



Penatalaksanaan Infertilitas Pria Terkini

Aucky Hinting

Departemen Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya

ABSTRAK

Penatalaksanaan pria infertil saat ini masih merupakan masalah bagi para klinisi karena keterbatasan dalam membuat diagnosis, memberikan pengobatan rasional dan tidak tersedianya fasilitas. Dengan protokol yang ada, diagnosis infertilitas pria saat ini dapat ditegakkan dan pengobatan dapat diberikan secara konvensional maupun lanjut. Pengobatan konvensional yang diberikan secara spesifik berdasar diagnosis kausal, dapat memberikan hasil yang cukup efektif. Namun, data-data menunjukkan bahwa proporsi pria infertil yang bisa diobati secara spesifik hanya sebagian kecil. Sebagian besar kasus-kasus pria infertil datang dalam keadaan tidak bisa diobati (*untreatable*) atau telah dilakukan pengobatan tanpa hasil sehingga tidak ada pilihan pengobatan yang efektif. Oleh karena itu teknologi reproduksi berbantu (TRB)/ (*Assisted Reproductive Technology = ART*) memegang peranan penting dalam penanganan infertilitas pria. Sejak dilaporkannya keberhasilan injeksi satu spermatozoon ke dalam sitoplasma oosit (*Intra Cytoplasmic Sperm Injection = ICSI*), teknik ini menjadi pilihan penanganan infertilitas pria yang paling efektif. Namun demikian, tidak semua klinik memiliki fasilitas ICSI dan tidak semua pasien mampu dan mau mengikuti program ICSI. Pada sperma dengan kelainan ringan, bilamana pihak istri normal, maka masih ada tempat untuk mencoba teknik lain seperti inseminasi intra uterin (IUI). Dalam hal ini yang terpenting adalah bagaimana kita melakukan seleksi pasien dan menerapkan pilihan pengobatan dengan tepat. Dengan memberikan pelayanan yang lengkap mulai dari pengobatan konvensional sampai ICSI, maka saat ini hampir semua masalah infertilitas pria dapat ditangani dengan hasil yang efektif.

PENDAHULUAN

Penatalaksanaan pria infertil merupakan masalah bagi para klinisi yang menangani infertilitas. Hal ini terutama karena sedikitnya pengetahuan tentang penyebab infertilitas pria, serta keterbatasan nilai diagnostik analisis semen pada diagnosis infertilitas pria. Sehingga seringkali pria infertil ditangani tanpa diagnosis klinis, hanya berdasar analisis semen yang akurasi juga meragukan.

Pemeriksaan pria pasangan infertil telah disederhanakan dan dibakukan dalam Penuntun WHO untuk Pemeriksaan dan Diagnosis Baku Pasangan Infertil yang telah diterbitkan pada tahun 1993 (WHO, 1993) dan direvisi pada tahun 2000 (WHO, 2000). Penelitian menunjukkan bahwa protokol WHO ini dapat diaplikasikan dengan memuaskan (Hinting et al., 2001). Faktor penyebab didapatkan pada sekitar 60% kasus infertilitas pria, sedangkan sisanya bersifat idiopatik. Walaupun diagnosis infertilitas pria saat ini dapat ditegakkan, namun kondisi yang masih bisa diobati secara konvensional hanya sekitar 20% (Bhasin et al, 1994; Hinting et al., 2001). Sebagian besar kasus-kasus pria infertil datang dalam keadaan tidak bisa diobati (*untreatable*) atau telah dilakukan pengobatan tanpa hasil sehingga tidak ada pilihan pengobatan yang efektif. Oleh karena itu teknologi reproduksi berbantu (TRB)/ (*Assisted Reproductive Technology = ART*) memegang peranan penting dalam penanganan infertilitas pria.

PENGOBATAN KONVENSIONAL

Secara konvensional dapat dilakukan konseling, pemberian obat-obatan, pembedahan, eliminasi faktor-faktor toksik dan lingkungan atau pengobatan empiris pada pria infertil. Pengobatan konvensional bisa dibagi menjadi pengobatan kausal atau spesifik yang berdasarkan patofisiologi, dan pengobatan empirik yang hanya berdasarkan pendekatan hipotetik.

PENGOBATAN SPESIFIK

Kesulitan melakukan sanggama dapat diatasi dengan konseling psikologis atau memberikan pengobatan disfungsi ereksi dengan obat-obatan seperti sildenafil atau vasodilator intra kaverna, sehingga konsepsi dapat terjadi secara alamiah. Perlu diingat bahwa faktor penyebab dari gangguan ereksi atau ejakulasi seperti diabetes mellitus harus diatasi. Dalam beberapa kasus disfungsi ereksi atau gangguan ejakulasi yang tidak terobati perlu dilakukan penampungan sperma khusus atau pengambilan sperma epididymis/testis untuk dilakukan TRB.

Sebab endokrin karena defisiensi gonadotropin (*hipogonadotropik*) dapat diobati dengan penyuntikan hormon gonadotropin. Dibutuhkan penyuntikan lebih dari 3 bulan untuk menghasilkan sperma yang cukup untuk konsepsi. Kadang-kadang konsepsi tidak kunjung tiba walaupun sperma telah



muncul, sehingga perlu dipertimbangkan untuk melakukan TRB atau kriopreservasi sperma. Demikian juga hiperprolaktinemi dapat diobati dengan bromokriptin.

Infertilitas imunologik karena otoimunitas sperma dapat diobati dengan pemberian kortikosteroid. Namun pengobatan jangka panjang tidak dianjurkan karena dapat timbul efek samping yang serius. Sehingga seringkali kasus-kasus infertilitas imunologik membutuhkan TRB.

Apabila pada anamnesis diketahui penggunaan obat-obatan yang dapat mengganggu spermatogenesis atau paparan terhadap bahan-bahan toksik, maka eliminasi faktor-faktor toksik dan lingkungan seringkali dapat memperbaiki sperma.

Infeksi kelenjar seks asesoris atau penyakit menular seksual dalam keadaan akut harus diobati dengan antibiotika untuk mencegah obstruksi saluran eferen sperma. Demikian pula orkitis viral dapat menyebabkan gangguan spermatogenesis dan infertilitas pria. Dalam hal ini pengobatan hanya bersifat simptomatis atau preventif seperti vaksinasi mumps. Yang menjadi masalah adalah pria infertil sudah datang dengan keadaan oligo-astheno-teratozoospermia disertai lekositospermia. Telah diketahui bahwa sel-sel inflamasi tersebut dapat mengeluarkan radikal bebas yang menyebabkan gangguan fungsi sperma. Pengobatan antibiotika untuk lekositospermia saat ini masih kontroversial. Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh bermakna dari pengobatan antibiotika pada infeksi asimtomatik (lekositospermia) terhadap angka kehamilan (Kamischke & Nieschlag, 1999). Karena pemberian antibiotika jangka panjang mempunyai efek samping, maka tidak dianjurkan pada lekositospermia. Dalam hal ini pengobatan yang diberikan hanya bersifat empirik dan bila perlu dilakukan TRB.

Pengobatan bedah pada varikokel sering dilakukan dan hasilnya masih sangat kontroversial. Meta-analisis pengobatan invasif varikokel tidak menunjukkan perbedaan bermakna angka kehamilan kumulatif dibandingkan dengan tanpa pengobatan atau konseling saja (Kamischke & Nieschlag, 1999). Studi lanjut pria infertil dengan varikokel menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna angka kehamilan kumulatif antara yang mendapat pengobatan bedah dan pengobatan empirik dengan pentoxifylline dan antioksidan (Hinting et al., 2001). Demikian pula dampak varikokel eksperimental terhadap sperma hewan coba dapat dicegah dengan pemberian antioksidan. Dalam hal ini setiap klinik harus mempunyai indikasi lebih khusus untuk melakukan terapi operatif dengan mempertimbangkan misalnya usia, derajat varikokelnya, adanya atrofi testis unilateral, hasil sperma analisisnya, kadar FSH dan fertilitas pihak istri. Berdasarkan pertimbangan faktor-faktor tersebut, maka pilihan pengobatan varikokel bisa dengan operatif, empirik atau TRB.

Pengobatan bedah lain pada infertilitas pria adalah vasovasostomy pada azoospermia pasca vasectomy, vasoepididymostomy pada obstruksi kauda epididymis dan reseksi transuretra dari kista pada prostat yang membuntu duktus ejakulatorius.

Banyak faktor yang menentukan keberhasilan pembedahan tersebut dan dibutuhkan peralatan dan ketrampilan khusus untuk melaksanakannya. Pada saat ini lebih mudah untuk melakukan teknik pengambilan sperma epididymis/testis dengan keberhasilan lebih tinggi bila dilakukan TRB pada pria azoospermia tersebut.

PENGOBATAN EMPIRIK

Infertilitas pria idiopatik, yang mungkin mempunyai latar belakang penyebab tidak terdiagnosis, seringkali diberikan pengobatan empirik. Pengobatan empirik juga sering diberikan pada keadaan-keadaan yang *untreatable* atau *failed treatment*.

Pada dasarnya pendekatan hipotetik untuk pengobatan ini adalah stimulasi spermatogenesis, perbaikan fungsi epididymis, perbaikan transport sperma dan stimulasi metabolisme sperma. Berbagai preparat obat baik hormonal maupun non-hormonal telah dilaporkan memperbaiki sperma.

Pengobatan dengan hCG/hMG dari 39 penelitian menghasilkan angka kehamilan 8-14% (Schill, 1986). Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian hCG/hMG pada normo-gonadotropik oligo-astheno-teratozoospermia tidak memberikan hasil yang efektif. Demikian pula meta-analisis menunjukkan tidak ada pengaruh bermakna dari pengobatan *purified* atau *recombinant* FSH pada angka kehamilan (Kamischke & Nieschlag, 1999). Hal yang sama juga ditunjukkan oleh hasil pengobatan dengan sediaan anti-estrogen seperti kломifen dan tamoxifen.

Saat ini WHO lebih menganjurkan pemberian tamoxifen dibanding kломifen, karena adanya efek estrogenik pada kломifen (WHO, 2000). Pengobatan empirik yang mempunyai dasar biokimiawi adalah pemberian antioksidan seperti vitamin E, vitamin C, glutathion, coenzyme-Q dan lain-lain. Meta-analisis menunjukkan efek yang bermakna dari pemberian antioksidan terhadap angka kehamilan (Kamischke & Nieschlag, 1999). Secara molekuler pengobatan antioksidan menurunkan fragmentasi DNA sperma (Greco et al, 2005).

Karena pengobatan empirik dengan hormonal mahal dan mempunyai efek samping, saat ini yang bisa diberikan dalam jangka panjang adalah antioksidan. Karena hasil pengobatan empirik seringkali tidak membawa hasil, maka infertilitas idiopatik seringkali memerlukan TRB.



TEKNOLOGI REPRODUKSI BERBANTU

INSEMINASI INTRA UTERIN (IUI)

Inseminasi intra uterin (*intra uterine insemination* = IUI) adalah tindakan untuk memasukkan spermatozoa yang telah dipreparasi langsung kedalam kavum uteri. Dibandingkan teknik inseminasi lain seperti inseminasi intra-servikal, intratubal atau intra-peritoneal, IUI memberikan angka keberhasilan yang tertinggi. Hasil penelitian IUI dengan siklus istri distimulasi memberikan angka kehamilan 11,1 % per siklus (Hinting, 2001). Hasil meta analisis menunjukkan lebih menguntungkan melakukan IUI dibandingkan sanggama terencana pada infertilitas pria (Cohlen et al., 1999) Namun perlu diingat bahwa keberhasilan IUI tergantung banyak faktor. Konsentrasi sperma awal sebaiknya ≥ 10 juta/ml, motilitas $\geq 25\%$ dan morfologi normal $\geq 5\%$. Atau dengan kata lain, sperma suami tidak boleh terlalu "jelek". Persiapan sperma sebaiknya dilakukan dengan sentrifugasi kolom bertingkat seperti Percoll atau koloidal Silica, dan spermatozoa motil setelah preparasi ≥ 1 juta/ml. Selain itu, kondisi pihak istri dan stimulasi ovarium juga menentukan keberhasilan IUI.

FERTILISASI IN VITRO (cIVF)

Fertilisasi in vitro konvensional (*conventional in-vitro fertilization* = cIVF) yang pada awalnya dipakai untuk penanganan masalah infertilitas wanita, telah diaplikasikan juga pada infertilitas pria. Walaupun didapatkan keberhasilan cIVF pada infertilitas pria, masih banyak keterbatasan teknik ini terutama pada kasus-kasus oligo-astheno-teratozoospermia berat. Angka fertilisasi dan kehamilan lebih rendah dan kegagalan fertilisasi banyak terjadi pada sperma oligo-astheno-teratozoospermia, terutama bila setelah preparasi didapatkan spermatozoa motil kurang dari 1 juta/ml (Hinting et al, 1989). Beberapa teknik alternatif telah dicoba seperti GIFT dan ZIFT. Namun, hasil meta analisis menunjukkan bahwa tidak ada keuntungan dari teknik-teknik ini dibandingkan cIVF, sehingga tidak digunakan lagi (Tournaye, 1997).

Batas terendah untuk menghasilkan fertilisasi pada cIVF merupakan hal penting dalam melakukan IVF pada infertilitas pria, terutama setelah tersedia teknik yang lebih efektif seperti injeksi sperma intra-sitoplasmik (ICSI). Telah dianjurkan untuk melakukan IVF apabila konsentrasi ≥ 10 juta/ml, motilitas (a+b) $\geq 25\%$ dan morfologi normal $\geq 5\%$ (Hinting, 1997). Terlepas dari parameter lain, morfologi sperma dengan kriteria ketat termasuk evaluasi akrosom merupakan parameter penting yang menentukan keberhasilan fertilisasi (Hinting et al, 1989). Dianjurkan pula untuk meningkatkan jumlah spermatozoa motil yang diinseminasikan ke dalam oosit pada kasus-kasus dengan kualitas sperma abnormal (Tournaye, 2002). Meta-analisis membandingkan hasil cIVF dan ICSI menunjukkan bahwa pada konsentrasi sperma > 20 jt/ml, motilitas $> 50\%$ dan morfologi normal $> 14\%$ angka kehamilan cIVF

dan ICSI sama. Apabila konsentrasi sperma < 10 jt/ml, motilitas $< 30\%$ dan morfologi normal $< 4\%$ angka fertilisasi maupun kehamilan cIVF lebih rendah dari ICSI. Disini jelas pada sperma normal tidak perlu dilakukan ICSI dan pada sperma abnormal perlu dilakukan ICSI. Sedangkan pada sperma *borderline*, konsentrasi 10-20 jt/ml, motilitas 30-50% dan morfologi normal 4-14% angka fertilisasi maupun kehamilan cIVF lebih rendah dari ICSI. Sehingga saat ini pada sperma *borderline* bisa dilakukan langsung ICSI, terutama bila ada riwayat gagal fertilisasi sebelumnya, atau sebagian oosit dilakukan cIVF dan sebagian ICSI (*split IVF/ICSI*), atau tetap melakukan cIVF dengan preparasi sperma seoptimal mungkin, terutama apabila tidak ada fasilitas ICSI.

INJEKSI SPERMA INTRA SITOPLASMIK (ICSI)

Injeksi sperma intra-sitoplasmik (*intracytoplasmic sperm injection* = ICSI) merupakan teknik mikromanipulasi yang menyuntikkan satu spermatozoon ke dalam sitoplasma oosit *mature* telah digunakan untuk penanganan infertilitas pria sejak lebih dari satu dekade ini (Palermo et al, 1992). Segera setelah itu diikuti dengan keberhasilan teknik ini pada pria azoospermia dengan menyuntikkan spermatozoa dari testis dan epididymis. Teknik ini memberikan harapan yang nyata pada pria infertil dengan oligo-astheno-teratozoospermia berat maupun azoospermia, dengan penyebab apapun. Dengan berkembangnya teknologi dimana ICSI dapat dilaksanakan dengan tidak terlalu rumit, maka ketersediaan sarana yang melaksanakan ICSI berkembang dengan sangat pesat. Klinik-klinik diberbagai tempat didunia berkembang terus melaksanakan ICSI dengan angka keberhasilan yang memuaskan. Kurang dari 10% oocytes rusak dengan prosedur ini dan angka fertilisasi berkisar antara 50-75%. Embryo transfer dapat dilaksanakan pada lebih dari 90% pasangan dan menghasilkan angka kehamilan berkisar antara 25-45%. Hasil-hasil ini tidak berbeda antara sperma ejakulat, epididymis maupun testis (Tarlatzis & Bili, 2000; Palermo et al, 2001; Hinting et al, 2001)

Pada awal aplikasi klinis ICSI, dinyatakan bahwa parameter sperma konvensional tidak mempunyai pengaruh terhadap keberhasilan ICSI (Nagy et al., 1995). Fertilisasi normal dapat dihasilkan dengan sperma hidup seminimal mungkin baik dari ejakulat maupun epididymis atau testis. Dalam perkembangannya, setelah diteliti diketahui bahwa hasil ICSI masih tergantung dari keadaan subseluler sperma, integritas nukleus sperma serta stabilitas kromosom. Demikian juga, injeksi spermatozoa *immotile* menurunkan hasil fertilisasi. Keberhasilan ICSI dari kasus sindroma silia imotil telah dilaporkan, tetapi hasil ICSI pada kasus-kasus ini menunjukkan fertilisasi lebih rendah atau kelainan pertumbuhan embrio yang masih belum jelas penyebabnya. Demikian juga ICSI dengan seluruh spermatozoa kepala bulat atau globozoospermia memberikan hasil lebih rendah, walaupun



dilaporkan keberhasilannya. Sehingga walaupun untuk ICSI hanya diperlukan 1 spermatozoon, tetapi perbaikan kualitas sperma masih diperlukan dengan pengobatan yang adekuat untuk mengoptimalkan hasil TRB ini. Dilain pihak, faktor-faktor klinis seperti usia pria, riwayat infertilitas, kategori diagnostik pria tidak berpengaruh terhadap keberhasilan ICSI (Hinting et.al., 2001).

ICSI DENGAN SPERMA EPIDIDYMIS/TESTIS

Hanya berselang setahun setelah publikasi ICSI, dilaporkan keberhasilan ICSI dengan spermatozoa testis pada pria azoospermia. Sejak itu, pria azoospermia dapat menghasilkan keturunan dari gametnya sendiri dengan teknik yang minimal invasif. Maka berkembanglah teknik-teknik pengambilan spermatozoa (*sperm retrieval techniques* = SRT) seperti *microsurgical epididymal sperm aspiration* (MESA), *percutaneous epididymal sperm aspiration* (PESA), *testicular sperm extraction* (TESE), *testicular sperm aspiration* (TESA), *testicular fine needle aspiration* (TEFNA), *microscopic testicular sperm extraction* (Micro-TESE). Pilihan teknik ini pada dasarnya adalah yang seminimal mungkin invasif: dicoba terlebih dahulu teknik aspirasi epididymis, dan nyaman untuk pasien: tidak sakit – anestesi lokal, tidak ada rawat inap, tidak ada efek samping dan tidak mahal. Pengalaman kami dari sekitar 300 kasus menunjukkan bahwa SRT dengan kombinasi PESA dan TESE memberikan hasil cukup optimal (39% per SRT). SRT dimulai dengan pengambilan sperma epididymis melalui aspirasi perkutan menggunakan semperit tuberkulin (PESA). Apabila sperma tidak ditemukan, maka dilanjutkan dengan biopsi testis dan spermatozoa dicari dengan menggerus atau mencacah tubulus seminiferus (TESE). Selanjutnya spermatozoa motil dituai dengan teknik migrasi kesamping (*side migration technique* = SMT) untuk digunakan pada ICSI (Hinting & Lunardi, 1999).

Angka fertilisasi dan angka kehamilan ICSI dengan spermatozoa hasil SRT pada pria azoospermia tidak berbeda dengan sperma ejakulat. Juga tidak terdapat perbedaan bermakna pada angka fertilisasi antara sperma yang berasal dari epididymis (PESA) dan testis (TESE) (Hinting, 2002). Pada azoospermia obstruktif, hampir 100% dapat ditemukan sperma setelah SRT. Keterbatasan keberhasilan ICSI saat ini hanya pada kasus-kasus azoospermia non-obstruktif dimana tidak ditemukan spermatozoa pada 50% SRT.

Jika tidak ditemukan spermatozoa pada SRT, maka dapat dicoba ICSI dengan sperma *immature* seperti spermatid. Kehamilan telah dilaporkan hasil ICSI dari *elongated* spermatid maupun *round* spermatid (Sousa, 1999). Namun hasil-hasil ini hanya dilaporkan oleh beberapa kelompok dan bersifat experimental serta menghasilkan angka fertilisasi maupun kehamilan yang sangat rendah. Harapan di masa mendatang untuk kasus-kasus seperti ini mungkin dengan ICSI dari maturasi *in vitro* (*in vitro matured* = IVM) sel-sel spermatogenesis (Tesarik and Greco, 2001).

DISKUSI

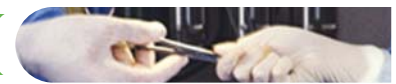
Penatalaksanaan infertilitas pria saat ini kurang mendapat perhatian bagi para klinisi. Seringkali pengobatan telah diberikan tanpa membuat diagnosis terlebih dahulu. Perlu diingat bahwa infertilitas adalah suatu simtom dan hasil analisis semen adalah tanda klinis. Tanpa diagnosis, kita tidak bisa memberikan pengobatan yang rasional dan melakukan pencegahan.

Pengobatan konvensional dalam beberapa keadaan seperti disfungsi seksual, kelainan endokrin, faktor imunologis dan infeksi akut dapat memberikan hasil pengobatan yang efektif. Namun proporsi kelainan tersebut pada infertilitas pria kecil. Lekositospermia asimtomatik dan varikokel tidak memberikan hasil yang efektif bila dibandingkan pengobatan empirik. Sedangkan sebagian besar infertilitas pria bersifat idiopatik yang hanya bisa diobati secara empirik. Karena besarnya proporsi keadaan idiopatik dan *untreatable*, maka perlu dilakukan TRB seperti IUI, cIVF atau ICSI.

Penatalaksanaan infertilitas pria mengalami lompatan sangat jauh dengan adanya TRB, khususnya ICSI. Apabila dilihat efektivitas pengobatan dari angka kehamilan per siklus, maka tampak bahwa ICSI paling efektif. Angka kehamilan ICSI 1 siklus sama dengan angka kehamilan kumulatif pengobatan konvensional selama 36 bulan (Hinting et al, 2001). Tetapi masalahnya, tidak semua klinik memiliki fasilitas ICSI dan tidak semua pasien mampu dan mau mengikuti program ICSI. Pada sperma dengan kelainan ringan, bilamana pihak pasangan normal, maka masih ada tempat untuk mencoba IUI. Bahkan pengobatan konvensional pun tetap harus dicoba, dalam beberapa keadaan dapat memberikan hasil. Dalam hal ini yang terpenting adalah bagaimana kita melakukan seleksi pasien dan menerapkan pilihan pengobatan dengan tepat.

Angka kehamilan pengobatan konvensional sangat tergantung pada parameter sperma. Sperma dengan oligo-astheno-teratozoospermia berat mempunyai angka kehamilan sangat rendah walaupun ditangani selama 36 bulan. Hal ini lebih menguatkan indikasi TRB, khususnya ICSI untuk kasus-kasus tersebut tanpa menunggu lebih lama. Telah terbukti bahwa angka kehamilan ICSI tidak tergantung oleh parameter sperma konvensional. Kini diketahui bahwa hasil ICSI masih tergantung dari keadaan subseluler sperma, integritas nukleus sperma serta stabilitas kromosom. Keterbatasan ICSI juga pada azoospermia non-obstruktif, sindrom silia imotil dan kelainan morfologi berat seperti globozoospermia, dimana angka fertilisasinya lebih rendah dan sering terjadi kegagalan fertilisasi. Sehingga walaupun untuk ICSI hanya diperlukan 1 spermatozoon, tetapi penanganan klinis untuk perbaikan kualitas sperma masih diperlukan untuk mengoptimalkan keberhasilannya.

Faktor penting yang mempengaruhi angka kehamilan TRB adalah usia pasangan. Baik pada TRB maupun pengobatan



konvensional, angka kehamilan menurun secara bermakna pada usia pasangan di atas 35 tahun. Sedangkan riwayat fertilitas lain seperti primer/sekunder, lama infertilitas dan riwayat pengobatan sebelumnya tidak mempengaruhi angka kehamilan TRB, tetapi berpengaruh pada angka kehamilan pengobatan konvensional.

Akhirnya dapat disimpulkan bahwa TRB, khususnya ICSI memegang peranan sangat penting dalam penatalaksanaan infertilitas pria pada masa kini. Dengan memberikan pelayanan yang lengkap mulai dari pengobatan konvensional sampai ICSI, pada masa kini maka hampir semua masalah infertilitas pria dapat ditangani dengan hasil yang efektif.

KEPUSTAKAAN

Bhasin S, De Kretser DM, and Baker, HWG (1994) Clinical review 64: Pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab.*, 79, 1525-1529

Cohlen BJ, te Velde ER, and Vandekerckhove P (1999) Timed intercourse or intrauterine insemination with or without ovarian hyperstimulation as a treatment for male infertility. *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. The Cochrane Collaboration.

Greco E, Romano S, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L and Tesarik J (2005) ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 20, 2590-2594.

Hinting A, Cornhaire F, Vermeulen L, Dhont M, Vermeulen A, and Vandekerckhove D. (1989) Possibilities and limitations of techniques of assisted reproduction for the treatment of male infertility. *Hum Reprod*. 5, 544-548.

Hinting A. ART in male infertility (1997). In: *Proceeding Workshop on Standardization of Management of Male and Female infertility*. Surabaya.

Hinting, A., Djatioetomo, H., Pramono, H., and Soebadi, D.M. (2001) Pregnancy rates after assisted reproductive technology vs conventional treatment in male infertility. *Reprotech*, 1, 7-13.

Hinting A (2002) The results of intracytoplasmic sperm injection. *Asian J Androl* 4 (suppl 3), 41.

Kamischke A. and Nieschlag (1999) Analysis of medical treatment of male infertility. *Hum. Reprod.*, 14 (Suppl 1), 1-23

Nagy Z, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M. The result of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic semen parameters. *Hum. Reprod*. 1995;10:1123-1129.

Palermo G, Joris H, Devroey P and Van Steirteghem A. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18.

Palermo, G., Queenie, V., Harishprasad, J., Davis, O., Veek, L., and Rosenwaks, Z. (2001) ICSI and its outcome. *Semin. Reprod. Med.*, 18, 161-169.

Schill, WB (1986) Medical treatment of male infertility. In: *Inslers V and Lunenfeld B (eds), Infertility: Male and Female*. Churchill Livingstone, Edinburgh, pp. 533-573

Sousa M (1999) Clinical efficacy of spermatid conception: analysis using a new spermatid classification scheme. *Hum Reprod*, 14, 1279-1286

Tarlatzis, B., and Bili, H. (2000) Intracytoplasmic sperm injection. Survey of world results. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 900, 336-344.

Tesarik, J., and Greco, E. (2001) In vitro maturation of human spermatogenic cells. In: *Andrology in the 21st century*, Medimond: Engelwood NJ. p. 27-35.

Tournaye H (1997) Tubal embryo transfer improves pregnancy rate? *Hum Reprod*, 12, 626-627

Tournaye H (2002) Gamete source and manipulation. In: *Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (eds), Current practices and controversies in assisted reproduction*. World Health Organization, Geneva, pp. 83-101

WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. 1st ed. (1993) New York: Cambridge University Press.

WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. 1st ed. (2000) Cambridge: Cambridge University Press.

