

Metode Pendeteksian Infertilitas Immunologik pada Pria

Zulfitri

Abstrak. Salah satu penyebab "Unexplained Infertility" diperkirakan karena faktor Immunologik, karena terjadi respon imun terhadap antigen sperma atau semen. Sehingga timbul antibodi terhadap antigen tersebut. Pada saluran reproduksi pria; testis, plasma semen dan sperma dianggap sebagai nonself antigen, hal ini disebut Autoimun. Bila terjadi kerusakan jaringan akibat trauma atau infeksi, maka akan terjadi proses extravakasi, maka tubuh segera membentuk antibodi terhadap sperma tersebut. Untuk mendeteksi keberadaan antibodi anti sperma tersebut, terdapat beberapa cara, antara lain; Uji aglutinasi sperma, Uji immobilisasi sperma, Uji sitotoksitas sperma, Uji penetrasi getah serviks, Uji coating anti bodi sperma dan Uji Elisa (enzyme linked immunosorbent assay). (*JKS 2006; 2:101-108*)

Kata kunci: Mendeteksi, Infertilitas, Immunologik, Pria

Abstract. One of the causes of "Unexplained Infertility" is presumably because of Immunologic factor, which is due to an immune response against antigens of sperm or cement. This responses will increase antibodies against these antigens on male reproductive tract such as testis, plasma, cement and sperm which are considered as a non-self antigen, this is called autoimmune. When the tissue damage occurs due to traumas or infections, the extravasation process will happen and the body will immediately produce antibodies to against the sperms. There are several ways that are used to detect the presence of anti-sperm antibodies: sperm agglutination test, sperm immobilization test, the sperm cytotoxicity test, cervical mucus penetration test, sperm antibodies coating test and ELISA test (enzyme-linked immunosorbent assay). (*JKS 2006; 2:101-108*)

Keywords: Detect, Infertility, Immunologic, Male

Pendahuluan

Ketika manusia dilahirkan, maka ia telah dibekali dengan suatu sistem yang dapat melindungi dirinya terhadap serangan kuman penyakit, dan jasad asing lainnya. Sistem ini terdiri atas berbagai macam sel dan molekul protein, sanggup membedakan antara self antigen dan nonself antigen. Sistem ini dikenal dengan sistem immunologis, dan secara garis besar dapat dibagi dalam dua bagian yang tidak dapat dipisahkan antara satu dengan yang lainnya, yaitu sistem imunitas selluler dan sistem imunitas humoral.¹

Sistem imunitas humoral, mempunyai mekanisme eferen yang dibawakan oleh suatu molekul anti bodi yang beredar secara pasif disirkulasi darah, dan dapat berdifusi ke berbagai cairan tubuh, seperti cairan traktus reproduksi. Sedangkan sistem imunitas selluler mempunyai mekanisme

eferen yang dibawakan oleh sel-sel fagosit, seperti sel polimorfonuklear, sel makrofag dan lain-lain. Pada proses peradangan diluar sirkulasi darah maka sel-sel tersebut dengan gerakan amuboidnya dapat keluar ke daerah tempat terjadinya peradangan guna melawan benda-benda asing yang mengganggu tubuh.²

Dalam proses reproduksi, baik dalam tubuh pria ataupun wanita, maka sistem imunitas memegang peranan penting. Hal tersebut disebabkan karena banyak kuman penyakit dapat masuk melalui saluran reproduksi. Berbagai penyakit dengan mudah timbul bila daerah mukosa saluran ini tidak dibekali dengan sistem imunitas baik humoral maupun selluler. Tetapi dengan berfungsinya sistem ini, paling tidak dapat mengganggu proses reproduksi, sehingga timbul keadaan infertilitas, dimana pasangan suami isteri tersebut belum berhasil memperoleh keturunan.³

Zulfitri adalah dosen pada bagian Biologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala

Pada pasangan tersebut biasanya tidak ditemukan kelainan organik, sehingga mereka dikelompokkan kedalam kasus unexplained infertility. Salah satu penyebab yang diduga sebagai biangnya adalah faktor imunologis, yaitu adanya respon imun terhadap antigen sperma atau semen. Antibodi semacam ini dapat muncul, tidak saja pada wanita tetapi juga pada pria.^{4,5}

Tujuan penulisan ini adalah untuk menyampaikan bahwa aspek imunologik dapat juga menyebabkan infertilitas pada pria, sehingga diharapkan permasalahannya menjadi jelas, serta menjelaskan beberapa cara untuk pemeriksaan imunologis yang spesifik dan mudah sehingga bisa digunakan untuk menanggulangi infertilitas pria lebih lanjut.

Timbul Anti-Sperma dan Akibat Terhadap Proses Reproduksi

Munculnya antibodi terhadap antigen tubuhnya sendiri seperti anti-sperma dalam tubuh pria, termasuk keadaan autoimun. Dalam keadaan normal tubuh tidak dibenarkan untuk membentuk antibodi terhadap dirinya sendiri. Karena semua antigen tubuhnya sendiri termasuk self antigen, sehingga sudah dikenal oleh sistem imun tubuh.⁶ Tetapi keadaan pada saluran reproduksi pria agak berbeda, dimana testis, sperma dan plasma semen, justru oleh sistem imun tubuh dianggap sebagai non self antigen. Sehingga bila terjadi kerusakan jaringan, seperti akibat trauma atau infeksi sehingga terjadi proses eksirvasasi sperma, maka tubuh dengan segera akan membentuk antibodi terhadap sperma tersebut. Hal ini terjadi karena pada masa pubertas sistem imun sudah matang, serta adanya suatu barier yang dikenal sebagai sawar darah testis.⁷ Sehingga sistem imun pada tubuh pria normal tidak lagi mengenal testis dengan komponen-komponen sebagai self antigen. Namun demikian pembentukan antibodi tersebut seringkali dapat dipatahkan Oleh karena di dalam plasma semen terdapat berbagai macam zat yang bersifat immunosuppresif, seperti orosomueid.^{5,7}

Terdapatnya antigen didalam tubuh pria,

dapat membawa konsekuensi yang cukup berat, karena dapat menimbulkan infertilitas pada pasangan suami isteri. Seperti antibodi pada umumnya, maka anti sperma ini dapat bereaksi dengan anti gen yang sesuai, yaitu sperma itu sendiri. Oleh sebab itu untuk dapat berfungsi, maka antibodi tersebut harus berada di traktus reproduksi, yaitu di dalam semen.^{5,6}

Bila anti sperma bertemu dengan sperma motil, maka berbagai hal akan dapat terjadi, antara lain immobilisasi sperma, dan aglutinasi sperma sehingga tidak mampu lagi untuk melanjutkan perjalanannya dan melaksanakan fungsinya yang penting yaitu membuahi ovum. Fasangan ini walaupun mempunyai organ dan komponen reproduksi yang normal namun belum berhasil menghasilkan keturunan. Oleh sebab itu, dahulu keadaan ini dikategorikan kedalam unexplained infertility.⁷

Antigen TRAKTUS Reproduksi Pria

Semen merupakan campuran lengkap hasil produksi organ reproduksi. Shulman, telah melihat adanya dua sistem antigen antara satu dengan lainnya, tidak berhubungan dan telah membaginya kedalam dua katagori, yaitu antigen spermatozoa, testis dan epididimis⁸, dan antigen sekresi kelenjar tambahan, seperti vesika seminalis, prostat, bulbouretralis, cairan sekresi ini sebahagian besar merupakan plasma semen.⁵

Berbagai penelitian, terutama dengan menggunakan teknik imunoelktroforesis welektroforesis⁹, telah mempelajari susunan antigen plasma semen. Gambaran elektroforesis plasma semen dari beberapa pria memperlihatkan persamaan yang cukup tinggi, walaupun ada perbedaan keeil yang tidak berarti. Francavilla dkk¹⁰, mendeteksi antibodi pada Sperm surface dengan teknik immunoflouresensi Direct membandingkan dengan uji-uji lainnya, ternyata adatiya suatu antigen dt daianx plasmasemen dapat terdeteksi, antigen tersebut dinamakan Sperm Coating Antigen (SCA).

Dilihat dari asal usulnya, maka SCA dapat dibagi kepada dua tipe, yaitu: Sperm Intrinsic Antigen (enzim, protein struktur, glikoprotein, glikolipid dll), dan Sperm Coating Antigen yaitu antigen produksi jaringan lain, termasuk kelenjar tambahan iraktus reproduksi yang terdapat pada permukaan sperma, seperti skaferin yaitu antigen inti.¹⁰

Peneliti-peneliti lain menemukan bahwa SCA sebenarnya berasal dari vesica seminalis dan berfungsi sebagai protein pengikat zat besi, serta mempunyai sifat keantigenannya mirip dengan laktoferin atau prolaktin yang ada di dalam kelenjar mammae¹¹, dan antigen tersebut diberi nama Skaferin. Antigen ini ternyata sangat stabil dalam keadaan biasa dan hancur kalau dipanaskan dan tidak larut atau menghilang bila sperma dicuci berkali-kali.¹²

Penyuntikan spermatozoa atau homogenat testis, baik secara heterology homolog maupun autolog dapat membangkitkan antibodi terhadap sperma, yang dapat dibuktikan dengan berbagai pengujian, seperti aglutinasi, immobilisasi dan immunoflouresensi. Aglutinasi sperma baru muncul bila, telah terjadi reaksi antara antibodi multivalen dengan antigen pada permukaan sperma.¹²

Menurut Nashan dkk¹³, Epididimis telah terbukti sebagai suatu faktor penanda terjadinya autoimun terhadap spermatozoa. Ditandai dengan membengkaknya organ epididimis, lunak dan terasa nyeri. Hasil penelitian tersebut memperlihatkan sumber leukosit pada peristiwa epididimis yaitu munculnya makrofag (sel positif MHC kelas II), limfosit T dan sel-sel plasma berfungsi sebagai respon imun yang efektif terhadap infeksi *Escheerichia coli* pada interstitium epididimis.

Anti serum terhadap ejakulat sperma bereaksi kuat dengan ejakulat sperma tersebut, tetapi sama sekali tidak bereaksi dengan sperma epididimis. Demikian juga halnya bila anti serum terhadap plasma semen direaksikan dengan kedua macam sperma tadi.^{8,13}

Beberapa Cara Pemeriksaan-Imonologi Pada Infertilitas Pria

Adanya antibodi terhadap sperma telah diketahui dapat mengganggu proses fertilisasi, baik secara in-vivo maupun secara ki-vitro, oleh sebab itu dalam rangka penanganan masalah infertilitas, maka pemeriksaan ada tidaknya antibodi terhadap sperma merupakan tahapan yang cukup penting. Bila dalam pemeriksaan positif, dapat dipikirkan cara penanggulangannya, sehingga respon imua itu tidak akan mengganggu proses reproduksi.^{5,6}

Metode-metode pemeriksaan imunologi pada kasus infertilitas pria antara lain:

1. Uji Aglutinasi Sperma

Uji aglutinasi ini diperlukan untuk mengetahui ada tidaknya aglutinasi sperma, dengan demikian membuktikan ada tidaknya antibodi aglutinin terhadap sperma di dalam cairan tubuh yang diperiksa. Dalam uji ini dikenal beberapa tipe variasi yang dikembangkan oleh beberapa sarjana. Masing-masing tipe ini mempunyai keuntungan dan kerugian. Adapun berbagai macam uji aglutinasi yang dikenal cukup luas adalah sebagai berikut:¹⁴

a. Uji Aglutinasi kaca objek (menurut Franklin & Dukes)

Dalam uji ini digunakan kaca objek biasa dan terjadi aglutinasi sperma dapat dilihat dengan mempergunakan mikroskop cahaya. Dengan cara ini corak aglutinasi dapat pula diamati, seperti corak head-to-head aglutination, tail-to-tail aglutination, dan tail-to-head agglutination. Namun demikian, dengan cara ini kelas imunoglobulin tidak dapat ditentukan. Beberapa sarjana kurang menyukai cara ini karena sulit untuk membedakan mana aglutinasi spesifik dan mana aglutinasi nonspesifik, yaitu aglutinasi yang bukan disebabkan oleh antibodi. Dengan metode ini diperlukan sperma motil karena bila tidak reaksi aglutinasi tidak akan terjadi walaupun ada antibodi terhadap sperma tersebut.

b. Uji Aglutinasi tabung kapiler (Menurut Kibrick, Belding & Merrill).

Menggunakan metode ini diperlukan tabung kapiler yang diisi larutan gelatin yang jernih. Reaksi antara antigen dengan antibodinya terjadi di dalam tabung kapiler, sehingga bila terjadi aglutinasi akan nampak gumpalan keruh dalam suatu media yang jernih. Dengan metode ini tidak diperlukan sperma yang motil.

c. Uji Aglutinasi Micro tray (Menurut Friberg).

Metode ini tidak terlalu berbeda dengan metode yang pertama, metode ini hanya menggunakan mikro-tray dan bukan kaca objek biasa dan jenis mikroskop inversi, yaitu mikroskop dengan objek yang dapat dilihat dari bawah kaca objek Menurut Friberg¹⁴, cara ini lebih efisien dan efektif dalam mencari dan melihat aglutinasi. Metode ini tidak dapat mengetahui kelas imunoglobulinnya.

2. Uji Imobilisasi Sperma

Uji ini dipergunakan untuk mengetahui ada tidaknya imobilisasi sperma, dengan demikian membuktikan ada tidaknya antibodi imobilisasi terhadap sperma di dalam cairan tubuh yang diperiksa. Pada reaksi ini diperlukan sistem komplemen, sebab bila reaksi antara antigen dengan antibodi terjadi, maka sistem komplemen dapat segera diaktifkan. Pada akhir proses tersebut akan terjadi penghancuran membran sel, sehingga isi sel akan keluar dan menyebabkan sel sperma berhenti bergerak. Pengamatan terhadap sperma motil dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya. Metode ini ada dua macam dan satu sama lainnya sangat mirip.

3. Uji Sitiksisitas Sperma (Menurut Hammerlink & Rumke)

Uji ini dilakukan untuk mengetahui ada tidaknya reaksi sitotoksik pada sperma, dengan demikian membuktikan ada tidaknya antibodi penghancur sperma. Menggunakan metode ini membutuhkan sistem komplemen dan sperma motil. Berbeda dengan uji imobilisasi terdapat pada cara pengamatan terhadap sperma yang motil dan mati. Untuk mengetahui

apakah sperma mati atau tidak ke dalam campuran itu dimasukkan zat warna Eosin-nigrosin. Sperma yang mati akan lebih mudah diamati yaitu berwarna lebih gelap dibawah mikroskop cahaya.

4. Uji Penetrasi Getah Serviks.

Uji ini dipergunakan untuk mengetahui apakah sperma-sperma motil sanggup melakukan penetrasi, dan mampukah terus bergerak di dalam cairan getah serviks secara aktif dalam waktu tertentu. Menggunakan metode ini sekaligus secara tidak langsung membuktikan ada tidaknya antibodi terhadap sperma yang dapat menghambat penetrasi dan migrasi sperma motil tersebut.

5. Uji Sperm Coating Antibodies.

Uji ini bertujuan untuk mendeteksi ada tidaknya antibodi yang menempel pada permukaan sperma. Pemasalahannya adalah kita tidak mengetahui secara pasti apakah antibodi itu menempel dengan menggunakan Fab, jika demikian maka molekul imunoglobulin ini bersifat sebagai anti-sperma. Sedangkan bila menempel pada Fc, maka molekul imunologi mempunyai bagian Fab yang bebas untuk mengikat antigen yang sesuai, misalnya bakteri dll antigen, tersebut yang ditemukan menempel pada permukaan sperma, dinamakan "sperm coating imunoglobulin." Jenis metode pada pengujian ini ada berbagai macam yaitu:

a. Uji Imunofluorescens:

Metode ini bertujuan membuktikan ada tidaknya antibodi yang menempel pada permukaan sperma dengan menggunakan anti-imunoglobulin yang dikonjugasi dengan zat fluoresensi¹⁰, seperti Fluorescens Iso Thyocianate (FITC). Metode ini menggunakan mikroskop fluorescensi, dan dapat dilakukan baik secara direct maupun secara indirect.

b. Uji Imunoperoxidase.

Metode ini menggunakan anti-imunoglobulin yang dilabel dengan enzim peroxidase, dan dapat dilakukan baik secara direct maupun indirect. Menggunakan metode ini memakan waktu yang lama dan

biaya yang mahal.

c. Uji Mixed Anti-globulin Reaktor (MART Test)

Metode ini menggunakan sel-sel darah merah atau latex yang dilapisi antibody.^{10,12} Dalam campuran sel sperma dan sel-sel darah merah/ latex dimasukkan suatu anti imunoglobulin (anti-globulin). Bila pada sperma terdapat sperm coating antibodies, maka terjadilah reaksi aglutinasi campuran. Kejadian tersebut dapat diamati di bawah mikroskop cahaya, reaksi positif akan tampak bahwa sel sperma seolah-olah diserbuki sel darah merah atau latex. Metode ini menggunakan sperma motil agar reaksi tersebut dapat terjadi.

6. *Enzyme Linked Immunosorbent Assay (Elisa)*

Metode ini menggunakan kit (perangkat reagen), yang berguna untuk mendeteksi antibodi terhadap sperma yang ada di dalam plasma semen, secara proses enzimatik. Akan tetapi sayangnya kit yang dimaksud harganya begitu mahal. Metode-metode imunologis dapat dipakai untuk membuktikan ada tidaknya antibodi anti-sperma di dalam tubuh. Namun kebenaran akan peranan dan manfaat antibodi semacam ini sebagai satu-satunya penyebab infertilitas belum terbukti secara tuntas.¹¹ Hasil deteksi dengan menggunakan beberapa metode gabungan, justru sering menimbulkan hasil yang bertentangan.⁶ Mungkin hal ini dikarenakan tidak semua metode yang digunakan tersebut bersifat mendeteksi antibodi yang kita inginkan. Kenyataannya bahwa antibodi itu dapat menyebabkan hal yang berbeda-beda terhadap sperma. Sehingga timbul pertanyaan apakah benar aglutinasi atau immobilisasi sperma yang diobservasi secara in-vitro tersebut disebabkan oleh antibodi anti-sperma, apakah tidak ada faktor-faktor lain? Permasalahannya adalah sperma merupakan faktor yang sangat kompleks dan sangat sensitif.¹⁰ Memang dalam pengujian-pengujian tersebut selalu digunakan serum kontrol, tetapi kita harus selalu ingat bahwa dengan serum normalpun, sperma dapat

terjadi immobilisasi atau teraglutinasi.⁶ Penelitian dengan getah serviks, telah membuktikan bahwa keadaan semacam ini dapat disebabkan oleh getah serviks yang bersifat asam.¹⁴

Mungkin immobilisasi dan aglutinasi sperma agaknya bukan disebabkan oleh antibodi tersebut tetapi ada false positive. Untuk mencari kontrol saja sulit, apalagi untuk memperoleh sperma dengan kualitas dan kuantitas yang homogen betul dari suatu laboratorium, ini merupakan kesulitan tersendiri. Dengan demikian deteksi dengan menggunakan sperma tidak motil akan lebih mudah, yang penting cara deteksinya lebih sensitif, spesifik dan akurat.

Kemungkinan Penanggulangan

Metode yang agaknya memberikan harapan kepada kita dalam mengatasi masalah ini, adalah metode immunoflouresensi, immunoperoxidase dan metode terakhir yang saat ini banyak digunakan adalah MAR Test, baik secara direct maupun indirect.^{10,12} Ketiga metode tersebut dapat mendeteksi ada tidaknya antibodi anti-sperma dengan cara melihat apakah terjadi reaksi dengan anti imunoglobulin yang ditambahkan. Dengan metode ini tetap digunakan sperma, tetapi bukan untuk melihat pengaruh anti imunoglobulin yang ditambahkan. Yang kita amati adalah apakah permukaan sperma tersebut ada atau tidaknya anti-sperma yang menempel. Jadi ada tidaknya antibodi anti-sperma itu sangat ditentukan oleh reaksi zat anti yang kita miliki terhadap antibodi anti-sperma.¹²

Penggunaan metode ini tentunya tidak lepas dari kelemahan-kelemahan. Tetapi dengan cara ini kita hanya dapat mendeteksi adanya antibodi yang sudah bereaksi dengan sperma dan menempel pada permukaannya. Antibodi anti-sperma yang masih berada di dalam cairan reproduksi tidak dapat ditentukan dengan menggunakan metode ini. Jadi pada keadaan azoospermia cara ini sulit digunakan. Kita harus mempergunakan sperma orang lain yang bebas antibodi, kemudian dicampur dengan plasma semen

atau serum orang yang infertil itu. Bila positif, ada antibodi anti-sperma maka pada sperma yang normal akan nampak dilapisi antibodi penyalut sperma. Pada uji MART Test, hal ini dikenal dengan metode indirect. Dalam praktek seringkali mengalami kesulitan mencari donor dengan sperma semacam ini pada saat pemeriksaan akan dilakukan, misalnya karena donor yang sudah biasa kita gunakan tiba-tiba tidak ada ditempat.^{12,14}

Salah satu alternatif pemecahannya adalah dengan mempergunakan metode yang dapat mendeteksi dan mengukur antibodi anti-sperma di dalam plasma semen ataupun serum bahkan getah serviks sekalipun pada wanita. Metode yang dimaksud adalah metode enzimologik (Elisa). Metode ini benar-benar dapat mendeteksi atau sekaligus mengukur kadar antibodi tersebut, walaupun dalam konsentrasi yang amat kecil sekalipun. Elisa lebih menguntungkan dari pada RIA (Radio Imuno Assay), karena tidak menggunakan Zat radio aktif yang dapat membahayakan tubuh, lagipula kita tidak memerlukan pencacah gamma ataupun pencacali beta. Dengan metode Elisa kita dapat mengetahui kelas Ig G, Ig M, ataupun Ig A. Cara menangani kasus infertilitas imunologik lebih baik dengan metode yang terpadu (baik dari pasien, Dokter ahli yang terlibat dan ahli laboratorium), sebab kenyataannya bahwa permasalahan yang sering dihadapi dalam penanganan pria infertil yaitu pengetahuan mengenai cara diagnostik dan terapi pria infertil masih sedikit diketahui oleh mereka yang menanganinya. Hal ini disebabkan merekahnya melihat hasil analisa semennya saja sebagai dasar.¹⁵

Kesimpulan

Pembuktian adanya reaksi imunitas humoral jenis antibodi sitotoksik dan reaksi imunitas selluler terhadap antigen sperma pada pria infertil (terutama penderita azoospermia) perlu diperiksa dengan sangat teliti. Sehingga cara deteksi yang spesifik dan hasil yang akurat sangat diperlukan. Diantara sekian banyak metode, Elisa

dianggap cukup representatif karena disamping mampu mendeteksi juga mengukur kadar antibodi didalam plasma semen/ serum meskipun secara kuantitatif dan pemeriksaan tidak tergantung kepada sperma motil.

Daftar Pustaka

1. Bellanti JA. *Immunologi III*, Philadelphia: WB Saunders.1993.
2. Abbas AK, Lichman AH, Pober JS., *Celluler and Molecular Immunology*, Philadelphia: WB Saunder. 1991.
3. Bronson RA, Cooper G, *Sperm Antibodies: Their Sole in Infertility*, Fertil Steril. 1984. 42:171-183.
4. Berger RE, Celeo RG, at al., *Genital tractus Infection and Male Infertility*, Current Therapy of Infertility, Philadelphia: EC Deffer foe. 1955: 242-244.
5. Jaffe EB., *Disorders of Sexual Development in Reproductive Endocrinology*, London: WB Saunder. 1991: 480.
6. Tjokronegoro A., *Gangguan Kesuburan Akibat Zat anti Terhadap Sperma dalam Proses Reproduksi Kesuburan dan Sets Fria dalam Perkawinan*, Jakarta: Balai Penerbit FK-UI.1985.
7. Dym M, Caviachia JC, *Further Observation on The blood testis Barrier in Monkeys*. Biology Reproduction.1977. 17: 390-400.
8. Clavert A, Montagon D. and Brumb., *Phatological Seminal Plasma Proteins by Cellulosa Acetate Electrophoresis*, Archieves of Andrology.1981: 53-60.
9. Nasham D, Malorry U, Sorg C, Cooper T and Nieschalg E, *Immuno-competent Cells in The Murine Epididunis*, Internal Journal of Andrology 1959. 12: 85-94.
10. Francavilla F, Saniucci R, Romano R, Francavilla S, Casasanta L and Properzi G., *A Direct Immunoflourescence Test for The Detection on Sperm Surface Bound Antibodies, Comprison with Sperm Aglutindtim Test, Mdirect Immuncfiouresceice Test and MART Test*. Andrologia.1988.20 (6): 477483.
10. Tjokronegoro A., *Atidrogen dan Infertilitas Pria dalam The Role og Androgens in Male Infertility and Sexual Dysfunction*, Seminar sehari Bagian biologi FKUI. 1993: 1-8.

11. Charson SA, Reiher J, Scommegm A, Prins GS., *Antibodi Binding Patters in Infertile Metes and Fimales as Detected by Immunobead Test, Gel-aglutination Test, and Sper Immobilization Test*. Fertility and Sterility. 1988.49 (3): 487-492.
12. Nasham D, Janthos C, Ahlers D, et al., *Immuno-competent Cells in The Murine Epididimis following Infection with Eckerckia coil*, Internal Journal of Andrology. 1993. 16: 47-52.
13. Tajuddin MK, *Penuntun Laboratorium WHO untuk Pemeriksaan Semen Manusia dan Interaksi Semen-Getak serviks*, Jakarta: Balai Penerbit FK UI.1988.
14. Moelock N, *Infertilitas Pria dan Farmasi Bahannya*, MKI.1992:42.