

Konsensus Penanganan Infertilitas

Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)

Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI)

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)

2013



KONSENSUS PENANGANAN INFERTILITAS

Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)

Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI)

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

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 2013.

Buku ini merupakan salah satu wujud dari kegiatan HIFERI dan PERFITRI. 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



Soegiharto Soebijanto, Prof, Dr, dr, SpOG(K)

Ketua HIFERI



Andon Hestiantoro, dr, SpOG(K)

Kontributor

Achmad Kemal, dr, SpOG PERFITRI, Klinik Yasmin	Doddy Soebadi, Prof,Dr,dr,SpB,SpU (K) IAUI
Afdal, dr, SpU IAUI	Eddy Suparman, Prof, Dr, dr, SpOG(K) HIFERI Cabang Manado
Arie A.Polim, dr, SpOG (K) PERFITRI, Klinik Morula	Eriana Melinawati, dr, SpOG(K) PERFITRI, Klinik Sekar Moewardi
Arie Sutanto, dr, SpOG(K) PERFITRI, Klinik Telogorejo	Fadjar Siswanto, dr, SpOG (K) HIFERI Cabang Semarang
Aucky Hinting, dr, SpAnd, PhD PERFITRI, RS. Siloam Surabaya	Gde Wirya Kusuma Duarsa, dr, SpU IAUI
Beeleonie, dr, SpOG, BMedSc PERFITRI, Klinik Yasmin	Gunawan Dwi P, dr, SpOG(K) PERFITRI, Klinik Kartika Fertility Center
Bimanggono, dr, Spu IAUI	Harijanto, dr, SpOG MM PERFITRI, Klinik Teratai
Binarwan Halim, Dr, dr, SpOG(K) PERFITRI, Halim Fertility Center	Hartanto Bayuaji, dr, SpOG(K) PERFITRI, Klinik Aster
Didi D Dewanto, dr, SpOG PERFITRI, Klinik Signum	Hendy Hendarto, Dr, dr, SpOG (K) PERFITRI, Klinik Tiara Cita

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

I Putu Gde Wardhiana, dr, SpOG(K)
PERFITRI,
Klinik Graha Tunjung

I Wayan Kesumadana, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Denpasar

IB Putra Adnyana, dr, SpOG (K)
PERFITRI, Klinik Royal FIV

Ichwanul Adenin, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Medan

Ilyas Angsar, dr, SpOG
PERFITRI, Klinik Prima Medika

Indra NC Anwar, dr, SpOG
PERFITRI, Klinik Teratai

Indrawarman Soerohardjo, dr, SpU
IAUI

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

Iwan Darma Putra, dr, SpOG (K)
HIFERI Cabang Banjarmasin

Julius T Pangayoman, dr, SpOG
PERFITRI, Klinik Melinda

Moch. Anwar, Prof, dr, SpOG(K),
Med.Sc
PERFITRI, Klinik Permata Hati

Muchsin Jaffar, dr, SpPK
PERFITRI,
Klinik Family Fertility Center

Muhammad Yusuf, dr, SpOG (K)
HIFERI Cabang Pekanbaru

Noor Pramono, dr, SpOG
Dewan Penasehat HIFERI
PERFITRI

Nurasyid, Dr, dr, SpU (K)
IAUI

Nurhidayat Kusuma, dr, SpOG (K)
PERFITRI,
Klinik Sammarie Basra

Nusratuddin Abdullah, Dr. dr, SpOG(K),
MARS
HIFERI Cabang Makassar

Paksi Satyagraha, dr, SpU
IAUI

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

Sudirmanto, dr, SpOG(K)
PERFITRI, Klinik Melati

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

Suhartono DS, Prof, dr, SpOG(K)
Dewan Penasehat HIFERI

Putri Sri Lasmini, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Padang

Sutrisno, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Malang

Rajuddin , dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Aceh

Syahnural Lubis, dr, SpOG
PERFITRI, Klinik Teratai

Ricky adriansjah, dr, SpU
IAUI

Tono Djuwantono, Dr, dr, SpOG(K),
Med.Sc
PERFITRI, Klinik Aster

R Muharam, Dr, dr, SpOG(K)
Pengurus Pusat HIFERI
PERFITRI

Widjajanto Ngartjono, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Malang

Rizani Amran, Dr, dr, SpOG (K)
HIFERI Cabang Palembang

Wiryawan Permadi, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Bandung

Samsulhadi, Prof, dr, SpOG(K)
PERFITRI, Klinik Graha Amerta

Yassin Yanuar M, dr, SpOG
PERFITRI, Klinik Yasmin

Satrio Dwi P, dr, SpOG(K)
PERFITRI, Klinik Anggrek

Soegiharto Soebijanto, Prof, Dr, dr,
SpOG(K)
Ketua PERFITRI

EDITOR UTAMA

Andon Hestiantoro, dr, SpOG(K)
Ketua HIFERI

EDITOR PEMBANTU

Budi Wiweko, dr, SpOG(K)
Sekretaris PERFITRI

Gita Pratama, dr, SpOG
Pokja Sel Punca PERFITRI

Dwiyanarsi Yusuf, dr
PERFITRI, Klinik Yasmin

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI.....	1
DAFTAR GAMBAR.....	3
DAFTAR TABEL	4
BAB I. PENDAHULUAN.....	5
1.1 Latar Belakang	5
1.1.1 Definisi	5
1.1.2 Prevalensi	6
1.2 Tujuan	7
1.2.1 Tujuan Umum	7
1.2.2 Tujuan Khusus	7
1.3 Sasaran.....	7
BAB II. FAKTOR RISIKO INFERTILITAS.....	8
2.1 Gaya Hidup.....	8
2.2 Pekerjaan	10
2.3 Pencegahan dan Penanganan.....	12
BAB III. FAKTOR PENYEBAB INFERTILITAS	13
3.1 Faktor Perempuan.....	13
3.2 Faktor Laki-laki.....	16
BAB IV. PEMERIKSAAN INFERTILITAS	18
4.1 Pemeriksaan pada Perempuan	18
4.2 Pemeriksaan pada Laki-laki	21
4.3 Pemeriksaan pada Kasus Infertilitas Idiopatik	24
BAB V. TATALAKSANA INFERTILITAS	26
5.1 Tatalaksana Gangguan Ovulasi	26
5.2 Tatalaksana Gangguan Tuba	27
5.3 Tatalaksana Endometriosis.....	28

5.4	Tatalaksana Infertilitas Idiopatik	28
5.5	Tatalaksana pada Gangguan Sperma.....	33
BAB VI. PENANGANAN KASUS BERDASARKAN KOMPETENSI KLINIS		35
6.1	Kondisi Sistem Rujukan Infertilitas di Indonesia.....	35
6.2	Stratifikasi Sistem Rujukan Infertilitas	35
6.2.1	Pelayanan Infertilitas Tingkat Primer.....	35
6.2.2	Pelayanan Infertilitas Tingkat Sekunder.....	36
6.2.3	Pelayanan Infertilitas Tingkat Tersier.....	36
6.3	Klasifikasi Kompetensi Klinis Dalam Penanganan Infertilitas	38
6.4	Pembagian Penanganan Kasus Berdasarkan Kompetensi Klinis & Fasilitas Pelayanan	41
BAB VII. STIMULASI OVARIUM TERKENDALI (SOT) DALAM FIV		44
7.1	Pembagian Stimulasi Ovarium Terkendali Pada FIV	44
7.2	Indikasi FIV.....	45
7.3	Pemeriksaan Perempuan dan Laki-laki Sebelum Mengikuti FIV	45
7.4	Evidence Based Protokol Antagonis dan Agonis Dalam FIV.....	46
7.5	Penggunaan Corifollitropin Alfa Pada SOT.....	47
BAB VIII. PENANGANAN FAKTOR SPERMA PADA FIV		48
8.1	<i>Evidence Based</i> Penanganan Faktor Sperma Pada FIV	48
8.2	Tinjauan Kritis Penanganan Varikokel Pada Pasien Yang Mengikuti FIV	48
Daftar Pustaka		73

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Persentase Penyebab Infertilitas pada Perempuan.....	16
Gambar 2.	Stratifikasi Sistem Rujukan Infertilitas.....	41
Gambar 3.	Stratifikasi Sistem Rujukan Infertilitas (Pusat Pelayanan Kesehatan).....	42
Gambar 4.	Strata Penanganan Infertilitas.....	43

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Persentase Perempuan yang Mengalami Infertilitas Primer.....	6
Tabel 2.1	Bahan dan Efeknya Terhadap Fertilitas Laki-laki.....	11
Tabel 2.2	Bahan dan Efeknya Terhadap Fertilitas Perempuan.....	12
Tabel 3.1	Penyebab Amenore Primer.....	13
Tabel 3.2	Faktor yang Berhubungan dengan Infertilitas Laki-laki dan Distribusi Persentase pada Pada Pasien.....	17
Tabel 4.1	Pemeriksaan untuk Melihat Ovarium dan Cadangan Ovarium.....	19
Tabel 4.2	Metode Yang Dapat Digunakan Dalam Penilaian Uterus.....	20
Tabel 4.3	Teknik Pemeriksaan Tuba	21
Tabel 4.4	Komponen Anamnesis Pada Penanganan Infertilitas Laki-laki.....	22
Tabel 4.5	Referensi Analisa Sperma Menurut WHO 2010.....	23
Tabel 5.1	Angka Kejadian Kehamilan Kembar.....	30
Tabel 5.2	Tingkat Rekurensi dan Komplikasi yang Berhubungan dengan Penatalaksanaan Varikokel...	35

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. 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 ¹⁻³

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. 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 normal⁴⁻⁶

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%.²

1.1.2 Prevalensi

Persentase perempuan umur 15-49 tahun yang mengalami infertilitas primer di Asia dapat dilihat pada tabel 1.1 berikut ini:⁷

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	Standar
								25-49	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.⁶

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

FAKTOR RISIKO INFERTILITAS

2.1 Gaya hidup

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.⁸

- ✓ Konsumsi satu atau dua gelas alkohol, satu sampai dua kali per minggu tidak meningkatkan risiko pertumbuhan janin. (Rekomendasi D)¹
- ✓ Konsumsi alkohol tiga atau empat gelas sehari pada laki-laki tidak mempunyai efek terhadap fertilitas.¹
- ✓ Konsumsi alkohol yang berlebihan pada laki-laki dapat menyebabkan penurunan kualitas semen. (Rekomendasi B)¹

Merokok

Rokok mengandung zat berbahaya bagi oosit (menyebabkan kerusakan oksidatif terhadap mitokondria), sperma (menyebabkan tingginya kerusakan morfologi), dan embrio (menyebabkan keguguran).⁸

- ✓ Kebiasaan merokok pada perempuan dapat menurunkan tingkat fertilitas. (Rekomendasi B)¹
- ✓ 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

Konsumsi Kafein

- ✓ Konsumsi kafein (teh, kopi, minuman bersoda) tidak mempengaruhi masalah infertilitas (Rekomendasi B)¹

Berat badan

- ✓ Perempuan yang memiliki indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 29, cenderung memerlukan waktu yang lebih lama untuk mendapatkan kehamilan. (Rekomendasi B)¹

- ✓ Tindakan menurunkan berat badan pada perempuan yang memiliki IMT > 29 dan mengalami anovulasi akan meningkatkan peluang untuk hamil. (Rekomendasi B)¹
- ✓ Laki-laki yang memiliki IMT > 29 (Rekomendasi C)¹ akan mengalami gangguan fertilitas
- ✓ Upaya meningkatkan berat badan pada perempuan yang memiliki IMT < 19 serta mengalami gangguan haid akan meningkatkan kesempatan terjadinya pembuahan. (Rekomendasi B)¹

Olahraga

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

Stress

- ✓ Perasaan cemas, rasa bersalah, dan depresi yang berlebihan dapat berhubungan dengan infertilitas, namun belum didapatkan hasil penelitian yang adekuat
- ✓ Teknik relaksasi dapat mengurangi stress dan potensi terjadinya infertilitas
- ✓ 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.

Suplementasi Vitamin

- ✓ Konsumsi vitamin A berlebihan pada laki-laki dapat menyebabkan kelainan kongenital termasuk kraniofasial, jantung, timus, dan susunan saraf pusat.
- ✓ Asam lemak seperti EPA dan DHA (minyak ikan) dianjurkan pada pasien infertilitas karena akan menekan aktivasi *nuclear faktor kappa B*
- ✓ Beberapa antioksidan yang diketahui dapat meningkatkan kualitas dari sperma, diantaranya:
 - Vit.C dapat digunakan untuk meningkatkan kualitas semen
 - Ubiquinone Q10 dapat meningkatkan kualitas sperma

- Selenium dan glutation dapat meningkatkan motilitas sperma
- ✓ Asam folat, zink, dan vitamin B12
 - Kombinasi asam folat dan zink dapat meningkatkan konsentrasi dan morfologi sperma
 - Kobalamin (Vit B12) penting dalam spermatogenesis

Obat-Obatan

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

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.

2.2 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.¹

Tabel 2.1. Bahan dan efeknya terhadap kesuburan laki-laki ¹

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 scrotal)	Tukang Las, Pengendara mobil dan motor	Parameter sperma menjadi tidak normal
X-ray	Radioterapi	Azoospermia, mengurangi jumlah sperma, namun dapat kembali normal
Elektromagnetik		
Getaran	Penggali, Pekerja mesin	Oligozoospermia, asthenozoospermia
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 plastic	Tidak memberikan efek
Gas anestetik	Dokterk gigi, dokter anastesi	Tidak memberikan efek

Tabel 2.2. Bahan dan efeknya terhadap kesuburan perempuan ¹

Bahan/Agen	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	Dokterk gigi, dokter anastesi, perawat	Menurunkan angka fekunditas

2.3 Pencegahan dan Penanganan

Beberapa hal yang dapat dilakukan untuk menghindari atau menurunkan faktor risiko terjadinya infertilitas, diantaranya adalah. ^{1, 2}

1. Mengobati infeksi yang terjadi pada organ reproduksi. Diketahui bahwa infeksi yang terjadi pada prostat maupun saluran sperma, dapat menyebabkan infertilitas pada laki-laki.
2. Mengobati penyebab infertilitas pada perempuan
3. Menghindari bahan-bahan yang menyebabkan penurunan kualitas dan jumlah dari sperma dan sel telur seperti rokok dan alkohol
4. Berperilaku hidup sehat

BAB III

FAKTOR PENYEBAB INFERTILITAS

Penyebab infertilitas secara umum dapat dibagi sebagai berikut:

3.1 Faktor perempuan

Penyebab infertilitas pada wanita dapat diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu: ⁹

- ✓ Gangguan ovulasi: seperti 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 . ⁸

Tabel 3.1. Penyebab Amenorea Primer ⁸

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

(hipogonadism)

Penyebab Sistemik

Kehilangan berat badan

Kelainan endokrin (penyakit tiroid, cushing sindrom)

WHO membagi kelainan ovulasi ini dalam 3 kelas, yaitu: ¹

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 sindrom ovarium polikistik (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

✓ 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 oosit.¹⁰

Klasifikasi kerusakan tuba yaitu:

a. Ringan/ Grade 1

- Oklusi tuba proksimal tanpa adanya fibrosis atau oklusi tuba distal tanpa ada distensi.
- Mukosa tampak baik.
- Perlekatan ringan (perituba-ovarium)

b. Sedang/Grade 2

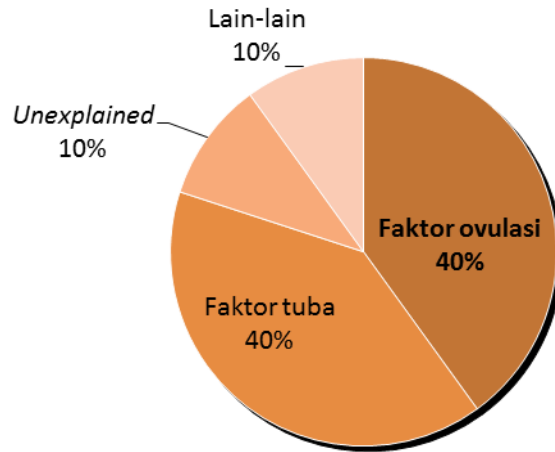
- Kerusakan tuba berat unilateral

c. 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

- ✓ Gangguan uterus, termasuk mioma submukosum, polip endometrium, leiomyomas, sindrom asherman

Distribusi penyebab infertilitas pada perempuan ditunjukkan pada gambar berikut:⁹



Gambar 1. Penyebab infertilitas pada perempuan

3.2 Faktor laki-laki

Infertilitas dapat juga disebabkan oleh faktor laki-laki, dan 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 dari:¹¹

- 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 infertilitas.¹ Infertilitas laki-laki idiopatik dapat dijelaskan karena beberapa faktor, termasuk disrupsi endokrin yang diakibatkan karena polusi lingkungan, radikal bebas, atau kelainan genetik.¹²

Tabel 3.2: Faktor-faktor yang berhubungan dengan infertilitas laki-laki dan distribusi persentase pada pasien¹³

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 <i>late-onset</i> (LOH)	2.2	-
Keterlambatan pubertas	1.4	-
Penyakit sistemik	2.2	0.5
Kriopreservasi karena keganasan	7.8	12.5
Tumor testis	5.0	4.3
Limfoma	1.5	4.6
Leukemia	0.7	2.2
Sarkoma	0.6	0.9
Gangguan ereksi/ejakulasi	2.4	-
Obstruksi	2.2	10.3
Vasektomi	0.9	5.3
CBAVD (Fibrosis kistik)	0.5	3.1
Lain-lain	0.8	1.9

BAB IV

PEMERIKSAAN INFERTILITAS

4.1 Pemeriksaan pada perempuan

Gangguan ovulasi terjadi pada sekitar 15% pasangan infertilitas dan menyumbang sekitar 40% infertilitas pada perempuan. Pemeriksaan infertilitas yang dapat dilakukan diantaranya: ¹

✓ Pemeriksaan ovulasi

- 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
- 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).
- Pemeriksaan kadar hormon prolaktin dapat dilakukan untuk melihat apakah ada gangguan ovulasi, galaktorea, atau tumor hipofisis (Rekomendasi C)
- Penilaian cadangan ovarium menggunakan inhibin B tidak direkomendasikan (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)

Tabel 4.1. Pemeriksaan untuk melihat ovulasi dan cadangan ovarium

Ovulasi	Cadangan Ovarium
<ul style="list-style-type: none">- Riwayat menstruasi- Progesteron serum- Ultrasonografi transvaginal- Temperatur basal- LH urin- Biopsi Endometrium	<ul style="list-style-type: none">- Kadar AMH- Hitung folikel antral- FSH dan estradiol hari ke-3

Untuk pemeriksaan cadangan ovarium, parameter yang dapat digunakan adalah AMH dan folikel antral basal (FAB). Berikut nilai AMH dan FAB yang dapat digunakan:¹⁴

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)

✓ Pemeriksaan Chlamydia trachomatis ¹

- 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 sebaiknya dipertimbangkan sebelum melakukan periksa dalam jika pemeriksaan awal Chlamydia trachomatis belum dilakukan

✓ Penilaian kelainan uterus ¹

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

Tabel 4.2. Beberapa metode yang dapat digunakan dalam penilaian uterus

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

- ✓ Penilaian lendir serviks pasca senggama ¹
 - Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada pasien dengan infertilitas dibawah 3 tahun.
 - Penilaian lendir serviks pasca senggama untuk menyelidiki masalah fertilitas tidak dianjurkan karena tidak dapat meramalkan terjadinya kehamilan. (Rekomendasi A)

- ✓ Penilaian kelainan tuba ¹
 - 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)

Tabel 4.3. Beberapa teknik pemeriksaan tuba yang dapat dilakukan:

Teknik	Keuntungan	Kelemahan
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
Laparaskopi kromotubasi	Visualisasi langsung seluruh organ reproduksi interna Memungkinkan dilakukan terapi sekaligus	Invasif Biaya tinggi

4.2 Pemeriksaan pada laki-laki

Penanganan kasus infertilitas pada laki-laki meliputi:

- ✓ Anamnesis¹²
 - Anamnesis ditujukan untuk mengidentifikasi faktor risiko dan kebiasaan hidup pasien yang dapat secara bermakna mempengaruhi fertilitas pria. 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 gambar 3

Tabel 4.4. Komponen anamnesis pada penanganan infertilitas laki-laki¹⁵

Komponen Anamnesis Pada Penanganan Infertilitas Laki-laki
Riwayat Medis
Kelainan fisik Penyakit sistemik – diabetes mellitus, kanker, infeksi Kelainan genetik – fibrosis kistik, sindrom klinefelter
Riwayat Pembedahan

<p><i>Undescended</i> testis Hernia Trauma testis, torsio testis Bedah pelvis, retroperitoneal, kandung kemih</p>
<p>Riwayat Fertilitas</p> <p>Kehamilan sebelumnya – dengan pasangan saat ini atau sebelumnya Lama infertilitas Penanganan infertilitas sebelumnya</p>
<p>Riwayat seksual</p> <p>Ereksi atau masalah ejakulasi Frekuensi hubungan seksual</p>
<p>Pengobatan</p> <p>Nitrofurantoin, simetidin, sulfasalazin, spironolakton, <i>-alfa blockers</i>, metotreksat, kolkisin, amiodaron, antidepresan, kemoterapi</p>
<p>Riwayat Sosial</p> <p>Alkohol, rokok, penggunaan steroid Paparan radiasi dan panas Pestisida</p>

✓ Pemeriksaan Fisik¹⁵

- Pemeriksaan fisik 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. Tinggi badan, berat badan, IMT, dan tekanan darah harus diketahui.
- Palpasi skrotum saat pasien berdiri diperlukan untuk menentukan ukuran dan konsistensi testis. Apabila skrotum tidak terpalpasi pada salah satu sisi, pemeriksaan inguinal harus dilakukan. Orkidometer dapat digunakan untuk mengukur volume testis. Ukuran rata-rata testis orang dewasa yang dianggap normal adalah 20 ml.¹⁶
- Konsistensi testis dapat dibagi menjadi kenyal, lunak, dan keras. Konsistensi normal adalah konsistensi yang kenyal. Testis yang lunak dan kecil dapat mengindikasikan spermatogenesis yang terganggu.
- Palpasi epididimis diperlukan untuk melihat adanya distensi atau indurasi. Varikokel sering ditemukan pada sisi sebelah kiri dan berhubungan dengan atrofi testis kiri. Adanya perbedaan ukuran testis dan sensasi seperti meraba “sekantung ulat” pada tes valsava merupakan tanda-tanda kemungkinan adanya varikokel.

- 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.

✓ Analisis Sperma⁴

Tabel 4.5. Referensi hasil analisa sperma menurut WHO 2010

Referensi analisa sperma dan 95% confidence intervals WHO		
PARAMETER	BATAS REFERENSI	95% CONFIDENCE INTERVAL
Volume sperma (ml)	1.5	1.4-1.7
Konsentrasi sperma (10⁶/ml)	15	12-16
Jumlah total (10⁶/ejakulat)	39	33-46
Motilitas (PR, NP, %)	40	38-42
Motilitas progresif (PR, %)	32	31-34
Morfologi (%)	4	3.0-4.0
Vitality	58	55-63
NP: non progressive motility, PR: progressive motility		

- Penapisan antibodi antisperma tidak dianjurkan karena tidak ada bukti pengobatan yang dapat meningkatkan fertilitas
- Jika pemeriksaan analisis sperma dikatakan abnormal, pemeriksaan ulang untuk konfirmasi sebaiknya dilakukan (Rekomendasi B)
- 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

- Pemeriksaan *Computer-Aided Sperm Analysis (CASA)*
Untuk melihat jumlah, motilitas dan morfologi sperma, pemeriksaan ini tidak dianjurkan untuk dilakukan karena tidak memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan pemeriksaan secara manual
- Pemeriksaan fungsi endokrinologi.
 - o Dilakukan pada pasien dengan konsentrasi sperma < 10 juta/ml
 - o Bila secara klinik ditemukan bahwa pasien menderita kelainan endokrinologi. Pada kelainan ini sebaiknya dilakukan pemeriksaan hormon testosteron dan FSH serum
- Penilaian antibodi antisperma merupakan bagaian standar analisis semen. Menurut kriteria WHO, pemeriksaan ini dilakukan dengan pemeriksaan imunologi atau 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.⁴

4.3 Pemeriksaan kasus Infertilitas Idiopatik

Dalam tatalaksana infertilitas perbandingan antara biaya yang dikeluarkan dan efektifitas pemeriksaan sangat penting dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan klinik. *National Institute for Health and Clinical Excellence in the UK and the American Society of Reproductive Medicine* merekomendasikan pemeriksaan yang penting sebagai berikut : analisis semen, penilaian ovulasi dan evaluasi patensi tuba dengan histerosalpingografi atau laparoskopi. Peran HSG atau laparoskopi terus menjadi perdebatan, laparoskopi perlu dipertimbangkan pada kecurigaan adanya endometriosis berat, perlekatan organ pelvis atau kondisi penyakit pada tuba.

6

Histeroskopi

Histeroskopi merupakan baku emas dalam pemeriksaan yang mengevaluasi kavum uteri. Meskipun Fayeز melaporkan pemeriksaan HSG sama akuratnya dengan histeroskopi dalam hal diagnosis. Peran histeroskopi dalam pemeriksaan infertilitas adalah untuk mendeteksi kelaianan kavum uteri yang dapat mengganggu proses implantasi dan kehamilan serta untuk mengevaluasi manfaat modalitas terapi dalam memperbaiki endometrium.¹⁷

Oliveira melaporkan kelainan kavum uteri yang ditemukan dengan pemeriksaan histeroskopi pada 25 % pasien yang mengalami kegagalan berulang fertilisasi in vitro (FIV). Semua pasien tersebut memiliki HSG normal pada pemeriksaan sebelumnya. Penanganan yang tepat akan meningkatkan kehamilan secara bermakna pada pasien dengan kelainan uterus yang ditemukan saat histeroskopi.¹⁷

Histeroskopi memiliki keunggulan dalam mendiagnosis kelainan intra uterin yang sangat kecil dibandingkan pemeriksaan HSG dan USG transvaginal. Banyak studi membuktikan bahwa uterus dan endometrium perlu dinilai sejak awal pada pasien infertilitas atau pasien yang akan menjalani FIV.¹⁷

Laparoskopi

Tindakan laparoskopi diagnostik dapat dilakukan pada pasien infertilitas idiopatik yang dicurigai mengalami patologi pelvis yang menghambat kehamilan. Tindakan ini dilakukan untuk mengevaluasi rongga abdomino-pelvis sekaligus memutuskan langkah penanganan selanjutnya.¹⁸

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.¹⁸

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. Kebanyakan pasien akan hamil setelah menjalani beberapa siklus stimulasi ovarium dan atau siklus FIV.¹⁸

BAB V

TATALAKSANA INFERTILITAS

5.1 Tatalaksana pada gangguan ovulasi

Penanganan gangguan ovulasi berdasarkan WHO, yaitu: ¹

WHO kelas I

Pada perempuan yang memiliki IMT < 19, tindakan peningkatan berat badan menjadi normal akan membantu mengembalikan ovulasi dan kesuburan. Pengobatan yang disarankan untuk kelainan anovulasi pada kelompok ini adalah kombinasi rekombinan FSH (rFSH)- rekombinan LH (rLH), hMG atau hCG.

Penggunaan kombinasi preparat gonadotropin (rFSH dan rLH) dilaporkan lebih efektif dalam meningkatkan ovulasi dibandingkan penggunaan rFSH saja (Evidence level 2a).

WHO Kelas II

Pengobatan gangguan ovulasi WHO kelas II (SOPK) dapat dilakukan dengan cara pemberian obat pemicu ovulasi golongan anti estrogen (klomifen sitrat), tindakan drilling ovarium, atau penyuntikan gonadotropin. Pengobatan lain yang dapat digunakan adalah dengan menggunakan *insulin sensitizer* seperti metformin.¹

Perempuan dengan gangguan ovulasi WHO kelas II dianjurkan untuk mengonsumsi klomifen sitrat sebagai penanganan awal selama maksimal 6 bulan. Efek samping klomifen sitrat diantaranya adalah sindrom hiperstimulasi, rasa tidak nyaman di perut, serta kehamilan ganda. Pada pasien SOPK dengan IMT > 25, kasus resisten klomifen sitrat dapat dikombinasi dengan metformin karena diketahui dapat meningkatkan laju ovulasi dan kehamilan.¹

Review sistematik terhadap 4 penelitian acak yang membandingkan klomifen sitrat dan placebo pada pasien amenorea / oligomenorea, termasuk diantaranya pasien SOPK, melaporkan bahwa

penggunaan klomifen sitrat dapat meningkatkan laju kehamilan per siklus (OR 3.41, 95% CI 4.23 to 9.48) melalui efek peningkatan ovulasi (OR 4.6, 95% CI 2.84 to 7.45). (Evidence level 1a)¹

Tindakan drilling ovarium per-laparaskopi dengan tujuan menurunkan kadar LH dan androgen adalah suatu tindakan bedah untuk memicu ovulasi perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. ¹

Review sistematis terhadap empat penelitian acak melaporkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna dalam laju kehamilan (OR 1.42; 95% CI 0.84 to 2.42) atau laju keguguran (OR 0.61; 95% CI 0.17 to 2.16) antara 6-12 bulan pasca tindakan drilling ovarium per-laparaskopi dibandingkan 3-6 siklus pemicu ovulasi menggunakan gonadotropin pada perempuan SOPK yang resisten terhadap klomifen sitrat. (Evidence Level 1a)¹

WHO Kelas III

Pada pasien yang mengalami gangguan ovulasi karena kegagalan fungsi ovarium (WHO kelas III) sampai saat ini tidak ditemukan bukti yang cukup kuat terhadap pilihan tindakan yang dapat dilakukan. Konseling yang baik perlu dilakukan pada pasangan yang menderita gangguan ovulasi WHO kelas III sampai kemungkinan tindakan adopsi anak. ¹

WHO Kelas IV

Pemberian agonis dopamin (bromokriptin atau kabergolin) dapat membuat pasien hiperprolaktinemia menjadi normoprolaktinemia sehingga gangguan ovulasi dapat teratasi.

5.2 Tatalaksana gangguan tuba

Review sistematis lima penelitian acak (n=588) melaporkan tidak ada peningkatan laju kehamilan pada tindakan hidrotubasi pasca operasi (OR 1.12; 95% CI 0.57 to 2.21), hidrotubasi dengan steroid (OR 1.10; 95% CI 0.74 to 1.64), atau hidrotubasi dengan antibiotik (OR 0.67; 95% CI 0.30 to 1.47) ¹ Tindakan bedah mikro atau laparaskopi pada kasus infertilitas tuba derajat ringan dapat dipertimbangkan sebagai pilihan penanganan.

5.3 Tatalaksana endometriosis

Meskipun terapi medisinalis endometriosis terbukti dapat mengurangi rasa nyeri namun belum ada data yang menyebutkan bahwa pengobatan dapat meningkatkan fertilitas. Beberapa penelitian acak 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 bulan.¹

Review sistematis 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% CI 0.48 to 1.15) atau dengan danazol (OR 1.3; 95% CI 0.97 to 1.76).¹

5.4 Tatalaksana infertilitas idiopatik

Manajemen ekspektatif¹⁵

Kemungkinan hamil spontan yang relatif tinggi pada pasangan infertilitas idiopatik mendukung strategi penanganan secara ekspektatif.¹⁵

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. Collins dkk¹⁴ 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.

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..

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.

Klomifen Sitrat¹⁵

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. Pada kejadian di mana 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% CI 0.45 dan 1.38). Hal ini menunjukkan tidak ada manfaat yang diperoleh dari penggunaan klomifen sitrat pada kelompok infertilitas idiopatik..

Review Cochrane oleh Hughes dkk tidak menunjukkan adanya perbedaan angka kehamilan antara kelompok klomifen sitrat dibandingkan manajemen ekspektatif (OR 1.03, 95% CI 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% CI 0.58 to 4.60).

Kejadian kehamilan kembar relatif sama pada kedua grup (OR 1.01, 95% CI 0.14 to 7.19). (Tabel 5.1).

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.

Tabel 5.1. Angka kejadian kehamilan kembar

Live birth rates, pregnancy rates and multiple pregnancy rates after different interventions in women with unexplained infertility.

Different interventions	Number of participants (n = study)	Odds ratio	Confidence interval 95%	Comments	Number of participants (n = study)	Odds ratio	CI 95%	Comments	Number of participants (n = study)	Odds ratio	CI 95%	Comments
IUI v IVF	113 (1)	1.96	0.88–4.36		Not applicable	Not applicable	Not applicable		Not applicable	Not applicable	Not applicable	
Expectant management v IVF ³⁵	51 (1)	22	2.56–189.37		86 (2)	3.24	1.07–9.80	Heterogeneity I ² = 80%	Not applicable	Not applicable	Not applicable	
Stimulated IUI v IVF ³⁵	234 (2)	1.09	0.74–1.59	Treatment naive women	232 (2)	1.10	0.60–2.03	Treatment naive women	351 (3)	0.64	0.31–1.29	
Expectant management v IUI ²⁸	334 (1)	1.60	0.92–2.78		334 (1)	1.53	0.88–2.64		334 (1)	0.50	0.04–5.53	
TI in stimulated cycle v IUI in stimulated cycles	208 (2)	1.59	0.88–2.88	Heterogeneity I ² = 72%	517 (7)	1.68	1.13–2.50	1 study: clomiphene citrate 4 studies: gonadotrophins 1 study: clomiphene citrate and gonadotrophins 1 study: clomiphene citrate or gonadotrophins	316 (4)	1.46	0.55–3.87	1 study: clomiphene citrate 2 studies: gonadotrophins 1 study: clomiphene citrate and gonadotrophins
IUI in natural v IUI in stimulated cycles ²⁸	396 (4)	2.07	1.22–3.50	1 study: clomiphene citrate; 3 studies: gonadotrophins	396 (4)	2.14	1.26–3.61	1 study: clomiphene citrate 3 studies: gonadotrophins	39 (1)	3.00	0.11–78.27	
Expectant management v IUI in stimulated cycle ²⁸	253 (1)	0.82	0.45–1.49		253 (1)	0.80	0.45–1.42		253 (1)	2.00	0.18–22.34	
Clomiphene v expectant management ²⁷	385 (1)	0.79	0.45–1.38		458 (2)	1.03	0.64–1.66		385 (1)	1.01	0.14–7.19	

IUI, intrauterine insemination; TI, timed intercourse; IVF, In-vitro fertilisation.

Inseminasi Intrauterin¹⁵

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.

Inseminasi intra uterin (IIU) vs manajemen ekspektatif¹⁵

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 dkk²⁸ melaporkan angka kelahiran hidup di grup IIU sebesar 23% (38 dari 167) dan pada kelompok manajemen ekspektatif sebesar 16% (27 dari 167). Perbedaan ini tidak bermakna secara statistik (OR 1.60, IK 95% 0.92 -2.78).

Klomifen sitrat pada inseminasi intrauterin vs manajemen ekspektatif

Review Cochrane pada 2 penelitian oleh Hughes dkk membandingkan manfaat klomifen sitrat dalam tindakan IIU dan manajemen ekspektatif. Hasilnya tidak bisa menunjukkan manfaat klinis pada terapi klomifen dan IIU (OR 2.40, IK 95% 0.70-8.19).

Inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium vs manajemen ekspektatif¹⁵

Steures dkk melakukan uji klinis acak multisenter di Belanda membandingkan stimulasi ovarium menggunakan gonadotropin atau klomifen 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).

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).

Inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium vs koitus terjadwal pada siklus yang distimulasi¹⁵

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).

Inseminasi intrauterin pada siklus alami vs inseminasi intrauterin dengan stimulasi ovarium¹⁵

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.

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.

Inseminasi intrauterin vs Fertilisasi in vitro¹⁵

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).

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% CI 0.31-1.29).

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.

5.5 Tatalaksana pada gangguan sperma

Tatalaksana gangguan pada sperma seharusnya dilakukan berdasarkan penyebabnya. Berikut penanganan gangguan pada sperma berdasarkan penyebabnya.:

a. Defisiensi Testikular

Ekstraksi Sperma dari Testis (TESE)

TESE menggantikan biopsi testis diagnostik yang tidak dilakukan lagi. TESE dapat menjadi bagian terapi *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) pada pasien dengan non-obstruktif azoospermia (NOA). Spermatogenesis mungkin terpusat: pada 50-60% dengan NOA, spermatozoa dapat ditemukan dan digunakan untuk ICSI.^{19, 20} Pada kasus mikrolelesi komplis AZFa and AZFb, kecenderungan ditemukannya sperma adalah nol. *Testicular sperm extraction* (TESE) adalah teknik pilihan dan menunjukkan hasil yang baik. *Microsurgical testicular sperm extraction* kemungkinan dapat meningkatkan angka keberhasilan pengambilan sperma namun belum terdapat studi yang dapat membuktikannya.²¹⁻²³

Hasil ICSI yang diperoleh, lebih buruk jika sperma diambil dari pria dengan NOA, dibandingkan dengan sperma yang diperoleh dari cairan ejakulasi pria dengan NOA.²⁴⁻²⁶

- Angka kelahiran pada NOA lebih rendah dibandingkan OA (19% vs 28%),²⁷
- Angka fertilisasi dan implantasi pada NOA lebih rendah dibandingkan OA,

- Angka keguguran pada NOA lebih tinggi dibandingkan OA (11.5% vs 2.5%).²⁸

Pada kasus obstruktif azoospermia (OA), tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada hasil ICSI antara sperma yang diambil dari testis maupun epididymis.¹⁷ Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara menggunakan sperma yang baru maupun yang telah disimpan-bekukan.^{27, 29-33}

b. Azoospermia Obstruktif

Obstruksi intratestikular

Pada kasus ini, rekanalisasi duktus seminalis tidak mungkin dilakukan sehingga TESE atau *fine-needle aspiration* dapat direkomendasikan. Baik TESE maupun *fine-needle aspiration* dapat menyebabkan kembalinya sperma pada hamper seluruh pasien OA.¹

Obstruksi epididimis

Microsurgical epididymal sperm aspiration (MESA) diindikasikan pada pria dengan CBAVD. Spermatozoa yang didapatkan biasanya digunakan untuk ICSI. Pada pasien dengan azoospermia akibat obstruksi epididimis didapat, *end-to-end* atau *end-to-side microsurgical epididymo-vasostomy* direkomendasikan, dengan *microsurgical intussuception epididymo-casostomy* menjadi teknik yang dipilih.³⁴ 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 gagal.³⁵

Obstruksi vas deferens proksimal

Obstruksi vas proksimal setelah vasektomi membutuhkan *microsurgical vasectomy reversal*. Vaso-vasostomi juga dibutuhkan pada kasus yang jarang seperti obstruksi vassal proksimal (iatrogenik, Pasca-traumatik, pasca-inflamasi). *Microsurgical vaso-epididystomy* dapat diindikasikan jika cairan seminalis vas proksimal memiliki tampilan tebal atau “toothpaste”.¹²

Obstruksi vas deferens distal

Biasanya tidak mungkin untuk mengkoreksi defek vas bilateral yang besar akibat eksisi vas yang tidak disengaja selama operasi hernia atau *orchidopexy*.³⁶ Pada kasus ini, aspirasi sperma vas

deferens proksimal atau TESE/MESA dapat digunakan untuk kriopreservasi ICSI nantinya. Pada defek monolateral yang besar dengan atrofi testis kontralateral, vas dari testis yang atrofi dapat digunakan untuk *crossover vaso-vasostomy* atau *vaso-epididymostomy*.³⁷

Obstruksi duktus ejakulatorius

Tatalaksana obstruksi duktus ejakulatorius tergantung kepada etiologinya. Pada obstruksi besar pasca-inflamasi dan ketika satu atau kedua duktus ejakulatorius berujung *midline intraprostatic cyst*, *transurethral resection of the ejaculatory ducts* (TURED) dapat digunakan.^{38, 39} Jika terjadi obstruksi akibat *midline intraprostatic cyst* insisi atau *unroofing* kista dibutuhkan.³⁸ TRUS intraoperatif membuat prosedur ini lebih aman. Jika evaluasi duktus seminalis distal dilakukan saat prosedur, instalasi pewarna *methylen blue* ke dalam vas dapat membantu untuk mendokumentasikan pembukaan saluran. Keterbatasan angka keberhasilan tindakan operasi obstruksi duktus ejakulatorius pada kehamilan spontan harus dipertimbangkan terhadap aspirasi sperma dan ICSI.¹²

Komplikasi akibat tindakan TURED antara lain ejakulasi retrograd akibat cedera leher buli, dan reflux urin ke saluran, vesikula seminalis dan vasa (menyebabkan motilitas sperma yang buruk, pH semen asam, dan epididimitis). Alternatif dari TURED, yaitu MESA, TESE, *proximal vas deferens sperm aspiration*, *proximal vas deferens sperm aspiration*, *seminal vesicle ultrasonically guided aspiration*, dan *direct cyst aspiration*.¹²

Jika terjadi obstruksi fungsional saluran seminalis distal, TURED sering gagal untuk memperbaiki output sperma. Spermatozoa dapat dikembalikan dengan *antegrade seminal tract washout*.³⁹ Spermatozoa yang didapatkan dari setiap tindakan operasi harus dikriopreservasi untuk membantu prosedur reproduksi.¹²

c. Varikokel

Tabel 5.2. Tingkat rekurensi dan komplikasi yang berhubungan dengan penatalaksanaan varikokel

Tatalaksana	Rekurensi/ persistensi	Tingkat komplikasi
Skleroterapi antegrad ⁴⁰	9%	Tingkat komplikasi 0,3-2,2%; atrofi testis;

		hematom skrotum; epididimitis; eritem panggul kiri
Skleroterapi retrograd ⁴¹	9,8%	Efek samping dari medium kontras; nyeri panggul; tromboflebitis persisten; perforasi vascular
Embolisasi retrograd ^{42, 43}	3,8-10%	Nyeri karena tromboflebitis; hematoma perdarahan; infeksi; perforasi vena; hidrokel; komplikasi radiologis (misalnya, reaksi dari medium kontras); migrasi koil; perdarahan retroperitoneal; fibrosis; obstruksi ureter
Operasi terbuka		
Operasi skrotum	-	Atrofi testis; kerusakan arteri dengan risiko devaskularisasi dan gangren testis
Pendekatan inguinal ⁴⁴	13,3%	Adanya kemungkinan hilangnya cabang vena testicular
Ligasi tinggi ⁴⁵	29%	5-10% terjadi hidrokel
Bedah mikro ^{46, 47}	0,8-4%	Cedera arteri hidrokel pascaoperatif; hematoma skrotum

d. Hipogonadisme

Defisiensi endokrin dapat mengakibatkan rendahnya spermatogenesis dan rendahnya sekresi testosteron karena rendahnya sekresi LH dan FSH. Setelah mengeksklusi bentuk sekunder (obat, hormon, tumor), pilihan terapi tergantung dari tujuan terapi apakah untuk mencapai tingkat androgen yang normal atau mencapai fertilitas.¹²

Tingkat androgen yang normal dan perkembangan karakteristik seks sekunder (pada kasus onset hipogonadism terjadi sebelum pubertas) dan status eugonadal dapat dicapai dengan terapi pengganti androgen. Akan tetapi, stimulasi produksi sperma membutuhkan penatalaksanaan dengan *human chorionic gonadotrophin* (hCG) yang dikombinasikan dengan FSH rekombinan. Pada kasus langka ‘fertile eunuchs’ yang memiliki produksi FSH

yang cukup tapi tanpa produksi LH yang cukup, penatalaksanaan dengan hCG saja sudah cukup untuk menstimulasi produksi sperma dan mencapai tingkat testosteron yang normal.⁴⁸

Jika kelainan hipogonadism hipogonadotropik berasal dari hipotalamus, terapi alternatif dari pemberian hCG adalah terapi dengan GnRH pulsatil.⁴⁹ Pada pasien dengan hipogonadism yang terjadi sebelum pubertas dan belum diterapi dengan gonadotropin atau GnRH, terapi 1-2 tahun diperlukan untuk mencapai produksi sperma yang optimal. Ketika kehamilan sudah terjadi, pasien dapat kembali untuk substitusi testosteron.¹²

e. Idiopatik

Terapi empiris

Berbagai macam terapi empiris pada infertilitas pria idiopatik telah digunakan, akan tetapi hanya sedikit bukti ilmiah dari terapi empiris.⁵⁰ Androgen, hCG/*human menopausal gonadotropin*, bromokriptin, β -blocker, kortikosteroid sistemik, dan suplementasi magnesium tidak efektif dalam tatalaksana sindrom OAT. FSH dan anti estrogen dalam kombinasi dengan testosteron mungkin menguntungkan pada sekelompok pasien. Akan tetapi, evaluasi *multicenter* lebih lanjut untuk agen ini dibutuhkan.^{51, 52}

Terapi medisinalis terbukti efektif pada kasus kelainan endokrin, seperti hiperprolaktinemia, hipotiroidisme, atau hiperplasia adrenal kongenital . Kelainan hipogonadotropin hipogonadism dapat diterapi dengan pemberian gonadotropin eksogen. Secara general, penggunaan terapi medikamentosa sangat terbatas pada infertilitas laki-laki. Tindakan operasi pengambilan sperma dari testis atau epididimis dapat dilakukan pada masalah obstruksi, infertilitas laki-laki derajat berat atau kegagalan ejakulasi. Studi meta analisis menunjukkan luaran yang jauh lebih baik dalam hal angka fertilisasi dan kehamilan pada tindakan ICSI bila sperma berasal dari kasus azoospermia obstruktif dibandingkan non obstruktif.

Hubungan operasi varikokel terhadap tingkat kehamilan masih bersifat kontroversial. Studi RCT terbaru melaporkan tindakan varikokelektomi meningkatkan angka kehamilan bila dilakukan pada pasien yang memiliki kualitas sperma buruk serta teraba varikokel yang jelas. Operasi varikokel juga akan memperbaiki kadar testosteron .^{53, 54}

Review Cochrane tahun 2006 melaporkan tidak didapatkan keuntungan bermakna dalam penggunaan imunisasi leukosit suami maupun immunoglobulin intravena dalam peningkatan laju kehamilan.⁵⁵

BAB VI

PENANGANAN KASUS BERDASARKAN KOMPETENSI KLINIS

6.1 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.

6.2 Stratifikasi sistem rujukan infertilitas

6.2.1 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

6.2.2 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

6.2.3 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:

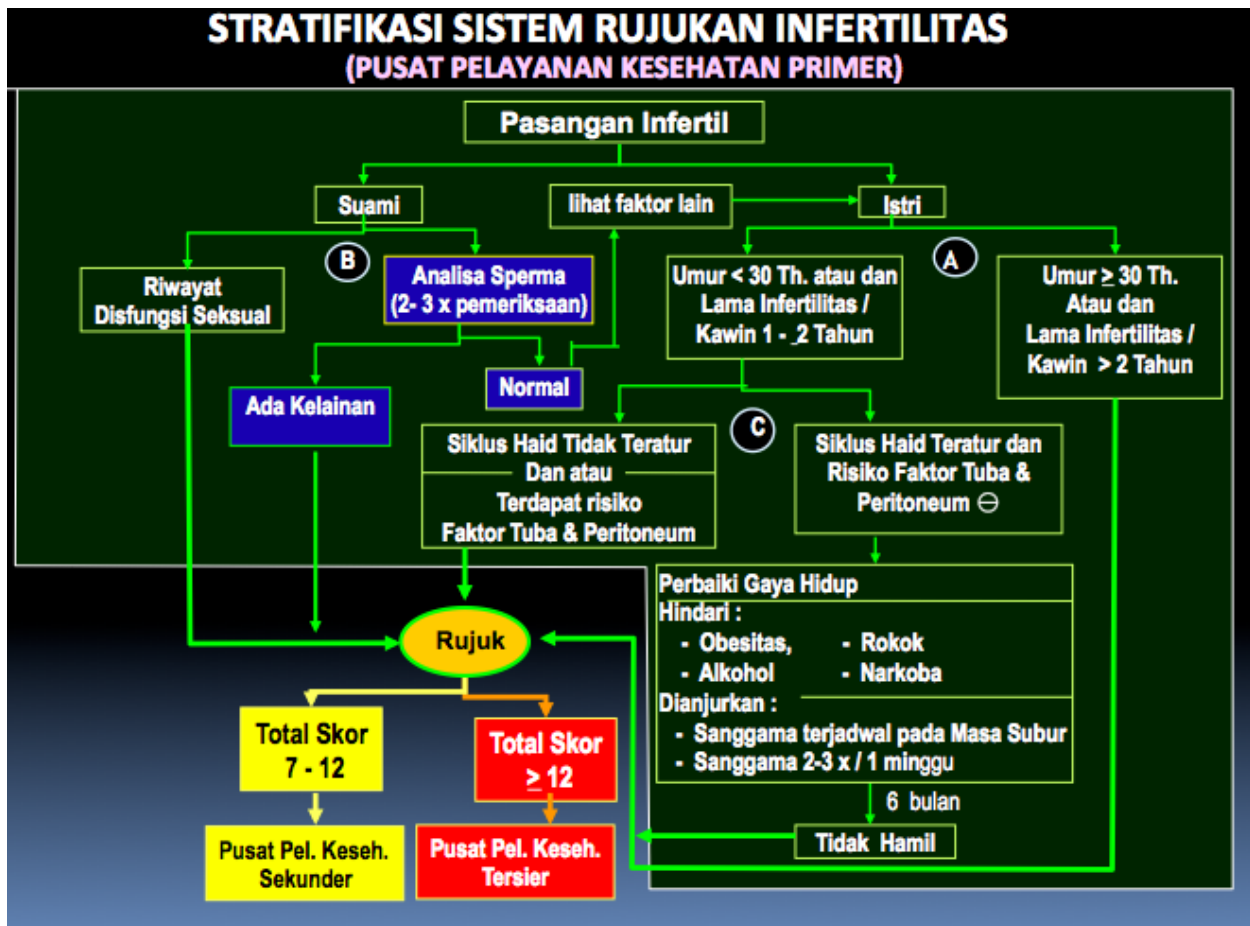
- Pasangan tidak memenuhi kualifikasi tingkat I dan II
- Kemungkinan dilakukan Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB)

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 pelayanan ⁵⁶.

STRATIFIKASI SISTEM RUJUKAN INFERTILITAS

STRATA KOMPETENSI	I	II	III		
			C	B	A
I. Anamnesa F. Risiko	+	+	+	+	+
II. Faktor Ovulasi					
1. TVS	⊖	+	+	+	+
2. Hormon	⊖	+	+	+	+
3. Penunjang Lain	⊖	⊖	+	+	+
II. Faktor Tuba					
1. HSG / SIS	⊖	+	+	+	+
2. Endoskopi					
a. Diagnosis	⊖	+	+	+	+
b. Bedah	⊖	⊖	⊖	+	+
III. Faktor Sperma					
1. Analsia Sperma	+	+	+	+	+
2. Dx Andrologi & Tx Andrologi	⊖	⊖	+	+	+
3. Penapisan Sperma	⊖	⊖	+	+	++
IV. TRB					
1. IUI	⊖	⊖	+	+	+
2. Batab					
a. Konvensional	⊖	⊖	⊖	+	+
b. ICSI	⊖	⊖	⊖	+	+
c. PESA / TESE	⊖	⊖	⊖	⊖	+
3. Beku Embrio	⊖	⊖	⊖	⊖	+
4. IVM	⊖	⊖	⊖	⊖	+

Gambar 2. Stratifikasi sistem rujukan infertilitas



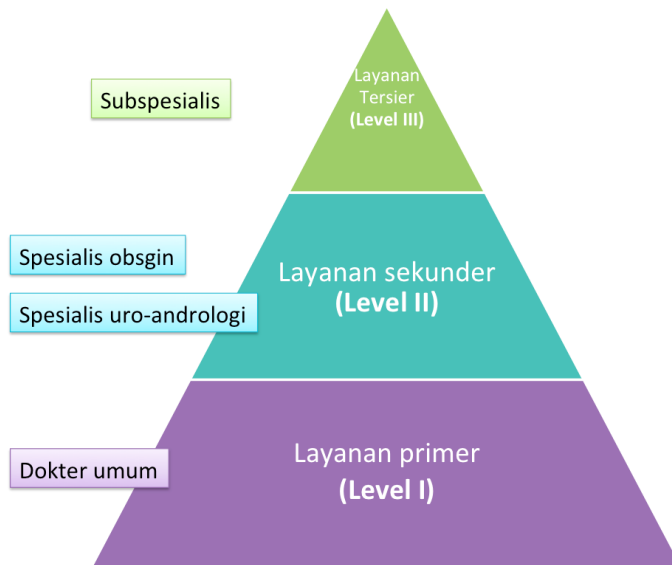
Gambar 3. Stratifikasi sistem rujukan infertilitas (Pusat Pelayanan Kesehatan Primer)

6.3 Klasifikasi kompetensi klinis dalam penanganan infertilitas ⁵⁶

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 4. 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

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 reproduks, 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

6.4 Pembagian penanganan kasus berdasarkan kompetensi klinis dan fasilitas pelayanan⁵⁶

A. Endometriosis dan Adenomyosis

No.	Kasus	Level	Tindakan
1	Kista endometriosis dan perlengketan genitalia interna	II	Laparoskopi / Laparotomi
2	Kista endometriosis bilateral	II	Laparoskopi / Laparotomy
3	Kista endometriosis dengan cadangan ovarium rendah	III	Kemungkinan tindakan FIV
4	Kista endometriosis berulang	III	Laparoskopi / Laparotomi
5	Kista endometriosis dengan gangguan sperma	II / III	Kemungkinan tindakan FIV
6	Adenomyosis	II	Reseksi / prosedur Osada
7	Endometriosis susukan dalam	III	Laparoskopi

B. Gangguan Ovulasi

No.	Kasus	Level	Tindakan
1	Sindrom ovarium polikistik (SOPK)	II	Perubahan gaya hidup Induksi ovulasi
2	SOPK dengan resisten / gagal kломifen sitrat	II / III	Induksi ovulasi dengan rFSH dosis rendah kronik Laparoskopi <i>drilling</i> ovarium
3	SOPK dengan gagal terapi lini kedua (induksi ovulasi rFSH dosis rendah kronik / <i>drilling</i> ovarium)	III	Kemungkinan tindakan FIV
4	Hiperprolaktinemia	II	Agonis dopamin (singkirkan prolaktinoma)
5	Cadangan ovarium menurun	III	Kemungkinan tindakan FIV
6	Gangguan hipofisis / hipotalamaus	II / III	Induksi ovulasi dengan rFSH dan rLH

C. Gangguan Sperma

No	Kasus	Level	Tindakan
1	Oligozoospermia (ramalkan kemampuan fertilisasi)	II	Perubahan gaya hidup
2	Oligozoospermia berat (konsentrasi < 5 juta/ml)	III	Kemungkinan FIV
3	Azoospermia (obstruksi dan non obstruksi)	III	Kemungkinan tindakan FIV

D. Faktor Tuba

No	Kasus	Level	Tindakan
1	Oklusi tuba unilateral	II	Laparoskopi atau laparotomi Rekonstruksi tuba
2	Oklusi tuba bilateral	III	Kemungkinan FIV
3	Hidrosalping bilateral	III	Laparoskopi salpingektomi Kemungkinan FIV

BAB VII

STIMULASI OVARIUM TERKENDALI (SOT) DALAM FIV

7.1 Pembagian stimulasi ovarium terkendali pada FIV

Stimulasi ovarium terkendali (SOT) adalah stimulasi ovarium yang dilakukan bersamaan dengan menekan kadar LH endogen

Secara umum, SOT dapat dibagi menjadi 3, yaitu:

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

a. 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.

b. 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 GnRH⁵⁷⁻⁶¹.

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 oral⁶¹.

c. Stimulasi ringan

Stimulasi minimal ringan merupakan tindakan SOT yang dilakukan dengan memakai gonadotropin dosis rendah dengan tujuan membatasi jumlah oosit pada saat petik oosit^{62, 63}.

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 konvensional⁶⁴. Beberapa kelemahan stimulasi minimal / ringan yang masih dijumpai saat ini adalah angka kehamilan yang lebih rendah⁶⁵ dan lebih sedikit embrio yang dapat disimpan-beku.

7.2 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)

7.3 Pemeriksaan Perempuan dan Laki-laki Sebelum Mengikuti FIV

a. Pemeriksaan cadangan ovarium

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 FIV⁶⁶. Dari berbagai parameter tersebut, pemeriksaan FAB dan AMH mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang tertinggi dalam memprediksi cadangan ovarium^{67, 68}. Nilai AMH

kurang dari antara 1.2 – 1.4 ng/ml dan FAB kurang dari 6 – 8 merupakan titik potong berkurangnya cadangan ovarium⁶⁷.

b. Analisis sperma

Selain analisis sperma konvensional, beberapa pemeriksaan terhadap sperma juga dilakukan untuk meningkatkan keberhasilan program FIV. Pemeriksaan fragmentasi DNA sperma digunakan terutama pada kasus-kasus infertilitas dengan riwayat keguguran berulang, infertilitas idiopatik, riwayat kegagalan inseminasi atau FIV sebelumnya

c. Histeroskopi *office*

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa 26 – 50 % pasien yang mengalami kegagalan FIV mempunyai uterus yang abnormal. Histeroskopi dalam hal ini dapat melihat ada tidaknya distorsi pada kavum uteri. Kondisi ini misalnya dapat disebabkan oleh mioma serta kelainan lainnya seperti polip endometrium, kelainan kongenital uterus dan perlekatan intra-uterin^{69,70}. Meta-analisis yang dilakukan oleh El-Toukhy dkk menunjukkan adanya peningkatan angka kehamilan pada siklus FIV pasca dilakukan histeroskopi *office* satu siklus sebelumnya⁷¹.

7.4 Evidence based protokol antagonis dan agonis dalam FIV

Beberapa meta-analisis yang dilakukan untuk membandingkan GnRH antagonis dengan GnRH agonis pada protokol FIV menunjukkan hasil yang bervariasi.⁵⁷⁻⁵⁹ *Cochrane review* terkini yang dilakukan pada 45 uji klinis acak mendapatkan tidak ada perbedaan yang bermakna pada angka kehamilan (28 RCT; rasio odds 0.88, IK 95% 0.77-1.00) dan angka kelahiran hidup (9 RCT; rasio odds 0.86, IK 95% 0.69 – 1.08) antara kelompok FIV protokol agonis (protokol panjang) dan protokol antagonis.⁶¹ Hasil ini berbeda dengan *Cochrane review* yang dilakukan sebelumnya yang menunjukkan bahwa penggunaan GnRH antagonis berhubungan dengan angka kehamilan yang lebih rendah dibandingkan dengan protokol panjang menggunakan GnRH agonis.^{57,59}

7.5 Penggunaan corifollitropin alfa pada SOT

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. Komposisinya terdiri dari FSH sub-unit alfa dan gabungan antara FSH sub-unit beta dengan *C-terminal peptide* (CTP) yang berasal dari hCG sub-unit beta. Pada molekul hCG, penambahan CTP yang terdiri dari 31 asam amino ini akan menyebabkan waktu paruh 10 kali lebih panjang dibandingkan dengan molekul LH. Dengan demikian, penggabungan CTP pada molekul FSH (corifollitropin alfa), waktu paruh FSH akan memanjang. Pada program FIV, diharapkan penggunaan corifollitropin alfa akan mengurangi jumlah penyuntikan pada SOT sehingga mengurangi ketidaknyaman untuk pasien.⁷²

Uji klinis acak multisenter yang dilakukan oleh Devroey dkk (*Engage trial*) pada 1506 perempuan membandingkan pemberian corifollitropin alfa 150 mcg dengan rFSH 200 IU selama 7 hari pertama pada FIV protokol antagonis pada pasien dengan berat badan antara 60 – 90 kg. Didapatkan jumlah oosit lebih tinggi pada kelompok corifollitropin alfa dibandingkan dengan kelompok rFSH (13.7 ± 8.2 vs 12.5 ± 6.7). Namun, jumlah embrio dengan kualitas terbaik (*grade I*) dan angka kehamilan *on going* pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Selain itu tidak ditemukan perbedaan bermakna kejadian OHSS pada kedua kelompok.

Penting untuk dicatat bahwa walaupun mayoritas perempuan pada kelompok corifollitropin alfa membutuhkan tambahan injeksi rFSH untuk mencapai maturasi folikel, 33% perempuan hanya membutuhkan injeksi tunggal corifollitropin alfa⁷³. Penelitian lainnya yang dilakukan pada tahun 2010, membandingkan pemberian corifollitropin alfa 100 mcg dengan 150 IU rFSH pada FIV protokol antagonis yang diikuti oleh 268 perempuan dengan berat badan < 60 kg (IMT 18-32 kg/m²). Maturasi oosit, jumlah embrio dengan kualitas baik dan angka fertilisasi pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna.⁷⁴

Corifollitropin alfa diindikasikan untuk SOT menggunakan antagonis GnRH pada perempuan yang mengikuti program FIV. Saat ini tidak diindikasikan untuk induksi ovulasi dan inseminasi intra-uterin.

BAB VIII

PENANGANAN FAKTOR SPERMA PADA PASIEN FIV

8.1 Evidence based penanganan faktor sperma pada FIV

Penanganan infertilitas pada laki-laki secara umum didasarkan pada pengalaman dan bukan didasarkan pada bukti (*evidence based*). Teknologi reproduksi berbantu (TRB) merupakan metode yang populer digunakan untuk menangani infertilitas pada laki-laki. Beberapa studi menunjukkan bahwa inseminasi intrauterin merupakan lini pertama terapi pada pasangan dengan setidaknya 1 juta sperma motil pasca preparasi, dengan persyaratan pasangan perempuan dengan status fertilitas normal. Bila kehamilan tidak tercapai setelah 3 – 6 siklus inseminasi, FIV dapat dipertimbangkan. Bila kurang dari 0.5 juta sperma motil ditemukan pasca preparasi ataupun pembedahan pada testis / epididymis, *intracytoplasmic sperm injection* (ICSI) harus dilakukan⁷⁵. Sampai saat ini hanya sedikit studi yang dilakukan dengan jumlah sampel yang cukup mengenai angka kelahiran kumulatif (*cumulative live birth rate*) pasca tindakan ICSI pada infertilitas laki-laki. Studi- studi tersebut menunjukkan 60% pasangan dengan umur pasangan perempuan < 37 tahun akan memiliki anak dalam 4 siklus, sedangkan pada pasangan dengan pasangan perempuan > 37 tahun, angka tersebut akan turun menjadi 20%^{76,77}.

8.2 Tinjauan kritis penanganan varikokel pada pasien yang mengikuti FIV

Penyebab infertilitas pada laki-laki yang terbanyak adalah varikokel, yang merupakan suatu kelainan yang dapat diperbaiki secara bedah. Diperkirakan sekitar 13.4% pria pada populasi umum dan 37% pada populasi infertilitas menderita varikokel. Penyebab varikokel merupakan multi-faktorial dengan patologi berupa dilatasi vena yang memperdarahi testis sehingga menyebabkan peningkatan suhu pada tubulus seminiferous dan berakibat berkurangnya kualitas sperma⁷⁸.

Berikut ini adalah klasifikasi varikokel yang dapat digunakan pada praktek klinik:^{11, 79}

- a. subklinik: tidak dapat dipalpasi atau dilihat saat istirahat atau ketika manuever valsava, akan tetapi dapat terlihat dengan pemeriksaan khusus (pemeriksaan Doppler)⁸⁰
- b. Grade 1 : dapat dipalpasi ketika dilakuakn manuver Valsava
- c. Grade 2 : Dapat dipalpasi ketika istirahat, akan tetapi tidak dapat dilihat
- d. Grade 3 : dapat dilihat dan dipalpasi ketika istirahat

Varikokel berhubungan dengan terjadinya kerusakan DNA yang disebabkan oleh peningkatan stress oksidatif (pelepasan nitrit oksida /NO, NO sintase dan xanthin oksidase) yang disertai oleh

peningkatan suhu. Tindakan varikokelektomi menurunkan fragmentasi DNA sperma dan berhubungan dengan peningkatan angka kehamilan.

Penelitian yang dilakukan oleh Pasqualotto dkk menunjukkan bahwa pasien dengan azoospermia dapat mengalami perbaikan pasca varikokelektomi. Jika mengalami perbaikan, sperma sebisa mungkin ntuk disimpan-beku karena adanya kemungkinan terjadinya relaps.

Pada kasus kegagalan testis dimana terjadi peningkatan FSH, sebaiknya dilakukan biopsi testis pada senter yang mampu melakukan simpan-beku sperma sebelum dilakukan program FIV. Hal ini dilakukan mengingat kemungkinan tidak ditemukannya sperma.

Penanganan varikokel dengan teknik bedah mikro inguinal dan sub-inguinal mempunyai angka kehamilan yang lebih tinggi dan angka rekurensi varikokel yang lebih rendah dibandingkan dengan teknik lainnya seperti embolisasi radiologis. Beberapa studi yang dilakukan menunjukkan varikokelektomi yang dilakukan sebelum FIV merupakan pilihan yang *cost-effective* dibandingkan dengan terapi lain yang lebih *advanced* dan mahal^{78, 81}. Pendekatan dengan menggunakan laparoskopi memiliki keuntungan biaya yang lebih rendah, namun angka kehamilan lebih rendah serta rekurensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan bedah mikro sub-inguinal⁸².

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

1. Varikokel dapat teraba
2. Mengalami infertilitas
3. Pasangan perempuan mempunyai status fertilitas normal atau dengan masalah infertilitas yang dapat dikoreksi
4. Pasangan laki-laki mempunyai satu atau lebih parameter semen atau tes fungsi sperma yang abnormal

Etika Profesi POGI

Dalam pelaksanaannya, TRB (Teknik Reproduksi Berbantu) di Indonesia harus merujuk pada Panduan Etika dan Profesi Obstetri dan Ginekologi. Berikut beberapa Pasal di dalam Panduan Etika dan Profesi Obstetri dan Ginekologi yang perlu diperhatikan.

Pasal 24

Penyelenggaraan teknologi reproduksi tidak boleh bertentangan dengan Undang-undang nomor 36 tahun 2009 tentang kesehatan.

Penjelasan

Dalam Undang-undang nomor 36 tahun 2009 tentang kesehatan telah diatur ketentuan tentang penyelenggaraan teknologi reproduksi buatan, yang telah mempertimbangkan segi etik, agama, dan kultur, yakni:

- 1) kehamilan di luar cara alami dapat dilaksanakan sebagai upaya terakhir untuk membantu suami-istri mendapatkan keturunan;
- 2) upaya kehamilan di luar cara alami sebagaimana dimaksud ayat 1, hanya dapat dilakukan oleh pasangan suami-istri yang syah, dengan ketentuan:
 - a) hasil pembuahan sperma dan ovum dari suami-istri yang bersangkutan, ditanamkan dalam rahim istri dari mana ovum berasal.
 - b) dilakukan oleh tenaga kesehatan yang mempunyai keahlian dan kewenangan untuk itu;
 - c) pada sarana kesehatan tertentu.
- 3) ketentuan mengenai persyaratan penyelenggaraan kehamilan di luar cara alami sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dan (2) ditetapkan dengan peraturan pemerintah.

Pasal 27

Donasi materi genetik baik berupa gamet (sperma, oosit) maupun zigot/praembrio tidak dibenarkan.

Penjelasan

Yang dimaksud materi genetik (genetic material) ialah gamet (sperma, oosit) dan zigot atau praembrio yang siap ditransfer. Donasi materi genetik ini sering dipakai sebagai salah satu teknik untuk mengatasi infertilitas, meskipun dapat menimbulkan masalah sosial, religius, dan etis. Donasi materi genetik tersebut akan memutuskan garis silsilah keluarga dan dianggap analog dengan zina. Oleh karena itu, teknik inseminasi dari donor (AID) dan ibu titip (surrogate mother) tidak dapat dibenarkan.

Pasal 28

Seleksi kelamin anak (sex selection) pasca fertilisasi atau pasca implantasi hanya dapat dilakukan atas indikasi medis.

Penjelasan

Indikasi medis untuk seleksi kelamin bertujuan untuk mencegah terjadinya Sex Linked Genetic Disorder, misalnya penyakit hemophilia. Di luar ketentuan itu adalah indikasi sosial, misalnya keinginan agar anak pertama laki-laki, jumlah anak laki-laki dan perempuan berimbang, alasan ekonomi, alasan budaya, dan alasan pribadi.

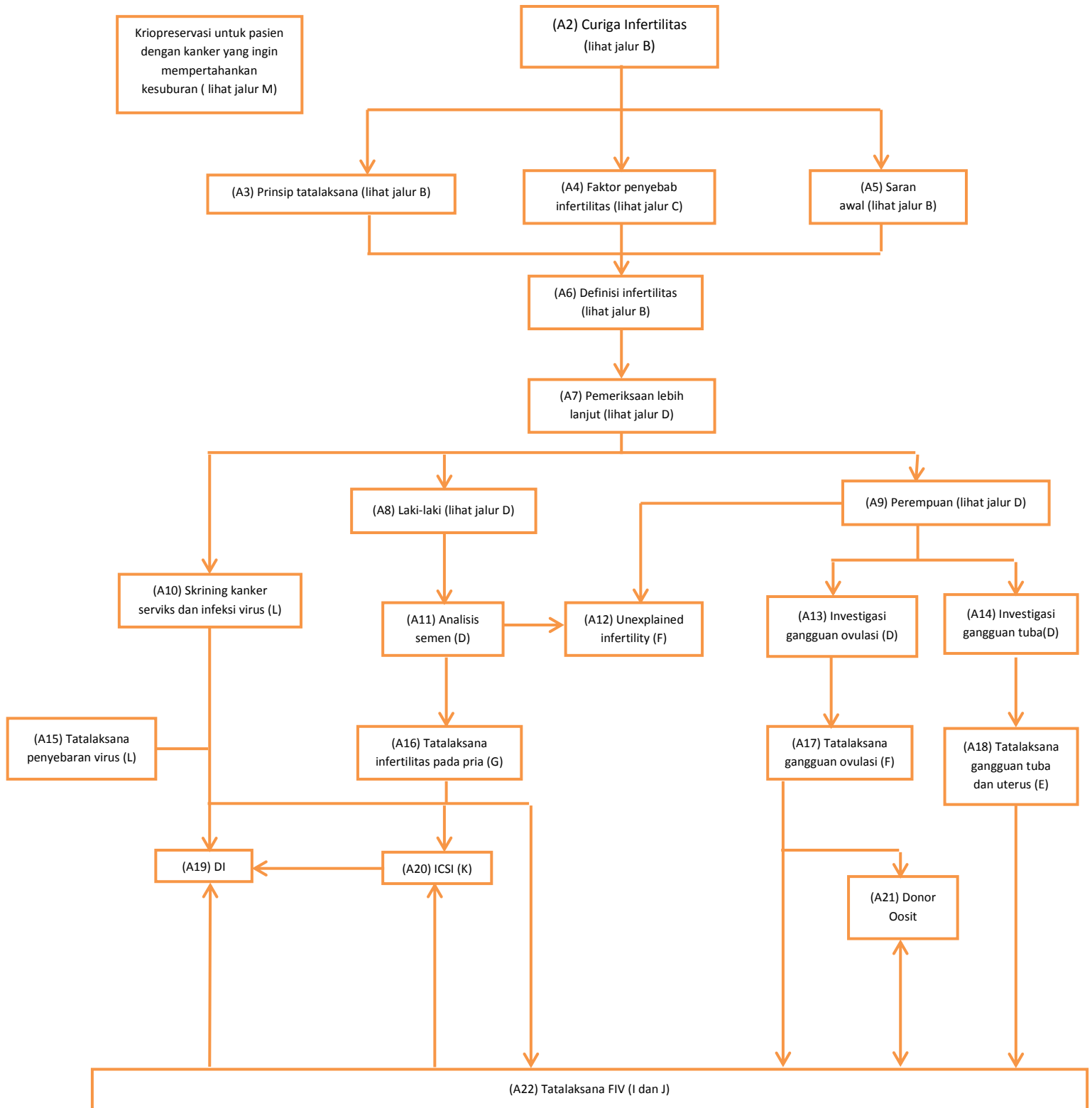
Teknik untuk memilih jenis kelamin anak dapat dilakukan pada saat:

1. pra fertilisasi;
2. pasca fertilisasi;
3. pasca implantasi.

Teknik memilih jenis kelamin anak sebelum fertilisasi dapat dilakukan dengan pemisahan sperma Y dari sperma X pra-fertilisasi pada teknik inseminasi atau FIV.

Secara etis, proses pemilihan kelamin pada pascafertilisasi dengan PGD (Preimplantation Genetic Diagnosis) diikuti dengan pemilihan jenis kelamin, sedangkan pada pascaimplantasi melalui prenatal genetic diagnosis, diikuti dengan aborsi selektif. Dengan demikian, seleksi kelamin betul-betul dapat dan harus dilakukan atas indikasi medis.

A. Algoritma Penanganan Infertilitas



B. Pertimbangan Umum

[B1] Prinsip penanganan

- Pasangan yang mempunyai permasalahan dalam kesuburan harus ditemui secara bersamaan karena kedua pasangan saling dipengaruhi oleh keputusan seputar investigasi dan pengobatan.
- Pasien harus memiliki kesempatan untuk membuat keputusan mengenai perawatan dan pengobatan mereka melalui akses informasi berbasis bukti. Pilihan ini harus dijadikan sebagai bagian integral dari proses pengambilan keputusan. Informasi verbal harus dilengkapi dengan informasi tertulis atau media audio-visual.
- Informasi mengenai perawatan dan pilihan pengobatan harus diberikan dalam bentuk yang dapat diakses oleh orang-orang yang memiliki kebutuhan khusus, seperti orang dengan cacat fisik, kognitif atau sensorik, dan orang-orang yang tidak berbicara atau membaca bahasa Inggris.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus diberitahu bahwa mereka mungkin akan merasa perlu untuk menghubungi kelompok dukungan untuk masalah kesuburan.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus mendapat tawaran untuk konseling karena masalah kesuburan itu sendiri, penyelidikan dan pengobatan masalah kesuburan, bisa menyebabkan stres psikologis.
- Konseling harus ditawarkan sebelum, selama dan sesudah pemeriksaan, terlepas dari hasil dari prosedur ini.
- Konseling harus disediakan oleh seseorang yang tidak terlibat langsung dalam pengelolaan masalah kesuburan individu dan/atau pasangan.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus ditangani oleh tim spesialis karena kecenderungan untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi pengobatan dan diketahui dapat meningkatkan kepuasan masyarakat terhadap pengobatan.
- Lingkungan di mana investigasi masalah kesuburan dilakukan harus memungkinkan orang tersebut untuk membahas isu-isu sensitif seperti pelecehan seksual.

[B1] Prinsip penanganan

- Pasangan yang mempunyai permasalahan dalam kesuburan harus ditemui secara bersamaan karena kedua pasangan saling dipengaruhi oleh keputusan seputar pemeriksaan dan pengobatan.
- Pasien harus memiliki kesempatan untuk membuat keputusan mengenai perawatan dan pengobatan mereka melalui akses informasi berbasis bukti. Pilihan ini harus dijadikan sebagai bagian integral dari proses pengambilan keputusan. Informasi verbal harus dilengkapi dengan informasi tertulis atau media audio-visual.
- Informasi mengenai perawatan dan pilihan pengobatan harus diberikan dalam bentuk yang dapat diakses oleh orang-orang yang memiliki kebutuhan khusus, seperti orang dengan cacat fisik, kognitif atau sensorik, dan orang-orang yang tidak berbicara atau membaca bahasa Inggris.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus diberitahu bahwa mereka mungkin akan merasa perlu untuk menghubungi kelompok dukungan untuk masalah kesuburan.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus mendapat tawaran untuk konseling karena masalah kesuburan itu sendiri, penyelidikan dan pengobatan masalah kesuburan, bisa menyebabkan stres psikologis.
- Konseling harus ditawarkan sebelum, selama dan sesudah investigasi dan pengobatan, terlepas dari hasil dari prosedur ini.
- Konseling harus disediakan oleh seseorang yang tidak terlibat langsung dalam pengelolaan masalah kesuburan individu dan/atau pasangan.
- Orang yang mengalami masalah kesuburan harus ditangani oleh tim spesialis karena kecenderungan untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi pengobatan dan diketahui dapat meningkatkan kepuasan masyarakat terhadap pengobatan.
- Lingkungan di mana investigasi masalah kesuburan dilakukan harus memungkinkan orang tersebut untuk membahas isu-isu sensitif seperti pelecehan seksual.

B3. Penilaian awal

- Orang yang prihatin tentang penundaan dalam konsepsi harus ditawarkan penilaian awal. Pertanyaan spesifik tentang gaya hidup dan sejarah seksual harus diberikan untuk mengidentifikasi orang-orang yang kurang dapat hamil.
- Tawarkan konsultasi awal untuk membahas pilihan untuk mencoba konsepsi untuk orang yang tidak mampu, atau merasa sangat sulit untuk, berhubungan seksual lewat vagina.
- Lingkungan yang dipakai untuk melakukan investigasi masalah kesuburan harus memungkinkan orang untuk membahas isu-isu sensitif seperti pelecehan seksual.

B3. Penilaian awal

- Orang yang prihatin tentang penundaan dalam konsepsi harus ditawarkan penilaian awal. Pertanyaan spesifik tentang gaya hidup dan sejarah seksual harus diberikan untuk mengidentifikasi orang-orang yang kurang dapat hamil.
- Tawarkan konsultasi awal untuk membahas pilihan untuk mencoba konsepsi untuk orang yang tidak mampu, atau merasa sangat sulit untuk, berhubungan seksual lewat vagina.
- Lingkungan yang dipakai untuk melakukan investigasi masalah kesuburan harus memungkinkan orang untuk membahas isu-isu sensitif seperti pelecehan seksual.

C. Gaya hidup yang mempengaruhi fertilitas

[C1] Alkohol

- Wanita yang mencoba untuk hamil, diberikan informasi bahwa minum tidak lebih 1 atau 2 gelas alkohol, 1 atau 2 kali seminggu dapat mengurangi risiko yang berbahaya bagi fetus
- Minum alkohol 3-4 kali sehari pada laki-laki dapat memberikan efek pada kualitas semen
- Minum alkohol yang terlalu banyak bagi laki-laki, dapat memberikan efek buruk terhadap kualitas semen

[C2] Merokok

- Merokok pada wanita dapat menurunkan fertilitas
- Wanita yang ingin berhenti merokok, sebaiknya mengikuti kelas rehabilitasi
- Wanita perokok pasif sebaiknya diinformasikan bahwa rokok dapat menurunkan kesempatan untuk terjadinya pembuahan
- Laki-laki yang merokok sebaiknya diinformasikan bahwa terdapat hubungan antara merokok dan penurunan kualitas semen

[C3] Konsumsi Asam Folat

- Wanita yang menginginkan kehamilan sebaiknya diinformasikan bahwa konsumsi asam folat sebelum pembuahan dan setelah 12 minggu kehamilan akan mengurangi cacat pada neural tube. Dosis yang direkomendasikan adalah 0,4 mg per hari

[C4] Obesitas

- Wanita dengan IMT 30 atau lebih, diinformasikan bahwa mereka akan membutuhkan waktu yang lebih lama untuk mengalami pembuahan
- Wanita dengan IMT 30 atau lebih dan tidak mengalami ovulasi, diinformasikan bahwa dengan menurunkan berat badan, dapat meningkatkan kesempatan untuk terjadinya pembuahan
- Laki-laki dengan IMT lebih dari 30, dapat diinformasikan bahwa kesuburan mereka dapat menurun

[C5] Berat Badan Rendah

- Wanita yang mempunyai IMT kurang dari 19 dan mempunyai siklus menstruasi yang tidak tetap atau tidak menstruasi sebaiknya diinformasikan bahwa dengan meningkatkan berat badan, kesempatan untuk terjadinya pembuahan akan meningkat

[C6] Pakaian Dalam Ketat

- Laki-laki sebaiknya diberikan informasi bahwa terdapat hubungan antara peningkatan suhu pada scrotal dengan penurunan kualitas semen, tetapi tidak dapat dipastikan bahwa penggunaan pakaian yang longgar akan meningkatkan fertilitas

[C7] Pekerjaan

- Beberapa pekerjaan yang berhubungan dengan bahan berbahaya dapat menurunkan fertilitas pada laki-laki maupun perempuan, sehingga diperlukan anamnesis yang baik tentang pekerjaan sehingga dapat diberikan saran yang tepat.

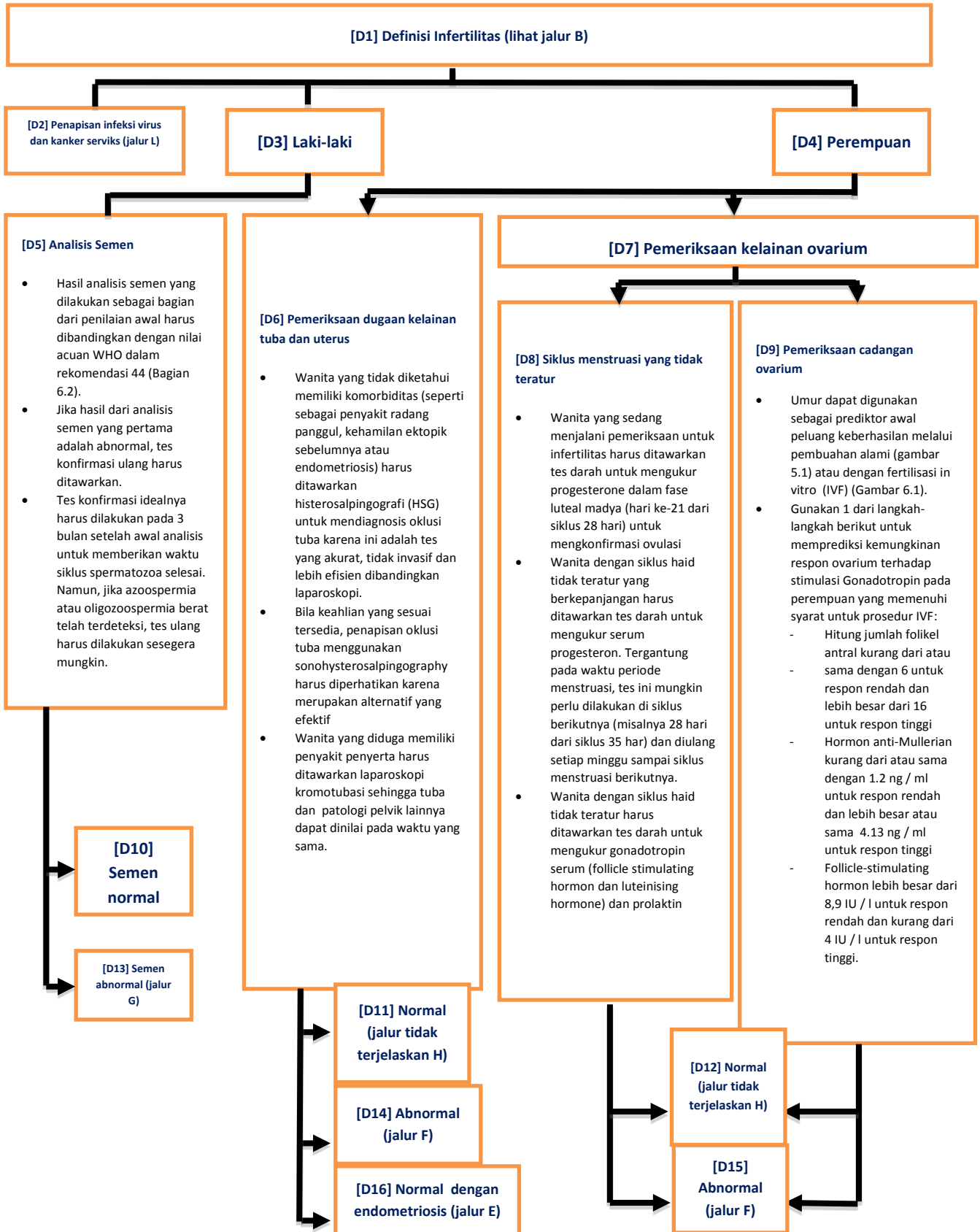
[C8] Penggunaan Obat-obatan

- Sejumlah obat-obatan dapat mengganggu fertilitas laki-laki dan perempuan, untuk itu diperlukan anamnesis yang baik sehingga dapat diberikan saran yang tepat

[C9] Frekuensi dan waktu hubungan seksual atau inseminasi buatan

- Pasangan yang menginginkan kehamilan, sebaiknya diinformasikan bahwa hubungan seksual dalam 2-3 hari dapat mengoptimalkan fertilitas
- Jika menginginkan kehamilan, dengan inseminasi buatan sebaiknya dilakukan pada saat ovulasi.

D. Pemeriksaan Infertilitas



E. Dugaan Kelainan Tuba dan Uterus

[E1] Pemeriksaan tuba dan uterus (jalur D)

[E2] Normal tanpa endometriosis

[E3] Normal dengan endometriosis

[E3] Abnormal

[E5] Infertilitas tidak terjasakan (jalur H)

[E6] Endometriosis derajat sedang atau berat

Wanita dengan endometriosis derajat sedang atau berat seharusnya ditawarkan penanganan bedah karena meningkatkan kemungkinan hamil.

[E8] Endometrioma ovarium

Tawarkan kistektomi per-laparoskopi karena meningkatkan kemungkinan hamil

[E9] Penyakit tuba ringan

Operasi tuba mungkin lebih efektif daripada tidak ada pengobatan. Dapat dipertimbangkan sebagai pilihan pengobatan pada pusat yang memiliki ahli yang tepat.

[E10] Obstruksi tuba proksimal

Salpingografi selektif dan katerisasi tubal, atau kanulasi tubal histeroskopik dapat ditawarkan karena meningkatkan kemungkinan hamil.

[E11] Adhesi intrauteri

Wanita dengan amenorrhoea yang mempunyai adhesi intrauteri seharusnya ditawarkan adesiolisis histeroskopik karena dapat memperbaiki menstruasi dan meningkatkan kemungkinan hamil.

[E12] Wanita dengan hidrosalping

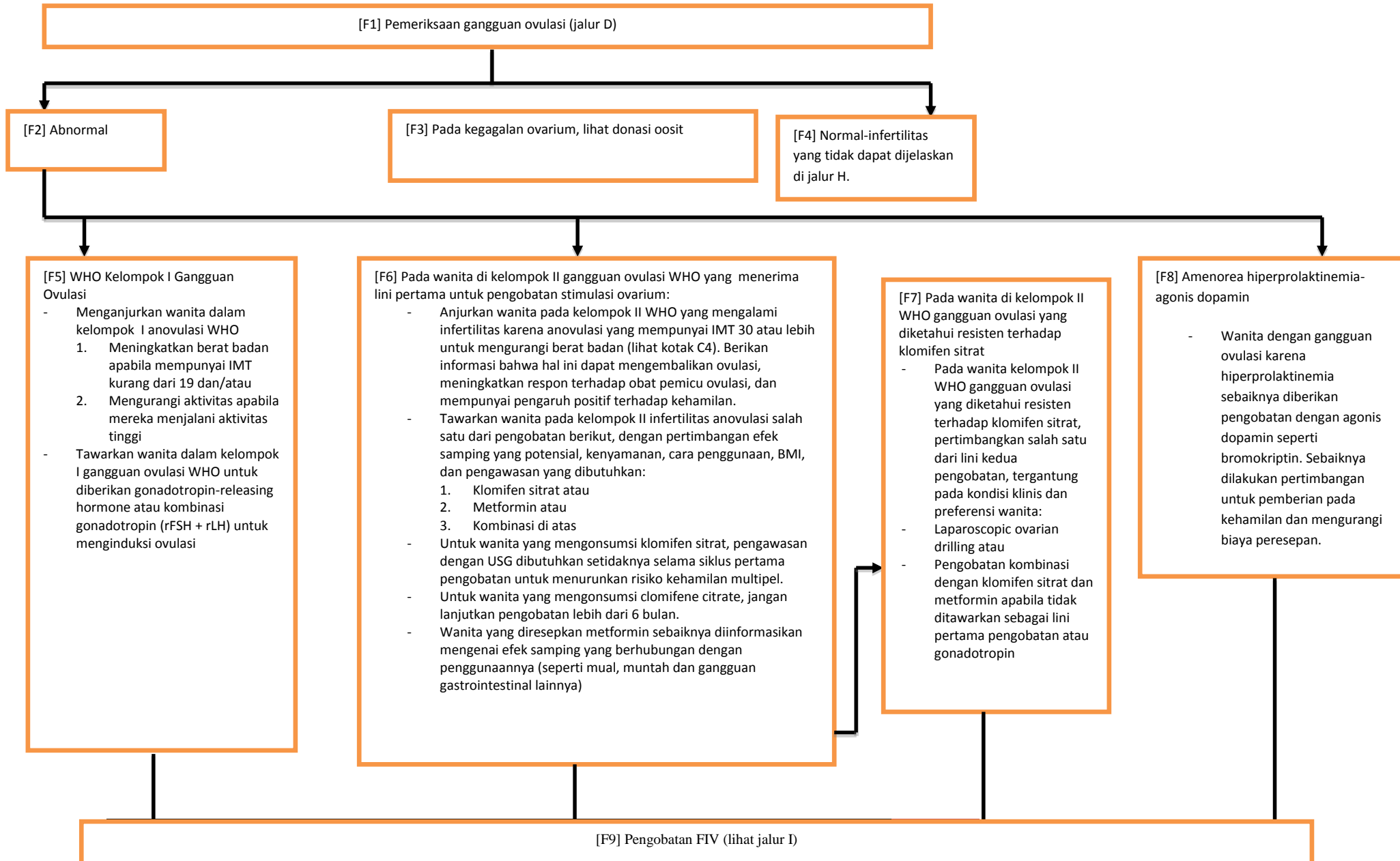
Tawarkan salpingektomi, terutama melalui laparoskopi, sebelum pengobatan fertilisasi in vitro, karena meningkatkan kemungkinan hamil.

[E7] Endometriosis minimal ringan

Wanita dengan endometriosis minimal ringan yang menjalani laparoskopi sebaiknya ditawarkan bedah ablasi atau reseksi endometriosis ditambahkan adesiolisis laparoskopik karena dapat meningkatkan kemungkinan hamil.

[E13] Pengobatan FIV (jalur I)

F. Tersangka Gangguan Ovarium



[F9] Pengobatan FIV (lihat jalur I)

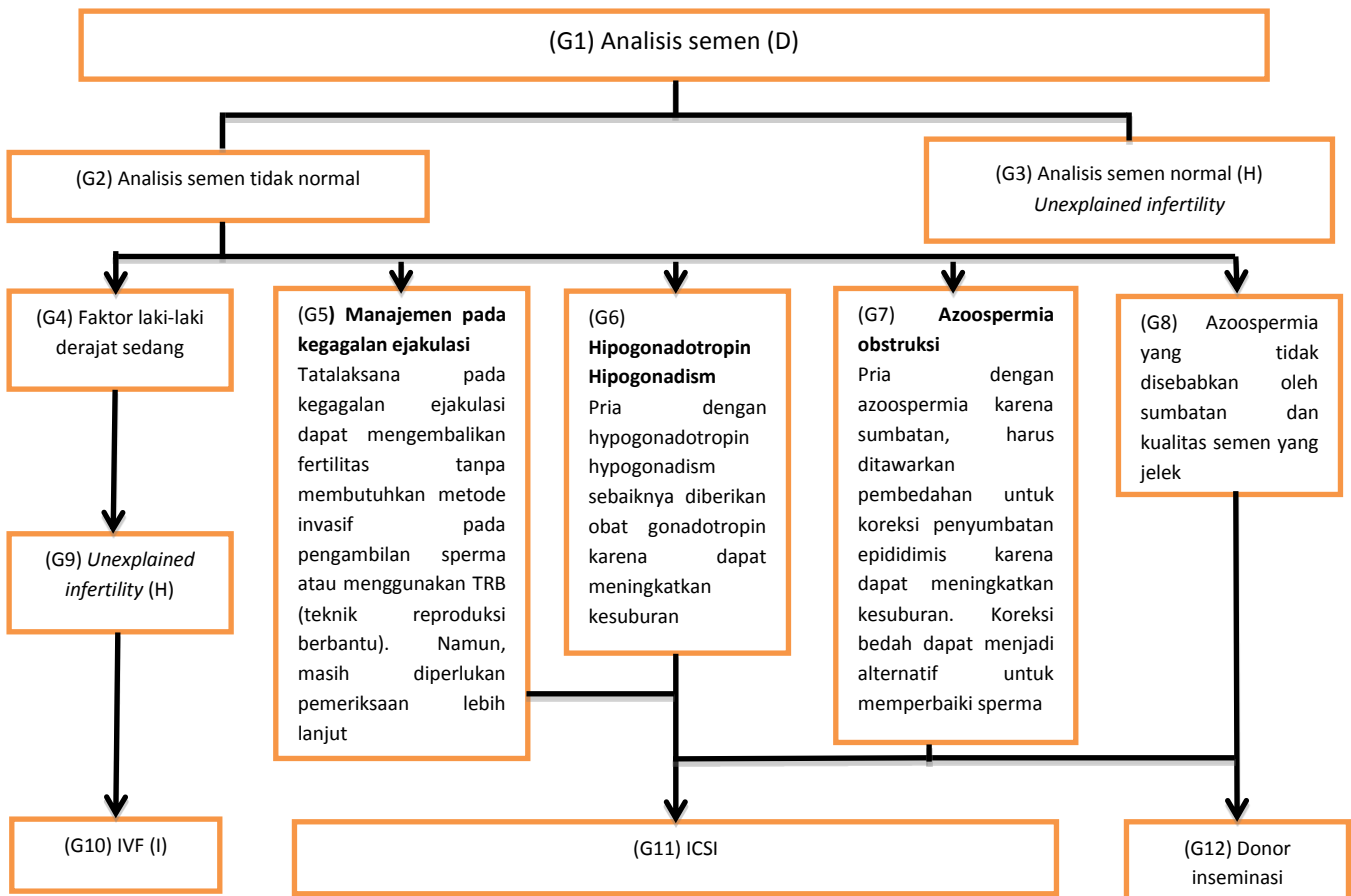
[F10] Induksi Ovulasi

- Wanita yang diberikan induksi ovulasi dengan gonadotropin sebaiknya diinformasikan mengenai risiko kehamilan multipel dan hiperstimulasi ovarium sebelum memulai pengobatan
- Monitoring dengan USG ovarium untuk mengukur ukuran folikuler dan jumlah sebaiknya merupakan bagian integral dalam terapi gonadotropin untuk mengurangi risiko kehamilan multipel dan hiperstimulasi ovarium.

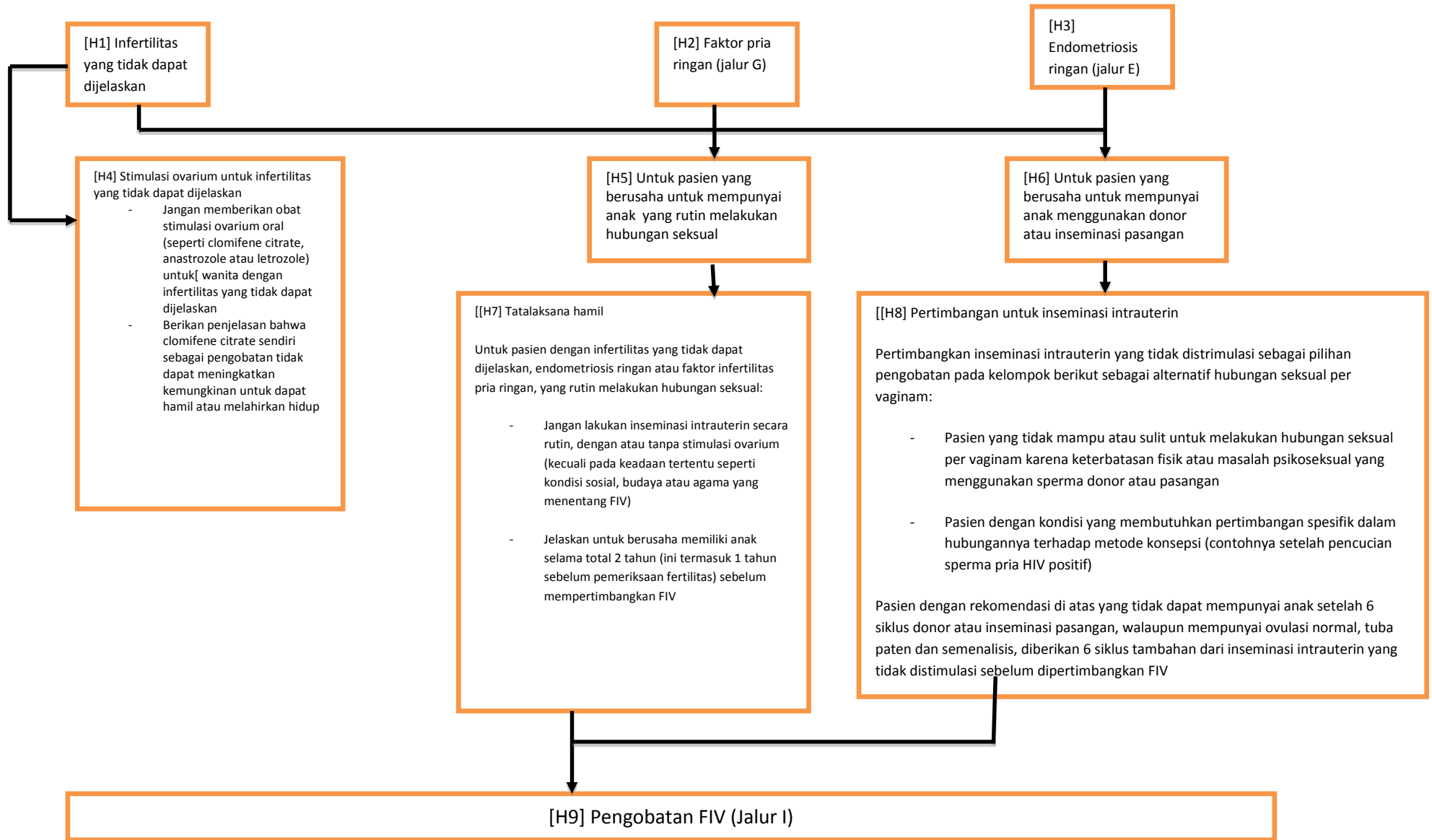
[F11] Hasil jangka panjang dalam induksi ovulasi dan stimulasi ovarium

- Berikan informasi terbaru mengenai kondisi kesehatan jangka panjang pengobatan ini untuk pasien yang mempertimbangkan dilakukan induksi ovulasi atau stimulasi ovarium.
- Berikan informasi untuk wanita yang ditawarkan induksi ovulasi atau stimulasi ovarium bahwa:
 1. Tidak ditemukan hubungan langsung antara pengobatan ini dengan kanker invasif dan
 2. Tidak ditemukan hubungan pada jangka pendek-sedang antara pengobatan dan efek samping (termasuk kanker) pada anak-anak yang lahir dengan induksi ovulasi dan
 3. Informasi mengenai kondisi kesehatan jangka panjang pada wanita dan anak masih ditunggu
 - Batas penggunaan induksi ovulasi atau agen stimulasi ovulasi sampai pada dosis efektif terendah dan durasi penggunaan.

G. Tersangka Infertilitas karena Faktor Pria



H. Infertilitas yang Tidak Dapat Dijelaskan



I. Prediksi Keberhasilan FIV dan Prosedur FIV

[I1] Prediksi keberhasilan FIV

- Informasikan bahwa kesempatan untuk dapat melahirkan setelah pengobatan FIV menurun sesuai pertambahan umur (lihat gambar 6)
- Informasikan bahwa keseluruhan kesempatan untuk dapat melahirkan setelah pengobatan FIV menurun seiring dengan peningkatan jumlah siklus yang tidak berhasil
- Pasien sebaiknya diinformasikan bahwa pengobatan FIV lebih efektif pada wanita yang sebelumnya pernah hamil dan/atau melahirkan
- Pasien sebaiknya diinformasikan bahwa konsumsi lebih dari satu unit alkohol per hari dapat mengurangi efektivitas bantuan prosedur reproduksi, termasuk FIV.
- Pasien sebaiknya diinformasikan bahwa merokok dari sisi maternal maupun paternal dapat mempengaruhi keberhasilan dari bantuan prosedur reproduksi, termasuk FIV
- Pasien sebaiknya diinformasikan bahwa konsumsi kafein mempunyai efek samping dalam keberhasilan bantuan prosedur reproduksi, termasuk FIV.
- Wanita sebaiknya diinformasikan bahwa IMT sebaiknya secara ideal berada dalam rentang 19-30 sebelum menjalani bantuan reproduksi, dan bahwa IMT wanita di luar rentang ini dapat mengurangi keberhasilan prosedur bantuan reproduksi.



[I2] Prosedur FIV

- Ketika mempertimbangkan FIV sebagai pilihan pengobatan untuk pasien dengan masalah fertilitas, diskusikan mengenai risiko dan keuntungan FIV sesuai dengan kode praktik *Human Fertilisation and Embryology Authority* (HFEA).
- Informasikan pasien yang biasanya menjalani siklus penuh pengobatan FIV, dengan atau tanpa injeksi sperma intrasitoplasmik (Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), sebaiknya terdiri dari 1 episode stimulasi ovarium dan transfer dari hasil reaksi embrio beku dan baru.
- Pada wanita umur dibawah 40 tahun yang tidak dapat mempunyai anak setelah berhubungan seksual rutin selama 2 tahun atau 12 siklus inseminasi artifisial (dimana 6 atau lebih melalui inseminasi intrauterin), diberikan 3 siklus FIV, dengan atau tanpa ICSI. Apabila wanita mencapai umur 40 tahun selama pengobatan, menyelesaikan satu siklus penuh, jangan diberikan siklus penuh lebih lanjut.
- Pada wanita umur 40-42 tahun yang tidak dapat mempunyai anak setelah berhubungan seksual rutin selama 2 tahun atau 12 siklus inseminasi artifisial (dimana 6 atau lebih melalui inseminasi intrauterin), diberikan 1 siklus penuh FIV, dengan atau tanpa ICSI, disediakan apabila 3 kriteria di bawah ini dipenuhi:
 1. Sebelumnya tidak menjalani pengobatan FIV
 2. Tidak ada bukti rendahnya cadangan ovarium (lihat kotak D10)
 3. Telah ada diskusi mengenai keterlibatan FIV tambahan dan kehamilan pada umur tersebut.
- Saat pemeriksaan menunjukkan tidak ada kesempatan untuk hamil dengan tatalaksana kehamilan dan FIV merupakan satu-satunya pengobatan yang efektif, rujuk secara langsung ke tim spesialis pengobatan FIV.
- Pada wanita umur di bawah 40 tahun, semua siklus FIV sebelumnya, yang dibiayai sendiri atau melalui NHS, sebaiknya dihitung total 3 siklus penuh yang sebaiknya ditawarkan oleh NHS.
- Pertimbangkan hasil dari pengobatan FIV sebelumnya saat menilai keefektifan dan keamanan pengobatan FIV lebih lanjut.
- Petugas kesehatan sebaiknya mendefinisikan siklus FIV yang batal sebagai salah satu prosedur pengambilan telur yang tidak dilakukan. Namun, siklus yang dibatalkan karena cadangan ovarium yang sedikit sebaiknya dipertimbangkan saat mempertimbangkan kesesuaian untuk pengobatan FIV lebih lanjut



[I3] Pre-pengobatan untuk FIV

- Informasikan wanita yang menggunakan pre-pengobatan (dengan pil kontrasepsi oral atau progesteron) sebagai bagian dari FIV tidak mempengaruhi kesempatan untuk hamil
- Pertimbangkan pre-pengobatan sebagai sarana untuk menjadwalkan pengobatan FIV untuk wanita yang tidak menjalani protokol peraturan yang panjang.

4] Down regulation dan regimen lain untuk mencegah lonjakan LH prematur pada FIV

- Gunakan regimen untuk mencegah sentakan premature luteinising hormone dalam siklus pengobatan FIV yang di stimulasi gonadotrophin
- Gunakan down regulation agonis gonadotrophin-releasing hormone atau antagonis gonadotrophin-releasing hormone sebagai bagian siklus pengobatan FIV yang distimulasi gonadotropin
- Hanya tawarkan agonis gonadotropin-releasing hormone untuk wanita yang mempunya risiko rendah sindrom hiperstimulasi ovarium.
- Saat menggunakan agonis gonadotropin-releasing hormone sebagai bagian pengobatan FIV, gunakan protokol panjang down regulation

[15] Stimulasi ovarium yang dikontrol dalam FIV

- Gunakan stimulasi ovarium sebagai bagian pengobatan FIV
- Gunakan urinary atau rekombinan gonadotropin untuk stimulasi ovarium sebagai bagian pengobatan FIV
- Saat menggunakan gonadotropin untuk stimulasi ovarium dalam pengobatan FIV, gunakan dosis individual awal follicle-stimulating hormone, berdasarkan faktor yang dapat memprediksi keberhasilan, seperti: umur, BMI, keberadaan polikistik ovarium dan cadangan ovarium. Jangan gunakan dosis FSH lebih dari 450 IU /hari
- Tawarkan pengawasan melalui USG (dengan atau tanpa level estradiol) untuk efektivitas dan keamanan melalui stimulasi ovarium

[16] Memicu ovulasi dalam FIV

- Tawarkan human chorionic gonadotrophin (kemih atau rekombinan) untuk memicu ovulasi dalam pengobatan FIV
- Tawarkan USG untuk mengawasi respon ovarium sebagai bagian pengobatan FIV yang terintegrasi
- Klinik yang menyediakan stimulasi ovarium dengan gonadotropin sebaiknya mempunyai protokol untuk mencegah, mendiagnosis dan mentatalaksana sindrom hiperstimulasi ovarium

[17] Oosit dan penerimaan sperma pada FIV

- Wanita yang menjalani penerimaan oosit secara transvaginal sebaiknya diberikan sedasi karena hal ini merupakan tindakan yang aman dan diterima untuk pemberian analgesia
- Praktik yang aman dalam pemberian obat sedatif yang diterbitkan oleh the Academy of Medical Royal Colleges, sebaiknya diikuti
- Proses penyembuhan sperma secara pembedahan sebelum ICSI dapat dilakukan menggunakan beberapa teknik berbeda tergantung patologi dan permintaan laki-laki. Pada semua kasus, fasilitas untuk cryopreservation spermatozoa sebaiknya tersedia

[18] Strategi transfer embrio (lihat jalur J)

[I9] Penunjang fase luteal

- Tawarkan progesteron untuk mendukung fase luteal setelah pengobatan FIV
- Jangan tawarkan human chorionic gonadotrophin secara rutin untuk mendukung fase luteal setelah pengobatan FIV karena peningkatan kemungkinan sindrom hiperstimulasi ovarium
- Informasikan wanita yang menjalani pengobatan FIV bahwa bukti tidak mendukung untuk melanjutkan segala bentuk pengobatan untuk mendukung fase luteal dibawah umur 8 minggu gestasi

[I10] Keamanan jangka panjang FIV

- Berikan pasien yang mempertimbangkan pengobatan FIV, dengan atau tanpa ICSI, informasi terkini mengenai hasil kesehatan jangka panjang (termasuk konsekuensi kehamilan multipel) dari pengobatan ini
- Informasikan wanita bahwa ketika risiko yang jelas mengenai efek samping pengobatan FIV, dengan atau tanpa ICSI, ialah rendah, peningkatan risiko yang kecil dari tumor ovarium perbatasan, tidak dapat dieksklusi
- Informasikan pasien yang mempertimbangkan pengobatan FIV bahwa risiko yang jelas dari efek samping jangka panjang pada anak-anak yang lahir melalui hasil FIV, ialah rendah
- Batasi obat-obatan yang menogntrol stimulasi ovarium dalam pengobatan FIV, samapi dosis efektif terendah dan durasi penggunaan.

J. Strategi Transfer Embrio FIV

[J1] Strategi transfer embrio – prosedur

- Wanita yang menjalani terapi FIV harus dilakukan transfer embrio dipandu ultrasound karena meningkatkan tingkat kehamilan.
- Penggantian embrio ke dalam rongga Rahim dengan ketebalan endometrium kurang dari 5 mm tidak menyebabkan kehamilan dan tidak direkomendasikan.
- Pasien harus diberikan informasi bahwa istirahat total selama lebih dari 20 menit setelah transfer embrio tidak meningkatkan hasil dari terapi FIV.

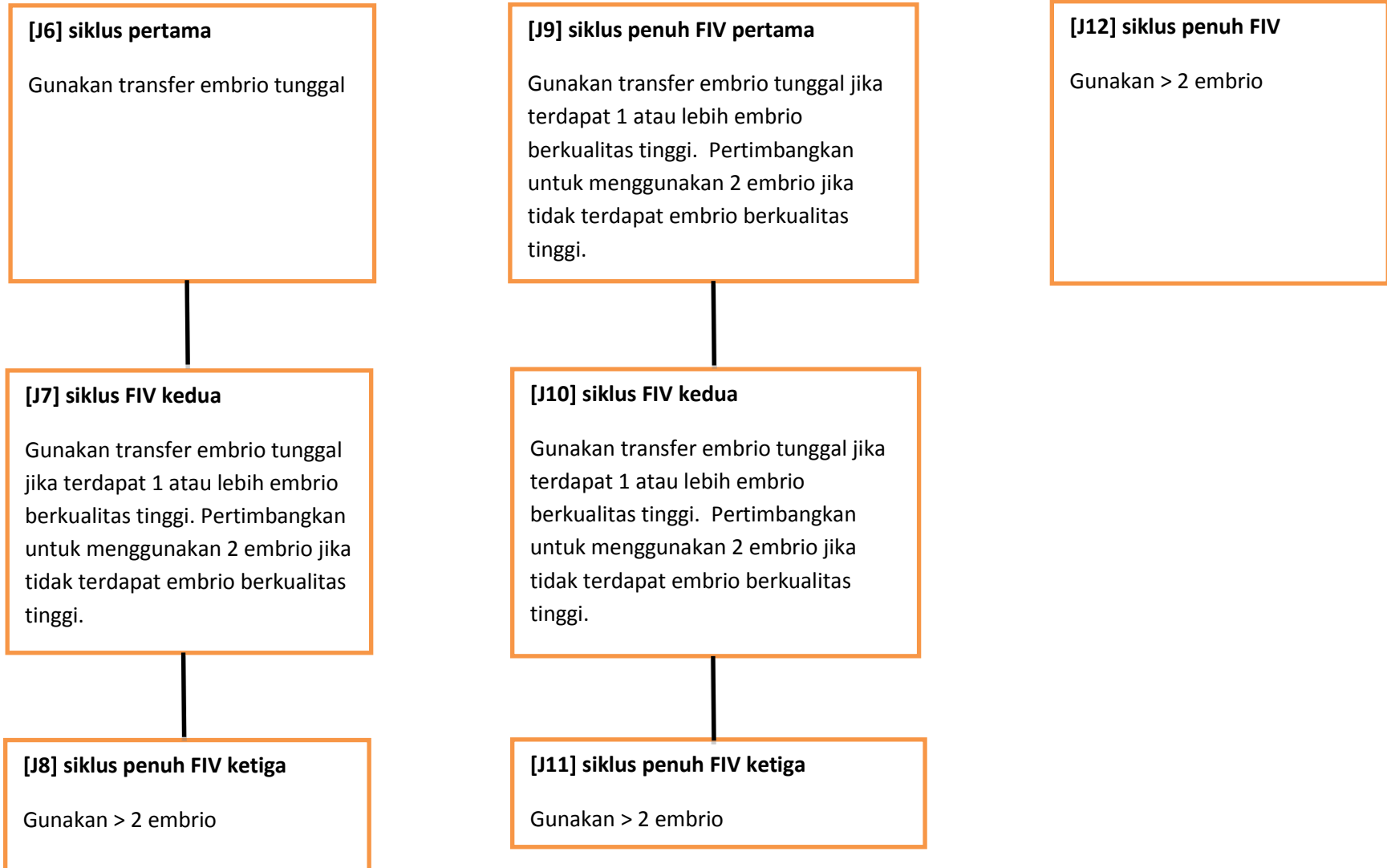
[J2] Strategi transfer embrio – Jumlah embrio

- Mengevaluasi kualitas embrio, fase pembelahan dan blastosit, menurut *Association of Clinical Embryologists (ACE)* dan *UK National External Quality Assessment Service (UK NEQAS)* untuk skema ilmu reproduksi embrio dan derajat blastosit (lihat apendiks C).
- Saat blastosit berkualitas tinggi tersedia, gunakan transfer embrio tunggal.
- Tidak mentransfer lebih dari 2 embrio dalam satu siklus terapi FIV.
- Jika mempertimbangkan melakukan transfer embrio ganda, beritahu pasien mengenai risiko kehamilan ganda yang berhubungan dengan strategi ini.
- Tawarkan preservasi krio untuk menyimpan embrio berkualitas yang tersisa setelah transfer embrio.
- Beritahu wanita yang memiliki siklus ovulasi yang teratur bahwa kemungkinan kelahiran hidup setelah penggantian embrio beku yang dicairkan adalah sama dengan penggantian embrio selama siklus alami dan siklus dengan penambahan hormon.

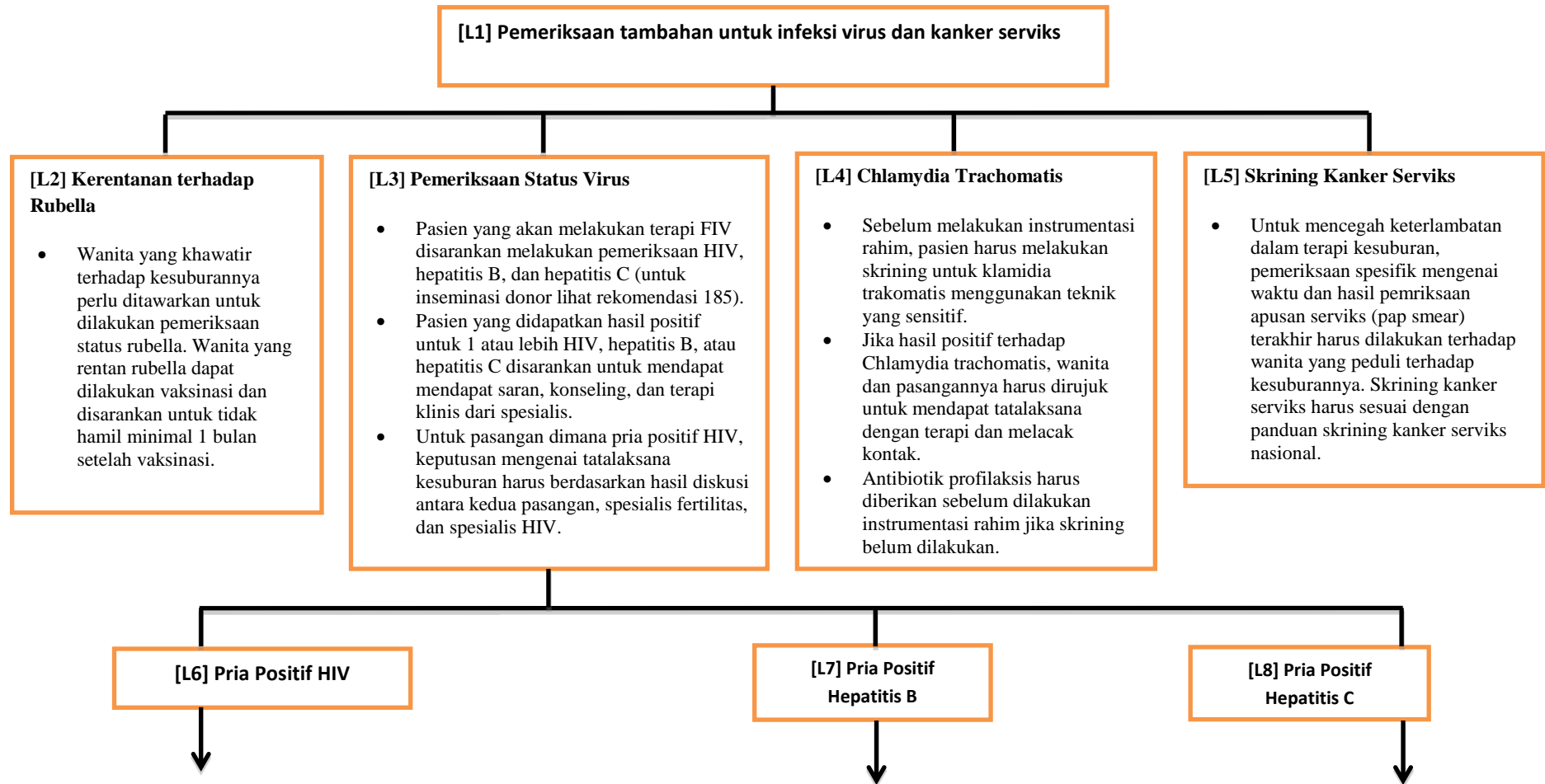
[J3] Wanita <
37 tahun

[J4] Wanita 37
– 39 tahun

[J5] Wanita 40
– 42 tahun



L. Transmisi Virus dan Skrining Kanker



[L9] Hubungan seksual tanpa pelindung

- Beritahu pasangan dengan pria HIV positif bahwa risiko penularan HIV kepada pasangan wanita dapat diabaikan apabila kriteria dibawah ini dapat dipenuhi:
 - Pria dalam terapi teratur *highly active antiretroviral therapy* (HAART)
 - Pria memiliki kadar virus dalam plasma darah <50rangkap/ml selama lebih dari 6 bulan.
 - Tidak ada infeksi lainnya.
 - Hubungan seksual tanpa pelindung terbatas hanya pada saat ovulasi.



[L10] Pertimbangkan untuk pencucian sperma

- Untuk pasangan dengan pria positif HIV baik dalam terapi HAART ataupun tidak atau kadar virus dalam plasma darah 50 kopi / ml atau lebih, sarankan untuk melakukan pencucian sperma.



[L11] Pencucian sperma

- Beritahu pasangan bahwa pencucian sperma dapat mengurangi, tetapi tidak menghilangkan risiko transmisi HIV.
- Jika pasangan memenuhi seluruh kriteria dalam kotak **L8** masih memiliki risiko penularan HIV setelah berdiskusi dengan spesialis HIV mereka, pertimbangkan pencucian sperma.

[L12] Hepatitis B

- Untuk pasangan dengan hepatitis B sarankan untuk vaksinasi sebelum dilakukan terapi kesuburan.
- Jangan menyarankan pencucian sperma sebagai bagian dari terapi kesuburan untuk pria dengan hepatitis B.

[L13] Pencucian sperma

- Untuk pasangan dengan pria positif hepatitis C, setiap keputusan tentang tatalaksana kesuburan harus berdasarkan hasil diskusi antara kedua pasangan, spesialis fertilitas, dan spesialis hepatitis.
- Beritahu pasangan yang ingin hamil dan pria memiliki hepatitis C bahwa risiko transmisi melalui hubungan seksual tanpa pelindung adalah rendah.
- Pria dengan hepatitis C harus mendiskusikan pilihan terapi untuk mengeradikasi hepatitis C dengan spesialis yang sesuai sebelum konsepsi.

M. Prosedur simpan beku untuk Pasien Kanker yang Mempertahankan Kesuburan

[M1] Sebelum Terapi Kanker

- Ketika mempertimbangkan dan menggunakan kriopreservasi untuk pasien sebelum memulai kemoterapi atau radioterapi yang akan mempengaruhi kesuburan mereka, ikuti rekomendasi dalam “*The effects of cancer treatment on reproductive functions*” (2007).
- Saat menegakkan diagnosis, dampak dari kanker dan terapi untuk kesuburan kedepannya harus didiskusikan antara pasien yang didiagnosis kanker dan tim kanker mereka.
- Ketika memutuskan untuk menawarkan preservasi kesuburan kepada pasien yang didiagnosis kanker, pertimbangkan faktor berikut ini:
 - Diagnosis
 - Rencana terapi
 - Hasil yang diharapkan dari terapi kesuburan
 - Prognosis dari terapi kanker
 - Viabilitas bahan yang disimpan/dicairkan
- Untuk preservasi kesuburan terkait kanker, jangan menerapkan kelayakan kriteria yang digunakan untuk terapi infertilitas konvensional.
- Jangan menggunakan batas bawah umur untuk kriopreservasi untuk presevasi kesuburan pada pasien dengan kanker.
- Ketika menggunakan preservasi krio untuk preservasi kesuburan pada pasien dengan kanker, gunakan sperma, embrio, atau oosit.
- Simpan bahan preservasi untuk periode awal 10 tahun

[M2] Pria

[M4] Menawarkan kriopreservasi untuk pria

- Menawarkan kriopreservasi sperma untuk pria dan remaja pria yang sedang dalam terapi kanker yang berisiko menyebabkan infertilitas.

[M3] Wanita

[M5] Menawarkan kriopreservasi untuk wanita

- Sarankan **kriopreservasi** oosit atau embrio kepada wanita umur reproduktif (termasuk remaja) yang sedang dalam terapi kanker yang berisiko menyebabkan infertilitas jika:
 - Mereka cukup baik untuk menjalani stimulasi ovarium dan koleksi sel telur, dan
 - Tidak memperburuk kondisi, dan
 - Memiliki cukup waktu sebelum dilakukan terapi kanker

[M6] Kriopreservasi untuk pria

- ✓ Menggunakan pembekuan dalam uap nitrogen cair sebagai pilihan teknik kriopreservasi untuk sperma.
- ✓ Tawarkan untuk melakukan penyimpanan sperma **kriopreservasi**, lebih dari 10 tahun, untuk pria yang berisiko tinggi infertilitas.

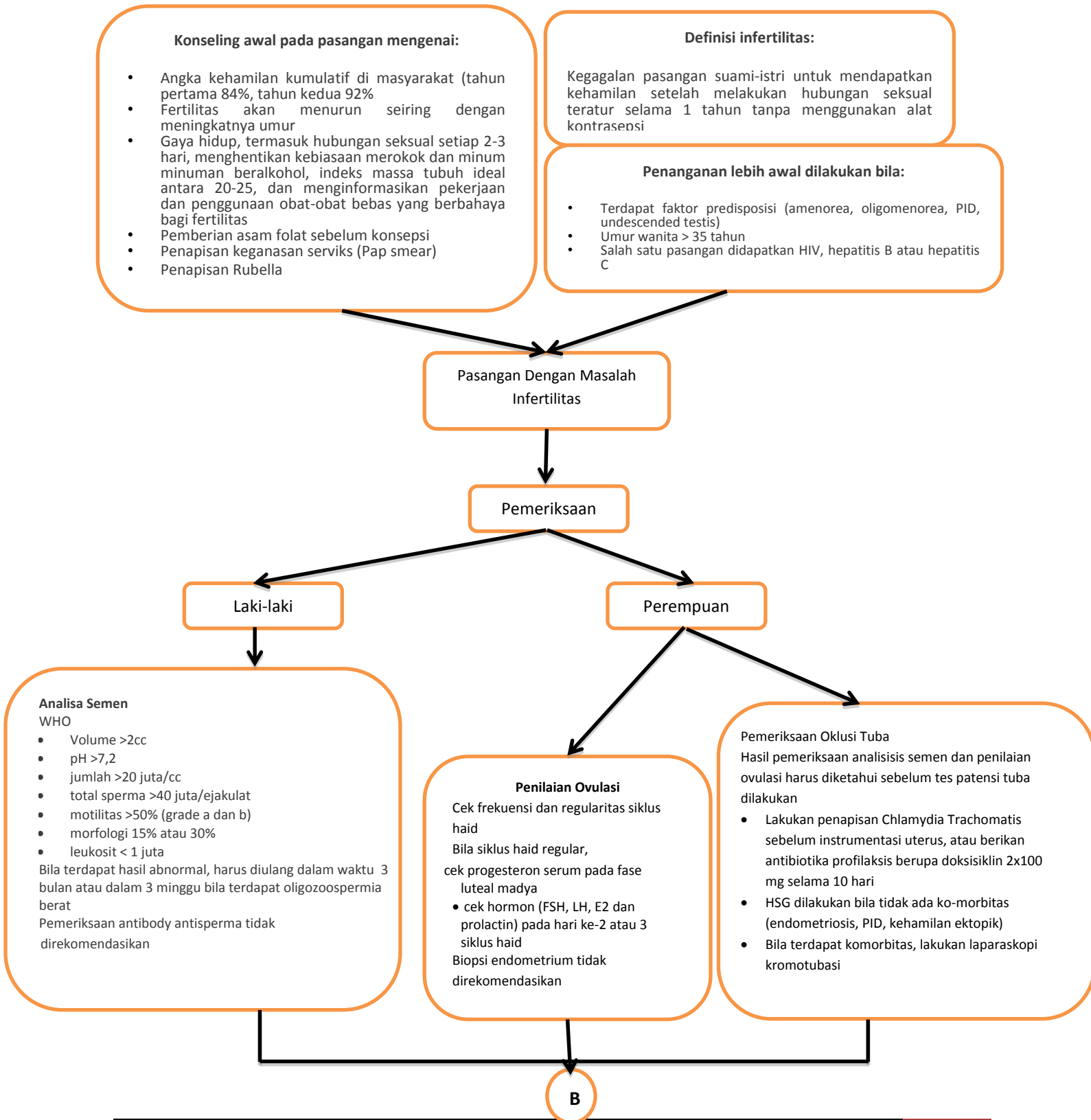
[M7] Kriopreservasi untuk wanita

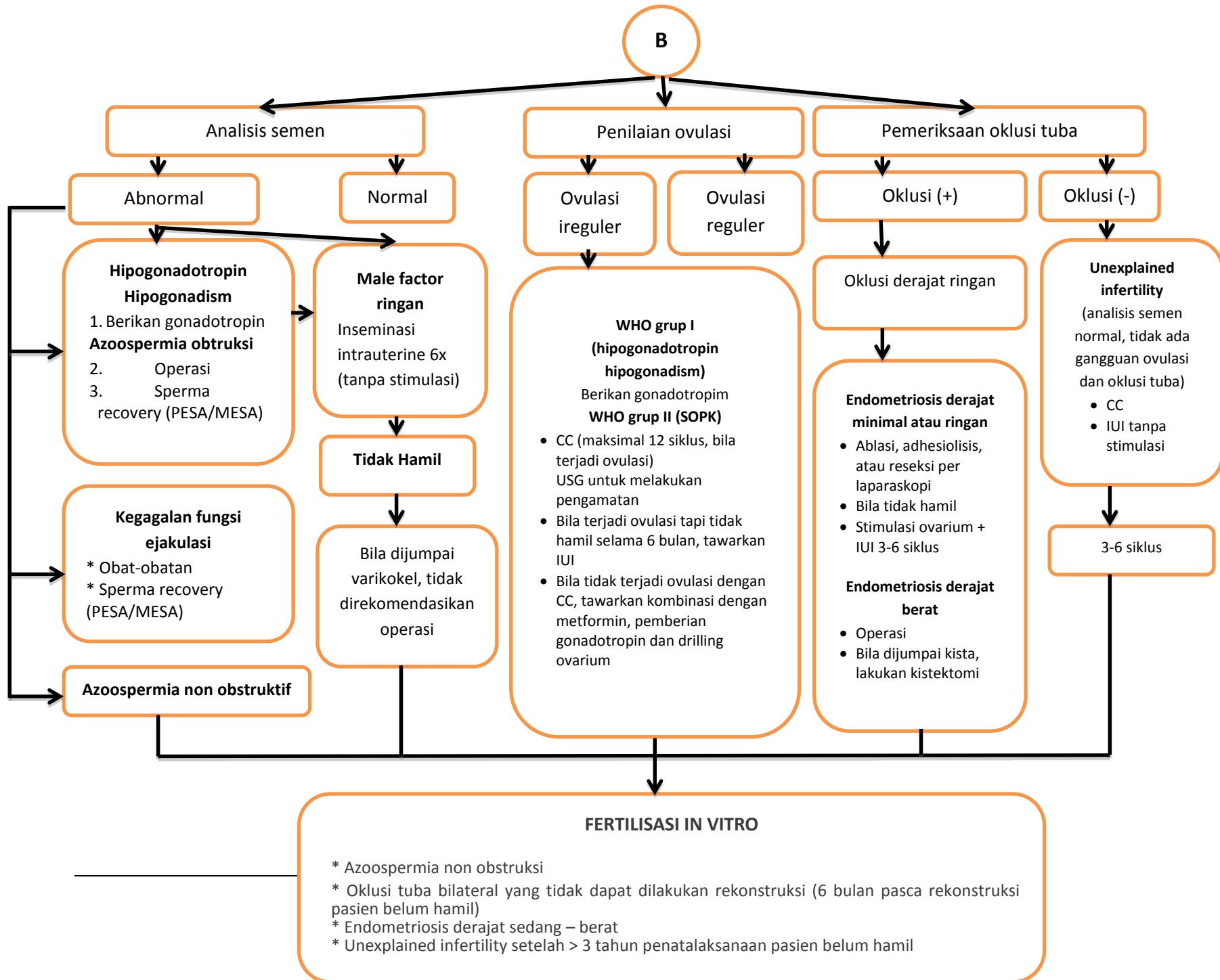
- ✓ Pada kriopreservasi dari oosit atau embrio, gunakan vitrifikasi dibanding pembekuan terkontrol laju jika alat yang dibutuhkan dan ahli tersedia.
- ✓

[M8] Terapi kesuburan masa depan

- ✓ Informasikan pasien kanker bahwa kriteria kelayakan yang digunakan dalam terapi infertilitas konvensional tidak digunakan dalam kasus kriopreservasi yang dilakukan oleh NHS. Namun, kriteria tersebut akan diterapkan jika menggunakan bahan yang disimpan untuk konsepsi yang

Algoritma Penanganan Infertilitas WHO 2004





Daftar Pustaka

1. RCOG. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2004.
2. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham. Williams Gynecology: McGraw-Hill
3. Aleida G, Huppelschoten, Noortje T, Peter FJ, van Bommel , Kremer J, Nelen W. Do infertile women and their partners have equal experiences with fertility care. *Fertil Steril*. 2013;99(3).
4. WHO. Infertility. 2013.
5. ASRM. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;Jan 99(1):63.
6. Kamath M, Bhattcharya S. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2012. p. 729-38.
7. WHO. Infecundity, Infertility, and Childlessness in Developing Countries 2004; DHS Comparative Reports No.9.
8. Balen A, Jacobs H. Infertility in Practice. Leeds and UK: Elsevier Science; 2003.
9. Fritz M, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. ASRM. Endometriosis and infertility: a committee opinion *Fertil Steril*. 2012;98:591-8.
11. World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge: Cambridge University Press 2000.
12. . European Association of Urology (EAU) Guidelines on male infertility EAU;2010
13. Nieschlag E, Behre HM. Andrology (Eds), Male reproductive health and dysfunction, 2nd Ed. Springer Verlag, Berlin, Chapter 5, pp.83-87.
14. 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.
15. Karavolos S, Stewart J, Evbuomwan I, McEleny K, Aird I. Assessment of the infertile male. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2013;15:1-9.
16. Sigman M, Lipshultz L, Howards S. Office evaluation of the subfertile male. Cambridge 2009.
17. Pansky M. Diagnosis Hysteroscopy as a Primaey Tool in a Basic Infertility Workup. *JSLS*. 2006;10:231-35.
18. Kahyaoglu S. Does diagnostic laparoscopy have value in unexplained infertile couple ? A review of the current literature. 2012;4:124-28.
19. Gottschalk-Sabag S, Weiss DB, Folb-Zacharow N, et al. Is one testicular specimen sufficient for quantitative evaluation of spermatogenesis? *Fertil Steril* 1995 Aug;64(2):399-402.
20. Turek PJ, Cha I, Ljung BM. Systematic fine-needle aspiration of the testis: correlation to biopsy and results of organ 'mapping' for mature sperm in azoospermic men. *Urology* 1997 May;49(5):743-8.
21. Amer M, Hagggar SE, Moustafa T, et al. Testicular sperm extraction: impact to testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optional time for repetition. *Hum Reprod* 1999 Dec;14(12):3030-4.
22. Colpi GM, Piediferro G, Nerva F, et al. Sperm retrieval for intra-cytoplasmic sperm injection in nonobstructive azoospermia. *Minerva Urol Nefrol* 2005 Jun;57(2):99-107.
23. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, et al. How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod* 2006 Jun;21(6):1551-4.
24. Monzó A, Kondylis F, Lynch D, et al. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in azoospermic patients: stressing the liaison between the urologist and reproductive medicine specialist. *Urology* 2001 Jul;58(1):69-75.

25. Vermaeue V, Tournaye H, Osmanagaoglu K, et al. Intracytoplasmic sperm injection with testicular spermatozoa is less successful in men with nonobstructive azoospermia than in men with obstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2003 Mar;79(3):529-33.
26. Silber S, Munné S. Chromosomal abnormalities in embryos derived from testicular sperm extraction (tese) in men with non-obstructive azoospermia. Proceedings EAA International Symposium 'Genetics of Male Infertility: from Research to Clinic'. October 2-4, Florence, Italy, 2003.
27. Schwarzer J, Fiedler K, Hertwig I, et al. Sperm retrieval procedures and intracytoplasmic spermatozoa injection with epididymal and testicular sperms. *Urol Int* 2003;70(2):119-23.
28. Borges E Jr, Rossi-Ferragut LM, Pasqualotto FF, et al. Testicular sperm results in elevated miscarriage rates compared to epididymal sperm in azoospermic patients. *Sao Paulo Med J* 2002 Jul;120(4): 122-6.
29. Gil Salóm M. [Spermatid recovery techniques for intracytoplasmic spermatozoid injection (ICSI) in male infertility]. *Arch Esp Urol* 2004 Nov;57(9):1035-46. [Article in Spanish].
30. Ben-Yosef D, Yogev L, Hauser R, et al. Testicular sperm retrieval and cryopreservation prior to initiating ovarian stimulation as the first line approach in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 1999 Jul;14(7):1794-801.
31. Gil-Salom M, Romero J, Rubio C, et al. Intracytoplasmic sperm injection with cryopreserved testicular spermatozoa. *Mol Cell Endocrinol* 2000 Nov;169(1-2):15-9.
32. Sousa M, Cremades N, Silva J, et al. Predictive value of testicular histology in secretory azoospermic subgroups and clinical outcomes after microinjection of fresh and frozen-thawed sperm and spermatids. *Hum Reprod* 2002 Jul;17(7):1800-10.
33. Hauser R, Yogev L, Amit A, et al. Severe hypospermatogenesis in cases of nonobstructive azoospermia: should we use fresh or frozen testicular spermatozoa? *J Androl* 2005 Nov- Dec;26(6):772-8.
34. Chan PT, Brandell RA, Goldstein M. Prospective analysis of outcomes after microsurgical intussusception vasoepididymostomy. *BJU Int* 2005 Sep;96(4):598-601.
35. Schroeder-Printzen I, Zumbe G, Bispink L, et al. Microsurgical epididymal sperm aspiration: aspirate analysis and straws available after cryopreservation in patients with non-reconstructable obstructive azoospermia. MESA/TESE Group Giessen. *Hum Reprod* 2000 Dec;15(12):2531-5.
36. Borovikov A. Treatment of large vasal defects. In: Goldstein M (ed). *Surgery of Male Infertility*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp. 77-95.
37. Ruiz-Romero J, Sarquella J, Pomerol JM. A new device for microsurgical sperm aspiration. *Andrologia* 1994 Mar-Apr;26(2):119-20.
38. Schroeder-Printzen I, Ludwig M, Kohn F, et al. Surgical therapy in infertile men with ejaculatory duct obstruction: technique and outcome of a standardized surgical approach. *Hum Reprod* 2000 Jun;15(6):1364-8.
39. Fisch H, Lambert SM, Goluboff ET. Management of ejaculatory duct obstruction: etiology, diagnosis, and treatment. *World J Urol* 2006 Dec;24(6):604-10.
40. Tauber, R. and Johnsen, N. Antegrade scrotal sclerotherapy for the treatment of varicocele: technique and late results. *J Urol* 1994 Feb;151(2):386-90.
41. Sigmund G, Bahren W, Gall H, et al. Idiopathic varicoceles: feasibility of percutaneous sclerotherapy. *Radiology* 1987 Jul;164(1):161-8.
42. Seyferth W, Jecht E, Zeitler E. Percutaneous sclerotherapy of varicocele. *Radiology* 1981 May;139(2):335-40.
43. Lenk S, Fahlenkamp D, Glied V, et al. Comparison of different methods of treating varicocele. *J Androl* 1994 Nov-Dec;15(Suppl):34S-37S.
44. Ivanissevich O. Left varicocele due to reflux; experience with 4,470 operative cases in forty-two years. *J Int Coll Surg* 1960 34:742-755.

45. Palomo A. Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. *J Urol* 1949 61:604-607.
46. Goldstein M, Gilbert BR, Dicker AP, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy with delivery of the testis: an artery and lymphatic sparing technique. *J Urol* 1992 Dec;148(6):1808-11.
47. Jungwirth A, Gogus C, Hauser G, et al. Clinical outcome of microsurgical subinguinal varicocelectomy in infertile men. *Andrologia* 2001 Mar;33(2):71-4.
48. Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, et al. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab* 1988 Jun;66(6):1144-51.
49. Schopohl J, Mehlretter G, von Zumbusch R, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin therapy in male patients with idiopathic hypothalamic hypogonadism. *Fertil Steril* 1991 Dec;56(6):1143-50.
50. Foresta C, Bettella A, Spolaore D, et al. Suppression of the high endogenous levels of plasma FSH in infertile men are associated with improved Sertoli cell function as reflected by elevated levels of plasma inhibin B. *Hum Reprod* 2004 Jun;19(6):1431-7.
51. Paradisi R, Busacchi P, Seracchioli R, et al. Effects of high doses of recombinant human folliclestimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study. *Fertil Steril* 2006 Sep;86(3):728-31.
52. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, et al. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003 Oct;80(4):914-20.
53. Tanrikut C, McQuaid J, Goldstein M. The impact of varicocele and varicocele repair on serum testosterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;23:227-31.
54. RCOG. Assessment and Treatment for People with Fertility Problems. 2004.
55. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2006(2):CD000112. Epub 2006/04/21.
56. Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Guidelines for the provision of infertility services. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 1:S24-5. Epub 2004/09/15.
57. Al-Inany H, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(4):CD001750. Epub 2001/11/01.
58. 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. Epub 2002/01/16.
59. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD001750. Epub 2006/07/21.
60. 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. Epub 2006/08/22.
61. 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. Epub 2011/05/13.
62. 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. Epub 2007/01/06.
63. 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. Epub 2007/09/15.

64. 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. Epub 2004/03/24.
65. 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. Epub 2007/03/06.
66. 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. Epub 2011/04/21.
67. 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. Epub 2008/03/07.
68. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update.* 2010;16(2):113-30. Epub 2009/10/02.
69. Gianaroli L, Racowsky C, Geraedts J, Cedars M, Makrigiannakis A, Lobo RA. Best practices of ASRM and ESHRE: a journey through reproductive medicine. *Fertil Steril.* 2012;98(6):1380-94. Epub 2012/10/30.
70. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, van Disseldorp J, Fauser BC, Devroey P, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1959-65. Epub 2010/06/24.
71. El-Toukhy T, Sunkara SK, Coomarasamy A, Grace J, Khalaf Y. Outpatient hysteroscopy and subsequent IVF cycle outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(5):712-9. Epub 2008/05/22.
72. Rombauts L, Talmor A. Corifollitropin alfa for female infertility. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(1):107-12. Epub 2011/12/02.
73. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, Mannaerts BM, Ijzerman-Boon PC, Fauser BC, et al. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-72. Epub 2009/08/18.
74. Corifollitropin alfa Ensure Study G. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(1):66-76. Epub 2010/05/21.
75. Tournaye H. Male factor infertility and ART. *Asian J Androl.* 2012;14(1):103-8. Epub 2011/12/20.
76. Osmanagaoglu K, Tournaye H, Camus M, Vandervorst M, Van Steirteghem A, Devroey P. Cumulative delivery rates after intracytoplasmic sperm injection: 5 year follow-up of 498 patients. *Hum Reprod.* 1999;14(10):2651-5. Epub 1999/10/21.
77. Olivius K, Friden B, Lundin K, Bergh C. Cumulative probability of live birth after three in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril.* 2002;77(3):505-10. Epub 2002/03/02.
78. Diegidio P, Jhaveri JK, Ghannam S, Pinkhasov R, Shabsigh R, Fisch H. Review of current varicocele techniques and their outcomes. *BJU Int.* 2011;108(7):1157-72. Epub 2011/03/26.
79. Hudson RW, Perez Marrero RA, Crawford VA, et al. Hormonal parameters in incidental varicoceles and those causing infertility. *Fertil Steril.* 1986 May;45(5):692-700.
80. Dhabuwala CB, Hamid S, Moghissi KS. Clinical versus subclinical varicocele: improvement in fertility after varicocele. *Fertil Steril.* 1992 Apr;57(4):854-7.
81. Bebars GA, Zaki A, Dawood AR, El-Gohary MA. Laparoscopic versus open high ligation of the testicular veins for the treatment of varicocele. *JSL.* 2000;4(3):209-13. Epub 2000/09/15.

82. Al-Kandari AM, Shabaan H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Comparison of outcomes of different varicocelectomy techniques: open inguinal, laparoscopic, and subinguinal microscopic varicocelectomy: a randomized clinical trial. *Urology*. 2007;69(3):417-20. Epub 2007/03/27.

Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)
Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI)
Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)
Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)

2013



