

INFERTILITAS PRIA : DEFINISI, PENYEBAB, DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA

Definisi

Sekitar 6% pasangan suami istri di seluruh dunia infertilitas dan mendatangi pusat pelayanan infertilitas. (Chandra A dkk, 2013; Chandra A dkk, 2014; Bushnik T dkk, 2012; Oakley L dkk, 2008) Infertilitas didefinisikan secara berbeda-beda oleh berbagai sumber, baik oleh konsensus di berbagai benua, ataupun oleh organisasi kesehatan dunia. Istilah sterilitas dan infertilitas terkadang digunakan secara bergantian, atau pada populasi yang berbeda. Di Spanyol, definisi sterilitas adalah kesulitan untuk mencapai kehamilan, sedangkan istilah infertilitas digunakan ketika kehamilan berkembang tetapi terganggu. Sebaliknya di Inggris, istilah infertilitas mengacu pada pasangan yang gagal mencapai kehamilan, baik secara alami yang selanjutnya disebut sebagai sterilitas, maupun secara alami dan tidak alami (melalui reproduksi berbantu) yang selanjutnya disebut sebagai subfertilitas, ataupun jika kehamilan berkembang tetapi tidak menghasilkan bayi yang lahir hidup. (Olmedo, 2000)

Secara garis besar, infertilitas merupakan suatu keadaan pasangan suami istri yang tidak mampu memiliki anak yang lahir hidup, setelah melakukan hubungan seksual secara teratur selama dua belas bulan dengan tanpa menggunakan alat kontrasepsi apapun. (WHO, 2000; Wein et al, 2012; Zegers et al, 2009) Dengan kata lain, terdapat tiga faktor yang menentukan diagnosis infertilitas, yaitu 1) hubungan seksual yang teratur, 2) periode dua belas bulan dan 3) tidak pernah menggunakan kontrasepsi.

Hubungan seksual dikatakan teratur bila pasangan suami istri tersebut melakukannya secara rutin, dalam frekuensi tiga hingga empat kali per minggu. Jadi bila pasangan tersebut melakukan hubungan suami istri terlalu sering, contoh setiap hari atau beberapa kali sehari, maka dapat dikatakan hubungan seksualnya tidak teratur. Demikian pula bila pasangan tersebut terlalu jarang melakukan hubungan suami istri, contoh satu kali per bulan, maka hubungan seksualnya termasuk yang tidak teratur. Penelitian juga menunjukkan bahwa pasangan infertil cenderung jarang melakukan hubungan seksual. (Malini dkk, 2017)

Untuk periode infertilitas, masih diperdebatkan apakah diagnosis infertilitas ditegakkan dalam 12 bulan atau 24 bulan. Organisasi kesehatan dunia (WHO) dan ESHRE

merekomendasikan waktu 24 bulan. (WHO 1992 dan ESHRE 1996) Akan tetapi, para peneliti praktis kedokteran membuktikan bahwa pasangan mengalami infertilitas setelah 12 bulan melakukan percobaan kehamilan. (Olmedo, 2000) Selain itu, sumber lain juga menyatakan bahwa periode diagnosis infertilitas ditegakkan tergantung usia pasangan istri dikarenakan pengaruh usia terhadap kualitas oosi, apakah kurang atau lebih dari 35 tahun. Bila usia istri kurang dari 35 tahun, maka diagnosis infertilitas ditegakkan dalam periode dua belas bulan. Namun bila usia istri lebih dari 35 tahun, maka periode infertilitas lebih dini ditegakkan, yakni dalam periode enam bulan. (Practice committee of american society for reproductive medicine, 2012; National Collaborating Centre for woman's and children's health, 2013)

Untuk kontrasepsi, batasannya ditegakkan bila pasangan suami istri tersebut tidak pernah menggunakan kontrasepsi apapun, baik dari sisi laki-laki (kondom, vasektomi) ataupun perempuan (pil/suntik/susuk KB, alat kontrasepsi dalam rahim/AKDR, tubektomi). Jadi bila pasangan tersebut pernah menggunakan kontrasepsi jenis apapun, maka diagnosis infertilitas perlu dipertimbangkan lagi. Telah dibuktikan pula bahwa kontrasepsi hormonal dan AKDR dapat mempengaruhi fertilitas dan dipertimbangkan sebagai penyebab infertilitas, khususnya pada infertilitas sekunder. (Abd El-Latief dkk, 2013)

Definisi infertilitas secara klinik ini disusun sedemikian rupa agar dapat didiagnosis dan ditentukan tata laksana nya sejak awal. (Mascarenhas et al, 2012)

Berdasarkan riwayat kehamilan, maka Infertilitas dapat diklasifikasikan menjadi 2 jenis yaitu : (Malini SS et al, 2017) :

1. Infertilitas primer :

Bila pasangan suami tidak pernah sekalipun menghamili istri, setelah setahun berhubungan seksual secara teratur, tanpa riwayat kontrasepsi sebelumnya.

2. Infertilitas sekunder :

Bila pasangan suami pernah menghamili istri sedikitnya sekali, namun kemudian ia tidak mampu menghamili kembali.

Infertilitas dapat disebabkan oleh faktor laki-laki, faktor perempuan, kombinasi atau tidak terjelaskan. (Gutmacher AF, 1956; Practice committee of american society for reproductive

medicine, 2012; Thonneau P dkk, 1991; National Collaborating Centre for woman's and children's health, 2013; Lindsay and Vitrikas, 2014)

Penyebab

Berdasarkan letaknya, maka penyebab infertilitas pria dapat dibagi menjadi tiga bagian besar, yakni : (Brugh VM and Lipshultz LI, 2004; Tanagho dan Jack, 2008)

1. Pre testikuler

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

a. Gangguan hormonal – genetik

Kelainan genetik disebabkan oleh mutasi, delesi atau ekspansi polimorfisme gen-gen spesifik yang berperan pada regulasi hormonal. Kelainan genetik dapat mengakibatkan gangguan hormon, faktor pertumbuhan dan disfungsi reseptor yang mempengaruhi aksis hipotalamus-hipofisis-gonad. (Seminara, 2000)

-Pada tingkat hipotalamus, gangguan hormonal genetik berupa gangguan produksi atau sekresi GnRH, berupa sindrom Kallman, kerusakan reseptor GcRH atau sindrom Prader-Willi.

-Pada tingkat hipofisis, gangguan hormonal genetik berupa gangguan fungsi LH dan FSH.

-Pada tingkat gonad, gangguan hormonal genetik berupa gangguan fungsi androgen, baik congenital adrenal hyperplasia (CAH), defisiensi 5 alfa reduktase dan sindrom lainnya.

Keseluruhan gangguan hormonal genetik dapat dilihat pada tabel 1. (Brugh, 2004)

Tabel 1. Gangguan hormonal genetik yang menyebabkan infertilitas pria (Brugh, 2004)

Disorder	Cause	Treatment
<i>Disorders of GnRH secretion</i>		
Kallman's syndrome	Mutation in <i>Kal</i> gene (Xp22.3) resulting in ↓GnRH secretion	Replacement of FSH and HCG
GnRH receptor defects	Defects in G-protein coupled for GnRH	Replacement of FSH and HCG
↓GnRH secretion	Mutation in Convertase-1 gene (<i>PC1</i>)	Replacement of FSH and HCG
Prader-Willi syndrome	Mutation in 15q11q13	Replacement of FSH and HCG
<i>Disorders of LH and FSH function</i>	Defects in LH or FSH structure or receptor defects	Replacement of FSH and HCG if LH or FSH structural defect
<i>Disorders of androgen function</i>		
Congenital adrenal hyperplasia	Mutations in steroidogenic enzymes	Replacement of corticosteroids, mineralocorticosteroids, or androgens
Androgen insensitivity (Reifenstein's syndrome, testicular feminization, Lub syndrome, Rosewater's syndrome)	Mutations in the androgen receptor gene	These men may be candidates for TESE-IVF-ICSI although success rates for sperm extraction have not been reported nor have outcomes of IVF-ICSI
Kennedy's syndrome	Expansion of the polyglutamine tract in the AR transactivation domain	
5 α -Reductase deficiency	Mutations in the 5 α -reductase gene	

b. Gangguan hormonal – non genetik

Pertumbuhan kelenjar hipofisis merupakan penyebab infertilitas pria yang jarang. Pada pria infertile dengan rendahnya kadar testosterone yang disertai dengan rendahnya kadar LH, perlu diperkirakan suatu adenoma hipofisis dan harus dipastikan dengan MRI. Hiperprolaktinemi juga dapat ditemukan bersamaan dengan adenoma hipofisis. Peningkatan kadar prolaktin mempengaruhi pelepasan GnRH dan dapat menjadi penyebab infertilitas pria. Selain itu, pemberian testosterone dari luar (eksogen) juga dapat menekan produksi testosterone endogen, akibat umpan balik negatif pada aksis hormon. Inadekuat testosterone endogen ini mempengaruhi spermatogenesis. (Brugh, 2004)

2. Testikuler

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

a. Varikokel

Varikokel ditemukan sebesar 15% pada populasi pria dewasa, dan ditemukan lebih besar lagi yakni sekitar 40% pada pria infertil. (Bellolli, 1993; Pryor, 1987) Varikokel merupakan pelebaran vena spermatikus, yang dapat meningkatkan suhu di skrotum sehingga mengganggu spermatogenesis. (Saypol, 1981; MacLeod, 1941)

b. Genetik

Kelainan genetik dapat mengganggu spermatogenesis, perkembangan saluran genitalia, menurunkan motilitas sperma dan kapasistas fertilisasi yang mengakibatkan infertilitas pria. Kelainan genetik dapat berupa abnormalitas kromosom, delesi sebagian struktur kromosom yang berkaitan dengan regulasi spermatogenesis, atau mutasi gen. Sindrom Klinefelter (47,XXY) merupakan kelainan kromosom yang paling sering terjadi pada pria infertil, yang mengakibatkan azoospermia atau ekstrim oligozoospermia. (Palermo, 1998) Sepuluh persen penderita sindrom Klinefelter merupakan kelainan mosaik dengan fenotip yang lebih ringan. (Therman, 1993) Selain Sindrom Klinefelter, kelainan kromosom lainnya adalah mikrodelesi kromosom Y. Telah diketahui bahwa pada lengan pendek kromosom Y terdapat faktor determinasi testis yaitu SRY, dan juga *azoospermia factor region* (AZF). Bila ada kandidat gen-gen di AZF (AZFa, AZFb dan AZFc) mengalami delesi, maka spermatogenesis dapat terganggu dan mengakibatkan infertilitas. (Koopman P, 1991; Tiepolo, 1976) Kelainan kromosom lain yang dapat mengakibatkan infertilitas pria, dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Kelainan kromosom yang mengakibatkan infertilitas pria

Syndrome	Karyotype abnormalities	Phenotype
Klinefelter's syndrome	46,XY/47,XXY mosaic, 47,XXY-49,XXXXY	Male with increased height, small firm testes, possibly female hair distribution
Mixed gonadal dysgenesis	45,X/46,XY mosaic, possibly normal 46,XY	Male, female, or ambiguous genitalia, testis, and streak gonad
XX male syndrome	46,XX SRY translocation to the short arm of X	Male with Sertoli's-cell-only on testis biopsy
XYY male	47,XYY	Male, possibly increased height

c. Kriptorkidismus

Insidens kriptorkidismus yang terdeteksi pada usia 1 tahun adalah sekitar 0.8%. Kriptorkidismus berlokasi di luar skrotum dan memiliki sedikit tubulus seminiferous dan spermatogonia, serta membran basalis yang tebal, sehingga mengganggu spermatogenesis. Sekitar 50 – 70% kriptorkidismus unilateral mengalami oligozoospermia parah dan azoospermia, sedangkan kriptorkidismus bilateral hampir 100% mengalami azoospermia. (Leissner, 1999)

d. Gonadotoksin

Dalam kehidupan sehari-hari, kita banyak terpapar zat-zat berbahaya, yang selanjutnya disebut gonadotoksin. Efek dari gonadotoksin ini dapat bersifat reversibel bila paparan gonadotoksin dihentikan sebelum berpengaruh terhadap kualitas sperma. Daftar gonadotoksin dapat dilihat pada tabel 3 berikut. (Brugh, 2004)

Tabel 3. Daftar gonadotoksin

Drugs	Cimetidine Sulfasalazine Nitrofurantoin Anabolic steroid Narcotics Chemotherapeutics
Chemicals	Organic solvents Pesticides
Heat	Welders or ceramics workers Repeated or prolonged hot tube use
Radiation	Therapeutic radiation Nuclear power plant workers
Heavy metals	Battery manufacturing Printing
Marijuana or tobacco use	
Alcohol use	

3. Post testikuler

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

a. Obstruksi

Obstruksi dapat terjadi di sepanjang saluran reproduksi, mulai dari epididimis, vas deferens dan duktus ejakulatorius. Walaupun tidak mengganggu spermatogenesis, obstruksi menunjukkan gambaran analisis semen yang berbeda. Pada obstruksi duktus ejakulatorius menunjukkan semen dengan volume sedikit, bersifat asam dan negatif fruktosa. Pada obstruksi epididimis menunjukkan semen dengan volume normal, pH normal dan positif fruktosa. Selain dari anamnesis dan pemeriksaan fisik, diagnosis ditegakkan dengan transuretra ultrasonografi. Bila dari hasil transuretra ultrasonografi tidak ditemukan vesika seminalis, maka mungkin terjadi *congenital bilateral absence of vas deferens* (CBAVD). CBAVD merupakan kasus obstruksi yang paling sering terjadi dan menyerang 1-2% penderita infertil. CBAVD merupakan salah satu fenotip dari cystic fibrosis, yang disebabkan oleh mutasi gen *cystic fibrosis transmembrane regulator* (CFTR). (Quinzii, 2000)

b. Infertilitas imunologik

Sekitar 8-19% penderita infertil pria memiliki antibodi antisperma, sedangkan pada penderita infertil wanita didapatkan sekitar 1 – 21% yang memiliki antibodi antisperma. (Menge AC et al, 1989; Collins JA, 1993) Faktor risiko pembentukan antibodi antisperma pada pria adalah vasektomi dan epididimitis. (Jarow JP and Sanzone JJ, 1992; Heidenreich A, 1994) Antibodi antisperma menyebabkan sel sperma beraglutinasi dan menurunkan motilitas sperma, sehingga turut menurunkan potensial fertilitas. (Clarke GN, 1985)

c. Gangguan ejakulasi

Ejakulasi terdiri deposisi semen ke uretra pars prostatika (emisi), penutupan leher kandung kemih dan kontraksi periuretra dan otot dasar panggul yang menyebabkan ekspulsi semen keluar dari uretra (ejakulasi). Gangguan ejakulasi dapat disebabkan oleh faktor neurologi, anatomi dan psikologi. Ejakulasi retrograd disebabkan oleh penutupan leher kandung kemih yang tidak sempurna, umumnya dialami oleh penderita diabetes. Anejakulasi dapat disebabkan oleh eksisi saraf simpatis pada diseksi kanker testis atau pada operasi pelvis, atau lesi di sistem saraf pusat. Beberapa obat juga dilaporkan dapat mengganggu ejakulasi, seperti alfa bloker, antidepresi, antipsikosis dan antihipertensi. (Brugh VM, 2004)

Faktor risiko

Beberapa faktor telah diketahui berisiko terhadap timbulnya infertilitas pria, yaitu

a. Usia

Penelitian telah membuktikan bahwa risiko infertilitas meningkat seiring dengan pertambahan usia.(Sabarre KA, 2013) Kehamilan yang terjadi sebelum usia 30 tahun pada perempuan dan usia 35 tahun pada laki-laki, memiliki peluang yang lebih tinggi untuk melahirkan bayi hidup. (Deyhoul N, 2017) Produksi testosteron mulai menurun sekitar usia 40 tahun, disertai dengan perubahan kualitas sperma baik konsentrasi, motilitas dan morfologi.

b. Obesitas

Penelitian telah menunjukkan bahwa infertilitas lebih umum di antara pria dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tinggi. Berat berlebih tidak hanya terkait dengan peningkatan risiko kronis, tetapi juga meningkatkan masalah reproduksi. Jensen telah membuktikan bahwa berat badan berlebih dapat menurunkan konsentrasi sperma dibandingkan pada pria dengan berat badan normal. (Jensen TK, 2004; Thomsen L, 2014) Demikian pula insidens oligozoospermia dan azoospermia yang lebih banyak terjadi pada pria dengan berat badan berlebih ataupun kurang. (Sharma A, 2015)

c. Alkohol

Penggunaan alkohol pada laki-laki dapat mempengaruhi spermatogenesis dan bahkan dapat menyebabkan impotensi. Konsumsi alkohol dikaitkan dengan gangguan pada parameter analisis sperma yang dapat reversibel sebagian bila konsumsi alkohol berhenti.(Vignera SL, 2013) Selain itu, seorang bapak yang mengonsumsi alkohol terbukti mempengaruhi pertumbuhan dan perilaku anaknya, walaupun mekanisme yang mendasari efek ini belum dapat dijelaskan. Reduksi mRNA *methyltransferase cytosine* yang diinduksi alkohol, mencerminkan perubahan genomik yang disebabkan oleh berkurangnya metilasi DNA, yang selanjutnya dapat menyebabkan ekspresi alel paternal yang *silent*.(Cone EJ, 1996)

d. Merokok

Benzo [a]pyrene (B[a]P) merupakan karsinogen ampuh dalam asap rokok. Reaksi senyawa ini dengan DNA dapat menghasilkan mutasi, sehingga mengakibatkan

infertilitas, baik bagi pria maupun wanita. (Zenzes MT, 1999) Perokok laki-laki telah terbukti mengalami penurunan jumlah sperma, gangguan motilitas sperma, peningkatan sperma dengan morfologi abnormal. Merokok ayah yang parah dapat meningkatkan risiko kanker pada anak di musim semi. (Ames BN, 1994) Menurut sebuah laporan, perokok berat memiliki 19% jumlah sperma lebih rendah daripada non-perokok. (Ramlau-Hansen CH, 2007) Telah diindikasikan bahwa paparan spermatozoa dari pria non-perokok ke plasma seminalis pria perokok, menghasilkan penurunan yang signifikan pada motilitas sperma dan reaksi akrosom. (Arabi M, Moshtaghi H, 2005) Waylen et al. membuktikan pada meta-analisis mengenai dampak merokok menurunkan keberhasilan kehamilan program ICSI pada wanita dengan pasangan yang perokok dan non-perokok (22% vs 38%). (Waylen AL, 2009) Akan tetapi, Rybar dkk. (Rybar R, 2009) gagal untuk membuktikannya korelasi antara merokok dengan kualitas sperma.

e. Telepon seluler (ponsel)

Pemaparan gelombang elektromagnetik dari penggunaan telepon seluler semakin meningkat dari hari ke hari. Radiasi yang diakibatkan dari paparan gelombang elektromagnetik ini dapat merusak spermatogenesis dan DNA sperma serta merusak sel Leydig sehingga menurunkan biosintesis testosteron. Studi yang dilakukan oleh Gorpinchenko et al menunjukkan korelasi positif antara paparan radiasi ponsel dengan penurunan motilitas sperma dan fragmentasi DNA sperma. (Gorpinchenko I, 2014) Dilaporkan bahwa mekanisme yang mendasarinya adalah berupa hipertermia skrotum dan stres oksidatif. (Behari J dan Kesari KK, 2006) Penelitian lain juga membuktikan bahwa penggunaan ponsel lebih dari 4 jam sehari, menyebabkan penurunan 40% motilitas dan viabilitas sperma. (Hauser R, 1995)

Diagnosis

Evaluasi infertilitas pria dapat dilihat pada gambar 1. Sama dengan penyakit yang lain, maka evaluasi infertilitas pria pun dimulai dari anamnesis, dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik serta dilengkapi dengan pemeriksaan laboratorium.

1. Anamnesis

Anamnesis yang mengupas tuntas riwayat infertilitas dapat dilihat pada table 2. (Shefi dan Turek, 2006) Mulai dari riwayat penyakit, pengobatan atau pembedahan sebelumnya, terutama yang berhubungan dengan spermatogenesis seperti orkitis, obat-obat psikiatri, orkidopeksi, dilanjutkan dengan riwayat fertilitas (kehamilan sebelumnya, durasi infertilitas, evaluasi dan pengobatan yang didapat sebelumnya). Selain itu, riwayat seksual juga penting untuk ditanyakan seperti fungsi ereksi, frekuensi dan waktu melakukan hubungan seksual. Riwayat intervensi medis sebelumnya berkontribusi dalam penegakan diagnosis dari seperempat kasus infertilitas (Al-Haija, 2011). Kemudian perlu ditanyakan pula riwayat pekerjaan yang berisiko mengganggu spermatogenesis seperti yang berkaitan dengan paparan suhu tinggi, radiasi dan bahan beracun, dan riwayat keluarga yang mengalami infertilitas dan penyakit sistemik lainnya.

2. Pemeriksaan fisik

Selain anamnesis, pemeriksaan fisik merupakan langkah selanjutnya dalam mendiagnosis infertilitas pria, terdiri dari pemeriksaan fisik secara umum (status generalis) dan pemeriksaan genitalia (status andrologi). Pemeriksaan fisik secara umum seperti tinggi badan, berat badan, dan tekanan darah akan memberikan informasi tentang obesitas dan hipertensi. Selain itu, distribusi rambut di tubuh juga memberikan indikasi produksi androgen, sedangkan ada tidaknya ginekomasti perlu untuk mendeteksi gangguan prolaktin. (Al-Haija, 2011). Temuan hepatomegali pada pemeriksaan abdomen juga menimbulkan kecurigaan gangguan metabolisme hormon seks steroid (Wein *et al.*, 2012).

Pemeriksaan genitalia dimulai dari pemeriksaan isi skrotum sebagai bagian yang paling kritis dalam pemeriksaan ini. Volume, konsistensi, permukaan dan teraba tidaknya massa di testis, harus hati-hati dilakukan. (Shefi dan Turek, 2006) Testis dikatakan normal bila volumenya antara 15 – 25 ml, konsistensi kenyal, permukaan rata dan tidak teraba massa yang lain. Ukuran testis yang kecil berhubungan dengan gangguan spermatogenesis, sedangkan konsistensi testis yang keras menimbulkan kecurigaan ke arah keganasan. Palpasi epididimis perlu dilakukan untuk menentukan apakah terdapat indurasi, infeksi atau obstruksi, sedangkan palpasi korda spermatikus penting dilakukan untuk menyingkirkan varikokel yang merupakan kelainan paling sering ditemukan pada pria infertil. (Shefi dan Turek, 2006) Bila ada kecurigaan ke prostat, dapat

dilakukan pemeriksaan rektal, apakah terdapat infeksi ataupun kista yang dapat menyumbat duktus ejakulatorius (Wein *et al.*, 2012).

Tabel 4. Komponen riwayat infertilitas pria

Medical History	Fevers Systematic illness-diabetes, cancer, infection Genetic disease-cystic fibrosis, Klinefelter Syndrome
Surgical History	Orchidopexy, cryptorchidism Herniorraphy Trauma, torsion Pelvis, bladder or retroperitoneal surgery Transurethral resection for prostatism Pubertal onset
Fertility History	Previous pregnancy Duration of infertility Previous infertility treatment Female evaluation
Sexual History	Erections Timing and frequency Lubricants
Family History	Cryptorchidism Midline defects Hypospadias Exposure to diethylstilbestrol Other rare syndromes
Medication History	Nitrofurantoin Cimetidine Sulfasalazine Spironolactone Alpha blockers
Social History	Ethanol Smoking Cocaine Anabolic steroid
Occupational History	Exposure to ionizing radiation Chronic heat exposure Aniline dyes Pesticides Heavy metals

3. Pemeriksaan lab

Analisis semen memang tidak dapat digunakan menentukan status fertilitas seorang pria, akan tetapi bila hasilnya abnormal, maka merupakan indikasi adanya gangguan fertilitasnya. (WHO, 1999) Analisis semen dilakukan setelah abstinensia 3 hingga 5 hari, sebanyak 2 kali.

Pada analisis semen, terdapat 2 macam pemeriksaan yaitu :

1. Pemeriksaan makroskopik

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

2. Pemeriksaan Mikroskopik

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

a. Konsentrasi

Konsentrasi sperma yang dianggap normal adalah 15 juta/ml. Bila konsentrasi sperma < 15 juta/ml, disebut sebagai oligozoospermia. Selain oligozoospermia, terdapat kondisi ekstrim berupa tidak adanya sperma pada semen, yang disebut sebagai azoospermia. Jumlah sperma diperoleh dari konsentrasi sperma yang dikali dengan volume semen. (WHO, 2010)

b. Motilitas

Motilitas spermatozoa terbagi menjadi beberapa kriteria sebagai berikut:

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

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

(WHO, 2010)

c. Morfologi

Sperma dengan morfologi yang normal, dapat ditentukan dengan kriteria WHO atau *Kruger's strict*. Morfologi sperma termasuk normal bila sperma dengan morfologi yang normal terdapat dalam nilai 4%. Bila nilai morfologi sperma terdapat < 4%, disebut teratozoospermia. Klasifikasi morfologi sperma dapat dilihat pada table 5. (WHO, 2010; Wein et al, 2012)

Tabel 5. Klasifikasi Morfologi Sperma (Wein *et al.*, 2012)

	World Health Organization (WHO)	Kruger's Strict Criteria
Kisaran referensi nomal	≥ 4%	> 14%
Kepala		
Bentuk	Oval	Oval, pinggiran halus
Akrosom	40%-70% dari permukaan kepala	40%-70% dari permukaan kepala
Ukuran	Panjang 4-5, 5 mm, lebar 2, 5-3, 5 mm, P/l 1,5-1,72	Panjang 3-5mm Lebar 2-3 mm
Vakuola	<20% area kepala	≤ 1/4 area kepala
Bagian tengah		
Bentuk	Lurus regular, melengkung aksial	Kurus, lurus regular, melengkung aksial
Ukuran	<1/3 area kepala	Lebar < 1mm, panjang 1,5 x kepala
	<1/3 area kepala	<1/3 area kepala
Droplet sitoplasma		
Ekor		
Tampilan Lebar	Kurus , tidak melengkung	Bentuk sama, tidak melengkung, lebih kurus dari bagian tengahnya
Panjang	>45 mm	10 x kepala

d. Sel non sperma

Sel non sperma yang dimaksud adalah sel germinal yang immatur, sel epitel dan leukosit. Leukosit merupakan sel non sperma yang sering ditemukan di semen.

Menurut WHO bila leukosit ditemukan diatas 1×10^6 /ml, disebut dengan leukositospermia. (WHO, 2010)

Tabel 6. Parameter analisis semen

No.	Parameter Analisis Semen	WHO 2010
1.	Konsentrasi	15 juta/ml
2.	Motilitas	
	A. Progresif	32 %
	B. Non progresif	1 %
	C. Imotil	22 %
3.	Morfologi	4 %
4.	Jumlah/ejakulat	39 juta

Tata laksana

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

Terapi medikamentosa yang dilaksanakan secara spesifik, dilakukan berdasarkan gangguan yang menyebabkannya, yakni : (Hinting et al, 2001)

1. Gangguan seksual

- a. Pada disfungsi ereksi, dapat diberikan preparat PDE-5 inhibitor, baik sildenafil, tadalafil ataupun vardenafil
- b. Pada ejakulasi retrograd, dapat diberikan preparat seperti efedrin 25-50 mg qid, pseudoefedrin 60 mg qid atau imipramin 25 mg bid

2. Gangguan hormonal (Ramasamy et al, 2009)

- a. Pada hipogonadisme hipogonadotropin, dapat diberikan :
 - Human gonadotropin 1 x 250 mcg Ovidrel per minggu atau 2 x 500 U HCG per minggu selama 4-6 minggu (hingga 6 bulan), dikombinasi dengan 75-150 U hMG/FSH (Gonal F), 2-3 kali per minggu.
 - GnRH 25-50 ng per kg BB bw setiap 90-120 menit

- b. Pada hiperprolaktinemi, dapat diberikan preparat cabergolin 0.125 – 1 mg dua kali per minggu atau bromokriptin 2.5 – 10 mg setiap minggu
- c. Pada T/E < 10, dapat diberikan anaztrazol 1 mg/hari atau letrozol 2.5 mg per hari
- d. Pada CAH (TART), dapat diberikan deksametason 0.25 – 0.75 mg per hari atau hidrokortison 6-15 mg/m² per hari

3. Infeksi. Pada kasus infeksi, antibiotik diberikan sesuai dengan mikroorganisme penyebabnya, seperti yang tertera pada tabel di bawah ini. (Tabel 7) (Jung JH et al, 2016)

Tabel 7. Daftar antibiotik

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

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

(Cui D, 2015; Lackner et al, 2006)

Terapi empiris dilaksanakan dengan pendekatan melalui :

1. Stimulasi spermatogenesis

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

Pemberian FSH pada kasus NOA dengan maturation arrest dilakukan Efesoy dengan hasil berupa 18% responden mengalami perolehan sperma dari ejakulat dan 18% responden dari TESE. (Efesoy et al, 2009) Selain itu, penelitian oleh Aydos yang membandingkan responden yang diberikan FSH, didapatkan hasil berupa peningkatan jumlah responden yang mengalami perolehan sperma dari TESE pada kelompok yang diberikan FSH (45%) dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan FSH (37%). (Aydos et al, 2003)

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

Pemberian SERM dilakukan seperti pada tabel di bawah ini. (Tabel 8) Hussein et al melakukan penelitian multisenter dengan memberikan CC 50 mg pada kasus NOA dan diperoleh sperma pada ejakulasi pada 64% responden dengan konsentrasi yang bervariasi dari 1 hingga 16 juta/ml. (Hussein, 2012)

Tabel 8. Pemberian SERM

Jenis SERM	Dosis
CC	25 mg per hari, selama 25 hari
	50 mg per hari
	100 mg per hari, selama 10 hari, setiap bulan
Tamoksifen	10 mg 2 kali per hari, selama 25 hari, setiap bulan
	12.5 mg per hari, kemudian dinaikkan hingga 25 mg per hari

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

1. Peningkatan fungsi epididimis

Untuk meningkatkan fungsi epididimis, dapat diberikan androgen lemah yang bertujuan untuk meningkatkan bioaktivitas androgen di epididimis dan di kelenjar asesorius lainnya. (E Koukkou, 2012)

2. Stimulasi metabolisme sperma

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

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

3. Reduksi stres oksidatif

Untuk menurunkan stres oksidatif, diberikan dengan berbagai antioksidan seperti yang tertera pada tabel. (Tabel 9)

Tabel 9. Daftar antioksidan

Jenis antioksidan	Dosis
Vitamin C	1 g per hari
Vitamin E	600 mg per hari
Vitamin C + E	1 g per hari
Glutathion	600 mg per hari IM
Carnitin	4 g per hari
Coenzym Q 10	200 mg per hari
Lycopene	2 g 2 kali per hari
N-acetyl-cysteine	600 mg per hari
Pentoksifilin	1200 mg per hari

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

1. Varikokelektomi

Pada varikokelektomi, terdapat beberapa teknik yang dapat digunakan yakni :

- Teknik Palomo berupa ligase tinggi vena spermatis interna di supra inguinal atau abdomen, melalui operasi terbuka atau bedah laparoskopi
- Teknik Ivanisevich yang dilakukan di trans inguinal dengan membuka kanalis
- Teknik Marmar yang dilakukan di bawah funikulus dan cincin eksterna

Selain varikokelektomi, perbaikan varikokel dapat juga dilakukan dengan embolisasi yaitu dengan memasukkan agen sklerosing ke dalam vena spermatis interna. (Johnson D and Sandlow J, 2017; Halpern J, 2016)

2. Sperm retrieval dari epididimis

a. *Microsurgical epididymal sperm aspiration* (MESA)

Metode MESA diindikasikan pada kasus yang tidak dapat dilakukan vasektomi, pada agenesis vas deferens dan obstruksi epididimis. Teknik MESA diawali dengan pembukaan skrotum hingga dapat dilihat kaput epididimis, dilanjutkan dengan identifikasi, lalu aspirasi tubulus, kemudian diakhiri dengan penjahitan tubulus. Kerugian dari metoda ini adalah biaya operasi yang tinggi, waktu operasi yang lama dan penggunaan mikroskop intra operatif. (Vieira M and Glina S, 2009; Vieira M and Neves PA, 2002)

b. *Percutaneous epididymal sperm aspiration* (PESA)

Dengan indikasi yang sama dengan MESA, maka perbedaan PESA terletak pada tekniknya yakni berupa penggunaan jarum ukuran kecil (26G) yang disambung ke jarum suntik 1 ml/tuberkulin kemudian dimasukkan melalui kulit skrotum ke epididimis. Cairan yang diperoleh dari epididimis lalu dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi medium penghantar, untuk kemudian diperiksa di bawah

mikroskop. Bila perolehan sperma gagal melalui metoda PESA, maka dilanjutkan dengan pengambilan sperma dari testis. (Vieira M and Glina S, 2009)

3. *Sperm retrieval* dari testis

a. *Testicular Sperm Aspiration* (TESA)

Metode TESA/TESE diindikasikan pada kasus yang tidak dapat diperoleh sperma dari epididimis (MESA/PESA). Metoda TESA dilakukan dengan menyisipkan jarum (18 atau 22G) melalui kulit skrotum ke dalam testis bagian kutub superior, lalu ke arah medium dan bawah. Cairan yang diperoleh dimasukkan ke dalam tabung yang telah berisi medium penghantar, untuk kemudian diperiksa di bawah mikroskop. Bila perolehan sperma gagal melalui metoda TESA, maka dilanjutkan dengan TESE. (Vieira M and Glina S, 2009)

b. *Testicular Sperm Extraction* (TESE)

Metoda TESE dilakukan dengan melakukan sayatan pada kulit skrotum anterior, dartos dan tunika vaginalis. Kemudian retraktor kecil ditempatkan untuk meningkatkan pemaparan terhadap tunika albuginea, dilanjutkan dengan melakukan irisan pada tunika albuginea dan mengekstraksi testis berupa fragmen-fragmen kecil (5 x 5 mm). Spesimen testis dapat segera diperiksa di bawah mikroskop untuk penggunaan di *Intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) atau dikirim ke laboratorium andrologi untuk penilaian Johnson. (Vieira M and Glina S, 2009)

Terapi reproduksi berbantu yang dilaksanakan secara spesifik, dilakukan berdasarkan gangguan yang menyebabkannya, yakni :

1. Inseminasi intra uteri (IIU)

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

a. *Swim up*

Metode ini mengandalkan kemampuan pergerakan aktif sperma dari semen ke medium preparasi di atasnya, kemudian dilakukan inkubasi selama 60 menit. Keuntungan dari metode ini yakni menghasilkan sperma dengan prosentasi motilitas dan morfologi normal yang lebih tinggi.

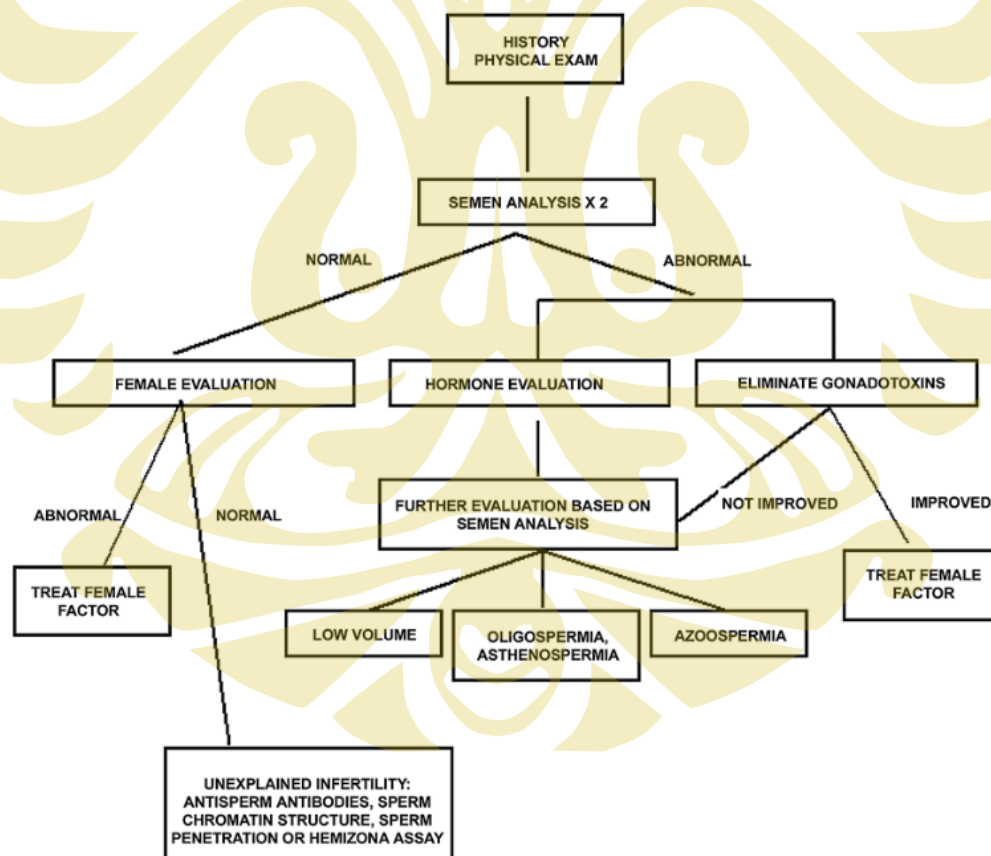
b. *Density gradient centrifugation*

Metode ini menggunakan medium dengan dua gradien yang berbeda. Selama prosedur berlangsung, sperma dengan motilitas yang lebih tinggi akan bergerak secara aktif melewati perbedaan gradien dan akan membentuk sedimentasi pada dasar tabung, sedangkan sperma dengan motilitas yang kurang baik dan imotil akan tertahan pada lapisan dengan perbedaan gradient tersebut. (Mehta A dan Sigman M, 2014)

2. *In vitro fertilization (IVF) - Intra cytoplasmic sperm injection (ICSI).*

IVF-ICSI merupakan bagian dari teknik reproduksi berbantu (TRB) yang menyuntikkan sperma pasca preparasi ke dalam oosit, setelah sebelumnya dilakukan denudasi folikel pasca stimulasi ovarium. Preparasi sperma pada IVF-ICSI bersifat lebih kompleks dibandingkan pada IIU, berupa gabungan antara metoda DGC yang dilanjutkan dengan metoda SU. Oleh karena lebih banyak tahap yang dilalui, maka jumlah sperma motil yang dihasilkan pada preparasi sperma ini lebih sedikit dibandingkan pada IIU, akan tetapi kecepatannya lebih tinggi dan morfologi normalnya lebih banyak, serta cukup jumlah untuk disuntikkan ke dalam oosit yang diperoleh. Namun bila kualitas sperma sebelum preparasi tidak memungkinkan untuk diproses dengan kompleks, contoh pada kasus oligozoospermia yang ekstrim atau sperma hasil PESA/MESA/TESE yang sangat sedikit, maka metode preparasi dipilih yang sederhana dengan *simple washing* saja.

Dari keseluruhan tatalaksana infertilitas pada laki-laki di atas, untuk memudahkan evaluasi diagnostik dapat dengan menilik skema berikut : (Gambar 1)



Gambar 1. Algoritme evaluasi diagnosis infertilitas pria. (Turek PJ, 2005)

Rujukan :

Al-Haija RWM. Main causes of infertility among men treated at Razan centers in West bank : Retrospective study. Thesis. An-Najah National University. Faculty of graduate studies. Palestine

Ames BN, Motchnik PA, Fraga CG (1994) An oxidant prevention of birth defects and cancer. In: Olshan AF, Mason DR (eds), male-mediated developmental toxicology, Plenum Press, New York, USA. pp. 243-259.

Arabi M, Moshtaghi H (2005) Influence of cigarette smoking on spermatozoa via seminal plasma *Andrologia* 37: 119-124.

Asmaa T Abd El-Latif, Ahmed R El Adawy, Manal F Moustafa, Hamida A Abd El Hafez. Relationship between using hormonal contraceptive device and secondary infertility. *Med J Cairo Univ.* 2013;81(1):191-209.

Aydos K, Unlu C, Demirel LC, Evirgen O, Tolunay O. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic retrieval. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;108(1):54-8.

Behari J, Kesari KK (2006) Effects of microwave radiations on reproductive system in male rats. *EmbryoTalk* 1: 81-85.

Belloli G, D'Agostino S, Pesce C, Fantuz E. Varicocele in childhood and adolescence and other testicular anomalies: an epidemiological study. *Pediatr Med Chir* 1993;15:159–62.

Brugh VM and Lipshultz LI. Male factor infertility evaluation and management. *Med Clin N Am.* 2004;88:367-385

Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada [published correction appears in *Hum Reprod.* 2013;28(4):1151]. *Hum Reprod.* 2012;27(3):738-746.

Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Rep.* 2013;(67):1-18.

Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility service use in the United States: data from the National Survey of Family Growth, 1982-2010. *Natl Health Stat Report.* 2014;(73):1-21.

Clarke GN, Elliott PJ, Smaila C. Detection of sperm antibodies in semen using the immunobead test: a survey of 813 consecutive patients. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1985;7:118–23.

Collins JA, Burrows EA, Yeo J, YoungLai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. *Hum Reprod* 1993;8:592–8.

Cone EJ, Kato K, Hills Grove M (1996) Cocaine excretion in the semen of drug users. *J Anal Toxicol* 20: 139-140.

Cui D, Han G, Shang Y, Liu C, Xia L, Li L, et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2015;444:29-36

Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. Infertility-related risk factors: A systematic review. *International Journal of woman's health and reproduction.* 2017;5(1):24-29

ESHRE 1996 Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility. The ESHRE Capri Workshop. *Human Reproduction* 11, 1176 – 1807.

F. Zegers-Hochschild, G.D. Adamson, J. de Mouzon, O. Ishihara, R. Mansour, K. Nygren, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril*, 92 (2009), pp. 1520-1524

Gorpinchenko I, Niki n O, Banyra O, Shulyak A (2014). The influence of direct mobile phone radiation on sperm quality. *Cent. European J Urol* 67: 65-71.

Gutmacher AF. Factors effecting normal expectancy of conception. *J Am Med Assoc.* 1956;161(9):855-860.

Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, De Kretser D (1995) Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertil Steril* 63: 631-636.

Halpern J, Mittal S, Pereira K, Bhatia S, Ramasamy S. Percutaneous embolization of varicocele: technique, indications, relative contraindications and complications. *Asian J Androl.* 2016;18:234-8

Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:69–76.

Hinting A and Lunardhi H. Better sperm selection for intracytoplasmic sperm injection with the side migration technique. *Andrologia.* 2001;33(6):343-346

Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multicenter study. *J Androl.* 2005;26(6):787–91

Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J Urol* 1992;148: 1805–7.

Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N, Andersen AG, Carlsen E, et al. (2004) Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 8: 863-870.

Johnson D and Sandlow J. Treatment of varicoceles : techniques and outcomes. *Fertility and sterility.* 2017;108(3):378-384

Jung Jh, Kim MH, Kim J, Baik SK, Koh SB, Par HJ, et al. Treatment of leukocytospermia in male infertility : A systematic review. *World J Mens Health.* 2016;34(3):165-172

Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* 1991;351:117–21.

Koukkou E, Billa E, Kapolla N, Pappa A, Venaki E, et al. An empiric treatment for idiopathic oligozoospermia revisited: a 20-year investigative saga. *Andrologia.* 2012;44:337–42.

Lackner J, Schatzl G, Horvath S, Kratzik C, Marberger M. (2006) Value of counting white blood cells (WBC) in semen samples to predict the presence of bacteria. *Eur Urol* 49:148–152.

Leissner J, Filipas D, Wolf HK, Fisch M. The undescended testis: considerations and impact on fertility. *BJU Int* 1999;83:885–91; quiz 891.

Lindsay TJ and Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *American family physician.* 2014

MacLeod JHR. The effect of hyperperexia on spermatozoa counts in men. *Endocrinology* 1941;28:780.

Malini SS, Kumar S and Sreenivasa G. Insights into coital frequency: Whether coital frequency has any impact on male sub fertility/infertility. *Austin journal of reproductive medicine & infertility.* 2017;4(1):1044

Mehta A, Sigman M. Identification and Preparation of Sperm for ART. *Urol Clin N Am* 2014;41:169–80.

Menge AC, Beitner O. Interrelationships among semen characteristics, antisperm antibodies, and cervical mucus penetration assays in infertile human couples. *Fertil Steril* 1989;51:486–92.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London, United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); February 2013:1-63. (Clinical guideline no. 156).

Oakley L, Doyle P, Maconochie N. Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. *Hum Reprod*. 2008;23(2):447-450.

Olmedo SB. Definition and causes of infertility. *Reproductive Biomedicine Online*. 2000;2(1):..

Palermo GD, Schlegel PN, Sills ES, Veeck LL, Zaninovic N, Menendez S, et al. Births after intracytoplasmic injection of sperm obtained by testicular extraction from men with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:588–90.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(2):302-307.

Pryor JL, Howards SS. Varicocele. *Urol Clin North Am* 1987;14:499–513.

Quinzii C, Castellani C. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility. *J Endocrinol Invest* 2000;23:684–9.

Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *J Urol* 2009;182:1108-13

Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, To G, et al. (2007) Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross sectional analysis. *Hum Reprod* 22: 188-196.

Rybar R, Markova P, Veznik Z, Faldikova L, Kunetkova M, et al. (2009) Sperm chromatin integrity in young men with no experiences of infertility and men from idiopathic infertility couples. *Andrologia* 41: 141-149.

Sabarre KA, Khan Z, Whitten AN, Remes O, Phillips KP. A qualitative study of Ottawa university students' awareness, knowledge and perceptions of infertility, infertility risk factors and assisted reproductive technologies (ART). *Reprod Health J*. 2013;10(41):1-10. doi:10.1186/1742-4755-10-41

Sandro La Vignera, Rosita A Condorelli, Giancarlo Balercia, Enzo Vicari, and Aldo E Calogero (2013) Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of literature. *Asian J Androl* 15: 221-225.

Saypol DC, Howards SS, Turner TT, Miller ED Jr. Influence of surgically induced varicocele on testicular blood flow, temperature, and histology in adult rats and dogs. *J Clin Invest* 1981;68:39–45.

Seminara SB, Oliveira LM, Beranova M, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Endocrinol Invest* 2000;23:560–5.

Sharma A, Ansari AS, Lohiya NK (2015) Impact of Body Mass Index (BMI) on sperm functional parameters and serum hormonal profile of infertile males. *International Journal of Health Sciences and Research* 5: 315-323.

Shai Shefi and Paul J Turek. Definition and current evaluation of subfertile men. *International Braz J Urol*. 2006;32(4): 385-397

Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M (2014) The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl* 16: 749-754.

Turek PJ. Male infertility. In : Tanagho EA and McAninch JW. Smith's General Urology. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. p. 684

Therman ESM. Human chromosomes: structure behavior and effects. 3rd edition. New York: Springer-Verlag; 1993.

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811-816.

Tiepolo L, Zuffardi O. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. *Hum Genet* 1976;34: 119–24.

Turek PJ. Practical approach to the diagnosis and management of male infertility. *Nature Clin Pract Urol*. 2005; 2: 1-13

Vieira M and Glina S. Sperm retrieval techniques in azoospermic patients: PESA, MESA, TESA, TESE and Microtese. *Einstein*. 2009;7(4):532-4

Vieira M and Neves PA. Técnicas de recuperação de espermatozoides. In: Netto Jr. NR, Neves PA. Infertilidade masculina. São Paulo: Atheneu; 2002. p 211-7

Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL (2009) Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: A meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15: 31-44.

WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction, Fourth edition. Cambridge, Cambridge University Press. 1999; pp. 23-25.

World Health Organization. WHO Manual for the Standardised Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.

World Health Organization 1992. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertility and Sterility* 57, 1289–1293

Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE (1999) Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide DNA adducts in embryos from smoking couples: Evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Human Reprod* 5: 125-131.