158. Heijnen EM, Eijkemans MJ, De Klerk C, Polinder S, Beckers NG, Klinkert ER, et al. A mild treatment strategy for in-vitro fertilisation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2007;369(9563):743-9.
159. Esteves SC. Efficacy, efficiency and effectiveness of gonadotropin therapy for infertility treatment. *MedicalExpress.* 2015;2(3).
160. Rombauts L, Talmor A. Corifollitropin alfa for female infertility. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):107-12.
161. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-24.
162. Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril.* 2009;91(3):705-14.
163. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artesio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-30.
164. Wiweko B, Zesario A, Agung PG, editors. Overview the development of tele health and mobile health application in indonesia. *Advanced Computer Science and Information Systems (ICACSIS), 2016 International Conference on; 2016: IEEE.*
165. Wiweko B, Damayanti I, Suryandari D, Natadisastra M, Pratama G, Sumapraja K, et al., editors. Genetic and clinical predictors of ovarian response in assisted reproductive technology. *Journal of Physics: Conference Series; 2017: IOP Publishing.*
166. Martins W, Vieira C, Teixeira D, Barbosa M, Dassunção L, Nastri C. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2014;43(1):25-33.
167. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. *Obstetrics and Gynecology Clinics.* 2015;42(1):135-51.
168. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015(7).
169. Griesinger G, Blockeel C, Tournaye H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? *Fertility and sterility.* 2018;109(5):756-62.
170. Child T, Leonard SA, Evans JS, Lass A. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles. *Reproductive biomedicine online.* 2018;36(6):630-45.

171. Griesinger G, Tournaye H, Macklon N, Petraglia F, Arck P, Blockeel C, et al. Dydrogesterone: pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction. *Reproductive biomedicine online*. 2018.
172. Tournaye H, Sukhikh GT, Kahler E, Griesinger G. A Phase III randomized controlled trial comparing the efficacy, safety and tolerability of oral dydrogesterone versus micronized vaginal progesterone for luteal support in in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2017;32(5):1019-27.
173. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Guidelines for the provision of infertility services. *Fertil Steril*. 2004;82 Suppl 1:S24-5.

ISBN 978-979-16516-7-7



9

789791

651677