
 <p>TERAKREDITASI PARIPURNA</p>	<p><b>PANDUAN PRAKTIK KLINIS (PPK) KSM BEDAH (UROLOGI) RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU</b></p>	<p>Pekanbaru, April 2024 Ditetapkan,</p> <p><b>DIREKTUR RSUD ARIFIN ACHMAD PROVINSI RIAU</b></p> <p> <b>drg. Wan Fajriatul Mamnunah, Sp.KG</b> NIP. 19780618 200903 2 001</p>
<p><b>NON-OBSTRUKTIVE AZOOSPERMIA</b></p>		
<p>1. Pengertian (Definisi)</p>	<p>Azoospermia adalah kondisi dimana tidak ditemukannya spermatozoa saat dilakukan pemeriksaan analisa cairan ejakulat di laboratorium.</p> <p>Secara umum azoospermia dibagi dua, yaitu :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obstructive Azoospermia (OA) merupakan tidak ditemukannya spermatozoa karena adanya sumbatan pada saluran reproduksi pria mulai dari retestis hingga dukktuk ejakulatorius.</li><li>• Non-Obstruktive Azoospermia (NOA) merupakan tidak ditemukannya spermatozoa karena gangguan spermatogenesis akibat hipogonadisme dan tidak ditemukannya terjadi sumbatan atau obstruksi di saluran reproduksi.</li></ul>	
<p>2. Anamnesis</p>	<p>Keluhan belum memiliki keturunan (infertilitas) memerlukan evaluasi holistik. Beberapa hal yang perlu diketahui melalui anamnesis, adalah</p> <ol style="list-style-type: none"><li>a. Riwayat pernikahan : pernah memiliki anak atau tidak, durasi pernikahan yang belum dikaruniai anak.</li><li>b. Riwayat pubarche dan perkembangan seks sekunder, seperti mimpi basah, pertumbuhan bulu rambut, ketertarikan dengan lawan jenis, ereksi pagi, dan perubahan suara.</li><li>c. Gangguan ereksi: panjang penis saat ereksi (normal 12,95-13,97 cm), penilaian derajat keparahan disfungsi ereksi berdasarkan <i>Skor International Index of Erectile Function (IIEF-5)</i>. Gangguan ereksi organik dapat disertai dengan penurunan libido yang merupakan indiksal hipogonadisme.</li><li>d. Gangguan ejakulasi : volume ejakulat sedikit &lt; 1,5 cc atau tidak sama sekali</li><li>e. Pekerjaan: riwayat pekerjaan berisiko, seperti paparan radiasi pada bidang radiologi.</li><li>f. Riwayat penyakit dahulu: riwayat anosmia pada sindrom Kallman, riwayat orkitis, penggunaan obat-obatan gonadotoksik (kemoterapi dan steroid), dan trauma pada area genital atau tulang belakang.</li></ol>	

- g. Riwayat menggunakan terapi hormon testosterone atau anti androgen sebelumnya
- h. Riwayat meroko dan konsumsi alkohol
- i. Riwayat infertilitas pada keluarga

Tabel 3. Skor IIEF-5

NO	SELAMA ENAM BULAN TERAKHIR	SKOR				
		1	2	3	4	5
1	Bagaimana Anda menilai kepercayaan diri Anda bahwa Anda bisa mendapatkan dan mempertahankan ereksi?	Sangat rendah	Rendah	Sedang	Tinggi	Sangat tinggi
2	Ketika Anda mendapatkan ereksi setelah mendapatkan rangsangan seksual, seberapa sering ereksi Anda cukup berat untuk memuaskan (memuaskan) pasangan Anda?	Hampir tidak pernah/tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu)	Kadang-kadang (sekitar separuh waktu)	Sebagian besar waktu (lebih dari separuh waktu)	Hampir selalu/selalu
3	Seberapa memuaskan seksual, seberapa sering Anda dapat mempertahankan ereksi Anda setelah Anda memuaskan (memuaskan) pasangan Anda?	Hampir tidak pernah/tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu)	Kadang-kadang (sekitar separuh waktu)	Sebagian besar waktu (lebih dari separuh waktu)	Hampir selalu/selalu
4	Selama hubungan seksual, seberapa mudah Anda mempertahankan ereksi untuk menyelesaikan hubungan seksual?	Sangat sulit sekali	Sangat sulit	Sulit	Sedikit sulit	Tidak sulit
5	Ketika Anda mencoba hubungan seksual, seberapa sering itu memuaskan untuk Anda?	Hampir tidak pernah/tidak pernah	Beberapa kali (kurang dari separuh waktu)	Kadang-kadang (sekitar separuh waktu)	Sebagian besar waktu (lebih dari separuh waktu)	Hampir selalu/selalu

3. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan umum status generalis

- Pengukuran berat badan, tinggi badan, lingkar pinggang, arm span. Pada gangguan perkembangan seksual sekunder prapubertas dapat terjadi perawakan enuchoidal ditandai dengan abnormalitas rasio segmen tubuh atas : bawah < 0,88 dan didapatkan predominansi arm span terhadap tinggi badan ( rasio arm span : tinggi badan > 1).
- Pemeriksaan bentuk telapak tangan, misalnya ada temuan jari lentik
- Perkembangan seksual sekunder yang meliputi evaluasi rambut wajah, ketiak dan pubis, dan lokasi lain yang dipengaruhi oleh androgen, tinggi rendahnya nada suara, ginekomastia, massa oto, dan persentase lemak tubuh.

Pemeriksaan area genital

- Pemeriksaan testis meliputi pemeriksaan volume testis dengan orkidometer (normal ≥15 ml) dan konsistensi testis
- Pemeriksaan ukuran penis dalam keadaan flaccid dan ereksi, ada atau tidaknya tanda verikokel dan UDT (*undescended testis*), adanya hipospadia/epipasdia dan chordae.
- Pemeriksaan pada vas deferens dan epididimis
- Pemeriksaan colok dubur : vesikula seminalis yang teraba pada saat colok dubur menandakan adanya obstruksi duktus ejakulatorius.

Penentuan *tanner stage*

4. Kriteria Diagnosis

Dalam evaluasi pasien dengan azoospermia, penting membedakan apakah pasien OA atau NOA. Hal tersebut dapat dibantu dengan

	<p>anamnesis, pemeriksaan fisik, dan beberapa pemeriksaan penunjang.</p> <p>NOA dapat didiagnosis bila:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ditemukan azoospermia pada analisis semen pada minimal 2x pemeriksaan dengan rentang 2-3 bulan.</li> <li>2. Tidak terdapat obstruksi saluran genitalia laki-laki, baik obstruksi di level intratestikular, epididimis, vas deferens, duktus ejakulatorius, maupun obstruksi fungsional di duktus seminalis distal</li> </ol> <p>Kriteria diagnosis NOA tipe hipogonadisme primer (kegagalan testis)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Azoospermia pada analisis semen</li> <li>2. FSH tinggi, LH tinggi, testosteron rendah. Kadar FSH lebih dari 2 kali batas atas normal meningkatkan presisi diagnosis</li> </ol> <p>Kriteria diagnosis NOA tipe hipogonadisme sekunder:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Azoospermia pada analisis semen</li> <li>2. FSH rendah atau normal rendah, LH rendah atau normal rendah, testosteron rendah.</li> </ol> <p>Kadar testosteron &lt; 230 ng/dl : hipogonadisme terkonfirmasi</p> <p>Kadar testosteron 230-350 ng/dl : hipogonadisme borderline (diagnosis hipogonadisme ditegakan bila ada gejala khas)</p> <p>Kadar testosteron &gt; 350 ng/dl : menyingkirkan diagnosis hipogonadisme</p>
5. Diagnosis Kerja	Non Obstruktive Azoospermia
6. Diagnosis Banding	<p>Diagnosis banding untuk pasien dengan NOA berdasarkan temuan azoospermia, yaitu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. NOA tipe hipogonadisme primer: UDT (<i>undescended testis</i>), sindrom Klinefelter, torsio testis, mikrodelsi kromosom Y, kriptorkidism, pasca infeksi orkitis mumps, paparan terhadap gonadotoksin (radioterapi/kemoterapi), trauma testis, dan idiopatik.</li> <li>2. NOA tipe hipogonadisme sekunder: kongenital (sindrom Kallman, Prader-Willi), ditemukan (tumor hipofisis, penggunaan steroid jangka panjang), radiasi, penggunaan opioid kronik dan tumor serebri</li> <li>3. Obstructive Azoospermia: pasca operasi (vasektomi, repair hernia, prostatektomi, operasi skrotum), <i>congenital bilateral absence of the vas deferens</i> (CBAVD), obstruksi duktus ejakulatorius, iatrogenik (instrumenrasi endoskopi)</li> </ol>
7. Pemeriksaan	1. Pemeriksaan analisis semen

<p>Penunjang</p>	<p>Dilakukan minimal 2 kali dengan interval 2-3 bulan untuk menyingkirkan azoospermia sementara akibat toksin, lingkungan, infeksi, maupun iatrogenik. Semen didapat dengan masturbasi setelah abstinensia ejakulasi 2-7 hari dan diperiksa dalam 1 jam setelah pengumpulan sampel semen. Bila analisis semen menunjukkan hasil yang tidak normal, maka dilakukan pemeriksaan selanjutnya.</p> <p>2. Pemeriksaan profil hormon</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pemeriksaan hormon dasar : pemeriksaan hormon yang rutin dilakukan adalah testosteron total plasma, Follicle-Stimulating Hormone (FSH) dan Luteinising Hormone (LH) secara simultan pada pagi hari pukul 7-10 WIB. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bila secara klinis curiga ke hipogonadisme tinggi, namun kadar hormon testosteron total normal, maka dilanjutkan pemeriksaan testosteron bebas direk atau indirek/calculated.</li> <li>- Bila kadar testostosterone bebas direk atau indirek dibawah normal, maka dapat memenuhi diagnosis hipogonadisme</li> </ul> </li> <li>• Pemeriksaan hormon lanjutan : dilakukan untuk mengetahui etiologi hipogonadotropik hipogonadisme dan mengevaluasi komplikasi hipogonadisme. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bila didapatkan hipogonadotropik hipogonadisme pada pemeriksaan hormon rutin, dilakukan pemeriksaan lanjutan hormon hipofisis anterior yaitu prolaktin, TSH, atau ACTH, yang diperiksa sesuai indikasi klinis</li> <li>- Pemeriksaan panel metabolik seperti glukosa, HbA1C, dan profil lipid untuk mengevaluasi sindrom metabolik pada hipogonadisme</li> <li>- Pada pasien obesitas /overweight, dapat dipertimbangkan pemeriksaan estradiol</li> </ul> </li> </ul> <p>3. Pencitraan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• USG testis : umumnya &gt; 90% kasus azoospermia dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan klinis dan penunjang</li> <li>• MRI Pituitari : dapat dilakukan pada hipogonadisme sekunder</li> <li>• Pemeriksaan BMD untuk menilai komplikasi osteoporosis sesuai indikasi</li> </ul> <p>4. Pemeriksaan genetik</p> <p>Analisis DNA dan analisis kromosom dapat disarankan sesuai</p>
------------------	---

	<p>dengan indikasi pada kasus NOA yang dicurigai mengalami abnormalitas kromosom maupun kerusakan DNA</p> <p>5. Pemeriksaan histopatologi</p> <p>Biopsis testis, dilakukan untuk guidance tindakan sperm retrieval atau bila tpe azoospermia tidak dapat dibedakan melalui klinis dan penunjang non-invasif (analisis semen dan hormon)</p> <p>6. Analisis sperma dalam urin bila volume cairan sampel tidak adekuat (&lt;1,5 cc) karena kecurigaan retrograde ejaculation</p> <p>7. Pemeriksaan lain-lain misal kampimetri</p>
8. Terapi	<p>Terapi NOA dapat mencakup</p> <p>1. Terapi farmakologis</p> <p>Hipogonadisme Primer</p> <p>Bila ditemukan kondisi hipogonadisme primer dan diperlukan tindakan sperm retrieval, maka dapat diberikan terapi medikamentosa praspermi retrieval. Beberapa pilihan terapi medikamentosa antara lain:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapi hormonal : Beta-HCG (dosis dapat dimulai dengan 250 IU 2 kali / minggu dan dapat ditingkatkan hingga 2000 IU 2 kali/minggu), FSH (dosis 75-150 iu 3 kali/minggu) atau gonadotropin pulsatil (dosis 1000-2000 IU 3 kali/minggu)</li> <li>• SERM (<i>Selektive estrogen receptor modulators</i>) seperti Clomiphene citrate 25-50 mg per oral 1 kali/hari atau inhibitor aromatase (anastrozole 1mg per oral atau letrozole 2,5 mg per oral)</li> </ul> <p>Bila ditemukan gejala hipogonadisme namun pasien tidak menginginkan keturunan, maka dapat dilakukan terapi sulih hormon testosteron dengan sediaan dan dosis sebagai berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parenteral <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosterone cypionate 200 mg atau testosterone enanthate 250 mg atau testosterone ester mixture 250 mg tiap 2-3 minggu (intermediate acting)</li> <li>- Testosterone undecanoate 750 mg tiap 10 minggu (long acting)</li> </ul> </li> <li>• Transdermal <ul style="list-style-type: none"> <li>- Testosteron gel 1-2% 50-100 mg / hari</li> <li>- Testosteron patch 50-100 mg/hari</li> </ul> </li> </ul> <p>Kontraindikasi terapi hormonal adalah bila terdapat komorbiditas kanker prostat, kanker payudara, atau prolaktinoma yang belum terapi. Pada pemberian terapi perlu pemeriksaan berkala payudara dan prostat. Selain itu, perlu diperiksa kada PSA sebelum terapi</p>

dan berkala selama terapi. Efek samping lain seperti sleep apnea, polisitemia, hiperviskositas, merupakan kontraindikasi relatif terapi testosteron

#### Hipogonadisme sekunder

Bila pasien ingin mempertahankan fungsi fertilitas (merencanakan kehamilan), maka dapat diterapi dengan

- Injeksi HCG dosis 250 IU 2 kali/minggu dan ditingkatkan hingga 2.000 IU 2 kali/minggu . pemberian HCG jika terbukti fungsi spermatogenesis testis masih baik
- FSH dengan dosis 75-150 IU 3 kali/minggu. Pemberisan FSH jika ditemukan kegagalan stimulasi spermatogenesis dalam pemeriksaan analisis semen 3- 6 bulan.

Bila didapatkan peningkatan kadar testosteron dan respon spermatogenesis yang baik, maka pasien dipersiapkan untuk fertilisasi alamiah atau kriopreservasi sperma.

Bila ditemukan klinis hipogonadisme dan pasien tidak menginginkan keturunan maka tetap diperlukan terapi sulih testosteron

Bila pasien menggunakan sterodi jangka panjang, maka diedukasi untuk pemberhentian obat steroid/androgen eksogen serta evaluasi testis dengan profil hormon setelah 3 bulan penghentian terapi testosteron. Dan dilanjutkan pemeriksaan analisis semen tiap 3 bulan. Bila ditemukan kelainan sperma maka terapi dengan hcg atau tanpa FSH.

Bila penyebab karena prolaktinoma, dapat diberikan agonis dopamin (contoh bromokriptin 1,25-2,5 mg per oral 2-3 kali/ hari atau cabergoline 0,25 – 0,5 mg 2-3 kali/minggu. Pertimbangkan dengan pembedahan

#### 2. Pembedahan varikokel

Pada NOA dengan varikokel bilateral minimal grade 2, dapat dilakukan pembedahan varikokel, terutama dengan teknik pembedahan mikro, dapat meningkatkan kesuksesan *sperm retrieval*

3. Ekstraksi sperma (*sperm retrieval*) dengan menggunakan metode TESE atau mikro TESE dapat dilakukan. Tindakan ini dapat dilakukan pada NOA tipe hipogonadotropik hipogonadisme maupun hipergonadotropik hipogonadisme. Sperma berhasil diekstraksi selanjutnya dapat dimanfaatkan untuk terapi *Assisted Reproductive Technology* (ART). Pada kondisi mikrolelesi gen AZFb praoperatif *sperm retrieval* dapat dikerjakan dengan *informed consent* konseling genetik dan

	kemungkinan tidak ditemukan spermatozoa.
9. Edukasi (Hospital Health Promotion)	<p>Pasien dapat diberikan edukasi sebagai berikut:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hal yang perlu diedukasikan kepada pasien adalah 44% pasien dengan infertilitas adalah idiopatik dimana penyebabnya belum dapat dijelaskan. Oleh karena itu, belum ada terapi yang benar-benar dapat direkomendasikan untuk pasien yang mengalami hal tersebut</li> <li>• Apabila pasien memiliki penyebab yang dapat diterapi seperti varikokel atau hipogonadisme, perlu diperhatikan bahwa terapi tidak akan memberikan keberhasilan hingga 100%. Tingkat keberhasilan terapi ini juga semakin kecil pada kasus NOA dibandingkan OA oleh karena umumnya NOA terjadi karena adanya gangguan spermatogenesis</li> <li>• Pasien dengan mikrodelesi pada kromosom Y memiliki kemungkinan ditemukan sperma lebih kecil dan adanya kemungkinan kelainan ini diturunkan kepada anak laki-lakinya.</li> <li>• Edukasi apakah infertilitas tersebut memiliki potensi reversibel atau tidak</li> </ul>
10. Prognosis	Angka keberhasilan NOA untuk memiliki keturunan lebih rendah dibandingkan OA. Pasien NOA hanya 50% yang berhasil ditemukan spermatozoa, serta angka kehamilan sekitar 30-50%.
11. Kepustakaan	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. EAU guideline 2023</li> <li>2. Hypergonadotropic hypogonadism: management of infertility 2020</li> <li>3. WHO laboratory manual for the examination and precessing of human semen edisi 5</li> <li>4. AACE Hypogonadism task force 2002</li> </ol>