



Peranan Suplemen dalam Tata Laksana Infertilitas

Josephine Herwita Atepela Brenda C.

Medical Department, PT Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Infertilitas adalah tidak terjadinya kehamilan setelah 12 bulan menjalani hubungan seksual rutin tanpa proteksi atau kontrasepsi. Infertilitas memiliki dampak buruk baik secara pribadi maupun sosial karena meningkatkan angka kekerasan dalam rumah tangga, perceraian, stres emosional, dan rendahnya kepercayaan diri. Infertilitas dapat disebabkan oleh faktor pria ataupun wanita. Suplementasi antioksidan dan mikronutrien banyak diteliti untuk meningkatkan fertilitas baik secara langsung maupun tidak langsung dengan mengurangi stres oksidatif dan meningkatkan fungsi reproduksi.

Kata kunci: Antioksidan, infertilitas, mikronutrien, stres oksidatif

ABSTRACT

Infertility defined as the absence of pregnancy after 12 months of routine sexual intercourse without protection or contraception. Infertility has devastating effects both personally and socially by increasing incidence of domestic violence, divorce, emotional stress, and low self-esteem. Infertility can be caused by either male or female factors. Antioxidant and micronutrient supplementation has been widely studied to increase fertility directly and indirectly by reducing oxidative stress and improving reproductive function. **Josephine Herwita Atepela Brenda C. Role of Supplements in Management of Infertility**

Keywords: Antioxidants, infertility, micronutrients, oxidative stress

PENDAHULUAN

Infertilitas didefinisikan sebagai tidak terjadinya kehamilan setelah 12 bulan menjalani hubungan seksual rutin (setiap 2–3 hari) tanpa proteksi atau kontrasepsi.¹ Infertilitas dibedakan sebagai infertilitas primer dan sekunder. Infertilitas primer adalah jika suatu pasangan tidak pernah mencapai terjadinya kehamilan, sedangkan infertilitas sekunder adalah kesulitan mencapai kehamilan suatu pasangan yang sebelumnya sudah pernah memiliki anak.^{1,2} Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tahun 2019 memperkirakan 6% wanita menikah usia 15 – 44 tahun di Amerika Serikat mengalami infertilitas.³ World Health Organization (WHO) tahun 2020 memperkirakan terdapat 48 juta pasangan dan 186 juta individu infertil di dunia.¹ Angka infertilitas di Indonesia tahun 2016 adalah 5,6%.⁴ Infertilitas sering menjadi stigma buruk terutama pada perempuan karena dianggap sebagai satu-

satunya penyebab infertilitas; meskipun data menunjukkan bahwa 40% kasus infertilitas disebabkan oleh faktor kombinasi pria dan wanita, dan 26 – 30% kasus disebabkan oleh faktor pria.⁵

Fertilitas sangat penting karena pada dasarnya, manusia memiliki hak dasar untuk memiliki anak. Selain itu, fertilitas dapat mendukung kesetaraan *gender*. Adanya stigma wanita satu-satunya penyebab infertilitas mengakibatkan dampak sosial buruk pada wanita dengan meningkatnya angka kekerasan dalam rumah tangga, perceraian, stres emosional, dan rendahnya kepercayaan diri.¹

Faktor risiko infertilitas pada pria di antaranya usia >40 tahun, obesitas, konsumsi rokok dan alkohol, paparan testosteron, paparan radiasi dan toksin, suhu panas berlebihan, dan obat-obatan. Faktor risiko infertilitas pada wanita di antaranya usia >35 tahun yang dikaitkan

dengan penurunan jumlah dan kesehatan sel telur, obesitas, penurunan dan peningkatan berat badan ekstrim, stres fisik dan emosional.³ Penyebab utama infertilitas pada pria adalah gangguan kuantitas ataupun kualitas sperma, kelainan testis, baik kongenital maupun akibat infeksi, trauma, dan tindakan operasi; tindakan sterilisasi, gangguan ejakulasi, hipogonadisme, dan obat-obatan. Penyebab fertilitas pada wanita lebih beragam, di antaranya kelainan ovulasi seperti pada *polycystic ovarian syndrome* (PCOS), kelainan anatomi baik kongenital maupun akibat infeksi dan trauma, kelainan uterus seperti kelainan mukus dan fibroid, tindakan sterilisasi, dan obat-obatan.²

STRES OKSIDATIF DAN FERTILITAS

Stres oksidatif merupakan kondisi akibat ketidakseimbangan kadar radikal bebas dan antioksidan di dalam tubuh. Sebenarnya, radikal bebas dalam jumlah tertentu diperlukan untuk fisiologi tubuh manusia;



pada sistem reproduksi pria, radikal bebas membantu proses spermatogenesis dalam hal optimalisasi fungsi sperma, yaitu pada proses kapitasi, hiperaktivasi, dan reaksi akrosom.⁶ Pada pria infertil, kadar radikal bebas cairan semen terdeteksi lebih tinggi, sehingga menyebabkan disfungsi dan kerusakan DNA sperma yang pada akhirnya menurunkan fertilitas.⁶

Zini, *et al*, 2014⁶ melakukan meta-analisis atas *randomized control trials* (RCTs) yang meneliti efek antioksidan terhadap sperma. Beberapa zat aktif yang efektif meningkatkan parameter kualitas dan kuantitas sperma, di antaranya pemberian *zinc* 50 mg selama 6 bulan dapat meningkatkan konsentrasi sperma,⁷ pemberian vitamin C 1 g/hari atau 200 mg/hari selama 1 bulan dapat meningkatkan parameter kualitas sperma,⁸ pemberian *glutathione* 600 mg/hari selama 2 bulan dapat meningkatkan motilitas dan memperbaiki morfologi sperma,⁹ pemberian vitamin E 300 mg selama 6 bulan dapat menurunkan kadar *malondialdehyde* (MDA) dan meningkatkan motilitas sperma,¹⁰ pemberian *selenium* 100 mg dengan/atau tanpa vitamin A 1 mg, vitamin C 10 mg, dan vitamin E 15 mg dapat meningkatkan motilitas sperma,¹¹ pemberian asam folat 5 mg dan *zinc* 66 mg selama 3 bulan dapat menurunkan kadar MDA serta meningkatkan motilitas dan konsentrasi sperma,¹² pemberian *L-carnitine* selama 6 bulan dapat meningkatkan motilitas dan konsentrasi sperma,¹³ pemberian *astaxanthin* 16 mg selama 3 bulan dapat meningkatkan motilitas dan konsentrasi sperma,¹⁴ dan pemberian *N-acetylcysteine* 600 mg selama 3 bulan dapat meningkatkan volume dan motilitas sperma.¹⁵

Pada sistem reproduksi wanita, proses ovulasi membutuhkan radikal bebas; proses meiosis I yang terjadi pada oosit dominan dipicu oleh radikal bebas dan dihambat oleh antioksidan. Namun, antioksidan berperan melanjutkan proses tersebut, yaitu dengan memicu terjadinya meiosis II. Oleh karena itu, keseimbangan keduanya sangat penting pada sistem reproduksi.¹⁶ Pada wanita dengan endometriosis didapatkan kadar MDA lebih tinggi.¹⁶ Pada wanita dengan PCOS, didapatkan juga peningkatan produksi radikal bebas oleh sel mononuklear dan stres oksidatif yang juga meningkat dan akan menciptakan lingkungan inflamasi yang memperparah resistensi insulin

dan hiperandrogenisme pada penderita PCOS.¹⁶ Pada wanita dengan *unexplained infertility* juga ditemukan peningkatan kadar MDA pada kavitas peritoneal akibat rendahnya defens antioksidan.¹⁶

SUPLEMEN

Superoxide Dismutase (SOD)

Surasandi (2017)¹⁷ melakukan studi perbandingan antara pemberian SOD dan plasebo pada wanita yang sedang menjalani inseminasi *intrauterine*. SOD merupakan antioksidan endogen yang bekerja pada tahap paling awal. Aktivitas SOD akan memicu antioksidan endogen lainnya untuk bekerja seperti *glutathione peroxidase* (GPx) dan katalase dalam menetralkan radikal bebas. Intervensi pada studi ini adalah pemberian SOD 2 x 250 mg. Hasil penelitian menunjukkan jumlah wanita dengan ≥ 6 folikel didapatkan lebih banyak pada kelompok intervensi dibandingkan kelompok plasebo meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0,075$). Selain itu, penelitian ini juga mendapatkan hasil bahwa terjadinya kehamilan meningkat pada kelompok intervensi meskipun tidak signifikan secara statistik ($p=0,151$). Ketebalan endometrium ≥ 10 mm didapatkan lebih banyak secara signifikan pada kelompok intervensi ($p=0,017$). Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa SOD 2 x 250 mg per hari dapat memicu respons stimulasi ovarium yang lebih baik pada wanita yang menjalani inseminasi *intrauterine*.¹⁷

Glutathione (GSH)

GSH yang juga merupakan antioksidan endogen berperan membersihkan radikal bebas dan detoksifikasi, sehingga dapat mempertahankan status redoks intrasel. Ursini, *et al*, 1999¹⁸ menyatakan bahwa defisiensi GSH menyebabkan instabilitas *mid-piece* sperma, sehingga berpengaruh terhadap motilitasnya. Selain berperan dalam motilitas sperma, GSH juga mampu melindungi membran plasma sperma dari peroksidase lemak. Peran GSH dalam fertilitas wanita di antaranya melindungi sel uterus dari kerusakan akibat radikal bebas saat proses folikulogenesis. Mukherjee, *et al*, 2014¹⁹ menyatakan bahwa kadar GSH intrasel oosit yang tinggi dapat meningkatkan kesehatan embrio. Lim, *et al*, 2013²⁰ juga menyatakan bahwa defisiensi GSH pada wanita dapat mengakibatkan *premature ovarian aging* dan meningkatkan risiko kanker ovarium.²¹

Melatonin

Espino J, *et al*, (2019)²² meneliti pengaruh suplementasi *melatonin* terhadap fertilitas wanita dengan *unexplained infertility* dengan intervensi *melatonin* 3 mg/hari pada 10 wanita dan *melatonin* 6 mg/hari pada 10 wanita lainnya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian dua dosis *melatonin* tersebut secara spesifik meningkatkan kadar *melatonin* dalam urin dan kadar *melatonin* intrafolikular dibandingkan kelompok kontrol wanita fertil yang sudah memiliki minimal 1 anak dan kelompok kontrol wanita *unexplained infertility* yang tidak diberi intervensi. Selain itu, ditemukan juga adanya peningkatan *total antioxidant capacity* (TAC) dan peningkatan aktivitas SOD pada kedua kelompok intervensi yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kedua kelompok kontrol.²²

Hu K, *et al*, 2020²³ melakukan studi meta-analisis terhadap 10 RCT pemberian *melatonin* pada wanita infertil yang menjalani *assisted reproductive technology* (ART). Intervensi pada 10 RCT beragam, yang paling umum adalah *melatonin* 3 mg, selain itu terdapat pemberian *melatonin* 2/4/8 mg dan *melatonin* 3 mg dengan kombinasi *myo-inositol* dan asam folat. Pada seluruh RCT dalam meta-analisis ini, didapatkan hasil suplementasi *melatonin* signifikan meningkatkan angka keberhasilan mencapai kehamilan, meningkatkan jumlah dan maturitas oosit, dan meningkatkan kualitas embrio. Namun, *melatonin* tidak signifikan dalam meningkatkan angka kelahiran hidup dan menurunkan angka abortus.²³

Peran *melatonin* pada infertilitas pria yaitu membantu mempertahankan fungsi dan morfologi sel sperma dari kerusakan akibat radikal bebas, juga berperan sebagai protektor poten mitokondria sel sperma, sehingga dapat meningkatkan efektivitas spermatogenesis.²⁴

Coenzym Q10 (CoQ10)

CoQ10 secara normal ada di cairan seminal dan berperan sebagai antioksidan, bioenergi mitokondria, dan membantu proses metabolisme. Alahmar, *et al*, (2021)²⁵ meneliti pengaruh suplementasi CoQ10 1 x 200 mg/hari selama 3 bulan dibandingkan plasebo pada parameter sperma dan antioksidan pria oligoasthenozoospermia. Hasil studi menunjukkan bahwa suplementasi CoQ10 dapat memperbaiki kualitas sperma secara signifikan, yaitu meningkatkan konsentrasi



sperma ($p < 0,05$), meningkatkan motilitas progresif ($p < 0,05$), dan meningkatkan total motilitas ($p < 0,01$). Selain itu, suplementasi CoQ10 juga dapat meningkatkan parameter antioksidan, yaitu meningkatkan konsentrasi CoQ10 seminal ($p < 0,001$), menurunkan *reactive oxygen species* (ROS) ($p < 0,05$), meningkatkan TAC ($p < 0,001$), meningkatkan aktivitas GPx ($p < 0,001$), dan menurunkan kerusakan fragmentasi segmen sperma ($p < 0,001$).²⁵

Pada sistem reproduksi wanita, CoQ10 secara normal ditemukan pada cairan folikular dan memiliki efek protektif terhadap proses ovulasi dan kualitas oosit. Zhang M, *et al*, (2019)²⁶ meneliti pemberian CoQ10 pada subjek tikus terhadap kualitas *postovulatory aged oocytes*. Hasil studi menunjukkan CoQ10 mampu mencegah terjadinya *postovulatory aged oocytes* dengan menurunkan kejadian superoksidasi dan efek anti-apoptosis, sehingga dapat meningkatkan kualitas oosit.²⁶

Florou P, *et al*, (2020)²⁷ melakukan meta-analisis terhadap 5 penelitian RCT yang membandingkan suplementasi CoQ10 dibandingkan plasebo atau *no-treatment* pada wanita infertil yang menjalani ART. Tiga dari 5 studi meneliti wanita dengan *poor ovarian response* (POR) dan 2 lainnya pada wanita dengan PCOS. Pada studi wanita PCOS, dosis CoQ10 3 x 60 mg sejak hari pertama atau kedua siklus menstruasi hingga hari pemberian hCG, yaitu jika ukuran folikel telah mencapai ≥ 18 mm. Intervensi pada kelompok POR bervariasi, yaitu 1 x 600 mg selama 8 minggu, 2 x 600 mg selama 12 minggu, dan 3 x 200 mg selama 8 minggu. Hasil penelitian pada semua kelompok menunjukkan peningkatan angka kehamilan yang signifikan (28,8% vs. 14,1%; OR 2,44; 95% CI 1,30-4,59; $p = 0,006$), namun tidak berpengaruh dalam meningkatkan angka kelahiran hidup (28% vs. 17,4%; OR 1,67; 95% CI 0,66-4,25; $p = 0,28$) dan menurunkan angka abortus (10% vs. 13,6%; OR 0,61; 95% CI 0,14-2,76; $p = 0,52$). Meta-analisis ini menyimpulkan bahwa suplementasi CoQ10 efektif untuk wanita yang sedang mencoba memiliki anak.²⁷

MIKRONUTRIEN DAN FERTILITAS

Suplementasi mikronutrien dapat memperbaiki parameter-parameter yang dapat meningkatkan fertilitas baik pada pria maupun wanita. Buhling K^{28,29} melakukan

review mengetahui pengaruh mikronutrien terhadap fertilitas pria dan wanita. Disebutkan bahwa vitamin A dengan dosis optimal 504 μg dapat meningkatkan jumlah sperma, vitamin C dengan dosis optimal 200 – 1000 mg dapat berperan sebagai antioksidan, membantu pertumbuhan folikel pada wanita, dan memperbaiki kualitas sperma, vitamin D dengan dosis optimal 10 – 20 μg dapat meningkatkan motilitas sperma pada pria dan menstimulasi produksi hormon di ovarium pada proses ovulasi wanita, vitamin E dengan dosis optimal 300–600 mg disebutkan dapat meningkatkan kualitas sperma dan secara signifikan meningkatkan angka kehamilan, dan vitamin B6 bersama asam folat dapat menurunkan kadar homosistein. Selain vitamin, disebutkan juga asam folat dengan dosis optimal 400 μg dapat meningkatkan jumlah sperma dan pada wanita sangat berperan penting dalam siklus ovulasi. Asam folat efektif jika diberikan selama 6 minggu sebelum kehamilan. Defisiensi iodin juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko infertilitas, abortus berulang, dan abnormalitas morfologi sperma akibat hipotiroidisme. Suplementasi iodin yang direkomendasikan adalah 100–150 μg . Selenium dosis 100 μg juga memiliki efek tidak langsung terhadap tiroid dan mampu meningkatkan kualitas sperma. Zinc dengan dosis optimal 30–40 mg dapat meningkatkan jumlah dan morfologi sperma. CoQ10 sebagai antioksidan dan sumber energi untuk metabolisme di mitokondria direkomendasikan dengan dosis 200 – 300 mg. *L-carnitine* yang merupakan sumber energi utama spermatozoa direkomendasikan suplementasinya dengan dosis optimal 2000–3000 mg. *N-acetylcysteine* dengan dosis 600 mg juga dapat meningkatkan kapasitas antioksidan dan memperbaiki kualitas sperma.^{28,29}

Asam Folat

Gaskin, *et al*, (2015)³⁰ meneliti pengaruh kadar dan suplementasi asam folat pada wanita terhadap keberhasilan *assisted reproductive technology* (ART). Diet folat, baik dari makanan maupun suplemen didata dengan kuesioner, kemudian subjek dikelompokkan berdasarkan total folat (DFE/*dietary folate equivalents*) dan total asupan folat. Hasil studi menunjukkan bahwa total folat signifikan meningkatkan terjadinya implantasi, meningkatkan angka kehamilan, dan angka kelahiran hidup. Total asupan suplemen folat juga signifikan

dalam meningkatkan implantasi dan angka kehamilan. Terdapat hubungan linier yang positif dari kadar DFE 320 $\mu\text{g}/\text{hari}$ dan suplemen folat 1200 $\mu\text{g}/\text{hari}$, dan pemberian dosis yang lebih tinggi tidak meningkatkan manfaatnya.³⁰

Vitamin D

Reseptor vitamin D (VDR) ditemukan pada spermatogonia (sel induk penghasil spermatozoa), spermatid, spermatozoa (kepala, daerah *postacrosomal*, leher, dan bagian tengah sperma), sel Leydig, dan sel Sertoli.³¹ Selain itu, enzim metabolik vitamin D (*25-hydroxylase*, *1 α -hydroxylase*, dan *24-hydroxylase*) diekspresikan dalam saluran reproduksi pria dan dalam spermatozoa.³¹ Ciccone, *et al*, (2021)³¹ mengevaluasi korelasi kadar serum vitamin D terhadap kualitas sperma dan kadar testosteron pada pria normozoospermia dibandingkan pria dengan parameter sperma abnormal. Studi ini menemukan prevalensi defisiensi vitamin D lebih tinggi pada pasien dengan parameter sperma abnormal dibandingkan pria normozoospermia (33,1% vs 25%; $p < 0,001$). Selain itu, konsentrasi 25-dihidroksivitamin D juga signifikan lebih rendah pada pasien dengan parameter sperma abnormal ($p < 0,001$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa kadar serum vitamin D berkorelasi positif dengan kualitas sperma dan kadar testosteron pria. Oleh karena itu, suplementasi vitamin D berpotensi meningkatkan kesuburan pria.³¹

L-carnitine

L-carnitine adalah salah satu antioksidan alami yang terdapat pada cairan semen mamalia. *L-carnitine* berperan melindungi sperma dari stres oksidatif dengan cara menginaktivasi radikal bebas, menghambat peroksidasi lemak, dan melindungi membran sperma. Konsentrasi *L-carnitine* dalam epididimis 2.000 kali lipat lebih besar daripada di dalam plasma darah.³² Oleh karena itu, suplementasi *L-carnitine* dianggap dapat bermanfaat dalam tata laksana pria infertil. Nazari, *et al*, (2021)³² menilai analisis kualitas sperma pasien oligoastenoteratozoospermia (OAT) sebelum dan setelah suplementasi antioksidan mengandung *L-carnitine*. Suplemen yang digunakan dalam penelitian ini mengandung *L-carnitine* 1500 mg, vitamin C 60 mg, CoQ10 20 mg, vitamin E 10 mg, zinc 10 mg, vitamin B 9 200 μg , selenium 50 μg , dan vitamin B12 1 μg . Suplemen diberikan 2 kali sehari



selama 3 bulan. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan konsentrasi sperma ($p=0,004$) dan perbaikan morfologi sperma ($p=0,01$) setelah suplementasi selama 3 bulan.³²

Selenium, Zinc, dan Copper

Trace element seperti *zinc*, *copper*, dan selenium memiliki peranan penting dalam kesehatan reproduksi. Studi menyebutkan peran *trace element* di antaranya untuk proliferasi sel (*zinc*), sintesis protein (selenium dan *zinc*), dan hematopoiesis (*copper*).³³ Grieger, *et al*, (2019)³³ menilai kadar *zinc*, selenium, dan *copper* pada plasma ibu hamil dan dihubungkan dengan waktu yang dibutuhkan untuk hamil dan risiko infertil. Kadar ketiga *trace element* dinilai pada usia kehamilan 15 ± 1 minggu kemudian secara retrospektif dikaitkan dengan waktu yang dibutuhkan untuk hamil. Hasil studi menunjukkan bahwa kadar selenium dan *zinc* rendah secara signifikan memperpanjang waktu yang dibutuhkan untuk hamil, namun risiko infertilitas hanya signifikan meningkat pada kadar selenium yang rendah.³³

Docosahexaenoic (DHA)

Martinez-Soto, *et al*, (2016)³⁴ membandingkan parameter sperma pada suplementasi DHA 3×500 mg dengan plasebo. Parameter sperma dinilai sebelum intervensi dan 10 minggu setelah intervensi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplementasi DHA tidak

meningkatkan parameter kualitas sperma, namun dapat meningkatkan status oksidatif dengan meningkatkan TAC, meningkatkan kadar omega-3 dalam plasma semen, dan menurunkan kerusakan DNA spermatozoa.³⁴

Inositol

Inositol memiliki dua bentuk stereoisomer, yaitu *myo-inositol* (MYO) dan *D-chiro-inositol* (DCI). Pemberian kombinasi keduanya disebutkan lebih efektif, karena pada kondisi tertentu seperti wanita PCOS terdapat gangguan konversi dari MYO menjadi DCI. Rasio kombinasi MYO dan DCI yang umum digunakan adalah MYO 550 mg dan DCI 13,8 mg.^{35,36} Mendoza, *et al*, (2019)³⁵ membandingkan sediaan kombinasi MYO dan DCI dengan rasio konvensional dengan rasio MYO 550 mg dan DCI 150 mg. Hasil studi menunjukkan bahwa angka kehamilan meningkat signifikan dengan pemberian kombinasi DCI dengan dosis lebih tinggi, yaitu 55% kehamilan dibandingkan dengan 14,8% kehamilan pada rasio konvensional. Selain itu, angka kelahiran hidup pada kelompok tinggi DCI empat kali lebih tinggi (16/20) dibandingkan kelompok rendah DCI (4/20). Efek samping *ovarian hyperstimulation syndrome* (OHSS) juga lebih rendah, yaitu 3,4% pada kelompok tinggi DCI dan 18,5% pada kelompok rendah DCI.^{35,36}

N-acetylcysteine (NAC)

NAC merupakan derivat asam amino yang berperan sebagai antioksidan dengan meningkatkan aktifitas *glutathione*. Ghafarizadeh, *et al*, (2020)³⁷ melakukan *review* terhadap 84 penelitian tahun 1994–2020 mengenai pengaruh NAC terhadap reproduksi pria. Disebutkan bahwa NAC memiliki kemampuan memperbaiki spermatogenesis dan kualitas-kuantitas sperma, dengan melindungi prosesnya dari stres oksidatif, melindungi sel yang berperan dalam spermatogenesis dari kerusakan dan apoptosis, dan meregulasi hormon-hormon dan mencegah peningkatan *marker* stres oksidatif.³⁷

SIMPULAN

Infertilitas adalah tidak terjadinya kehamilan setelah 12 bulan menjalani hubungan seksual rutin dan tanpa proteksi. Infertilitas pada pasangan dapat diakibatkan oleh faktor baik dari pria maupun wanita, sehingga suplementasi tidak dapat difokuskan hanya ke salah satu saja.

Suplementasi antioksidan dan mikronutrien banyak diteliti dan terbukti meningkatkan parameter-parameter yang dapat membantu meningkatkan fertilitas pria dan wanita serta angka kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Infertility [Internet]. Who.int. 2021 [cited 5 March 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
2. Infertility [Internet]. nhs.uk. 2021 [cited 5 March 2021]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/infertility/>
3. Infertility | Reproductive Health | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 5 March 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>
4. Arsyad SS, Nurhayati S, Determinan Fertilitas di Indonesia. *J Kependudukan Indon*. 2016;11(1):1-14.
5. Lindsay TJ, Vitrikas KR. Evaluation and treatment of infertility. *Am Fam Physician*. 2015;91(5):308-14.
6. Zini A, Libman J. Oxidative Stress and Male Infertility. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants*. 2014; 2815-2833.
7. Mahajan SK. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97(3):357.
8. Dawson EB, Harris WA, Teter MC, Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril*. 1992;58(5):1034-9.
9. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Andrology: Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Human Reproduction*. 1993;8(10):1657-62.
10. Suleiman SA, Ali ME, ZakiZM, el-MalikEM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl*. 1996;17(5):530-7.
11. Scott R, Macpherson A, Yates RWS, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *BJU Internat*. 1998;82(1):76-80.
12. Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2002;77(3):491-8.
13. Lenzi A, Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: A double-blind crossover trial. *Fertil Steril*. 2003;79(2):292-300.
14. Comhaire FH, Gareem YE, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant "astaxanthin" treatment for male infertility: A double blind, Randomized Trial. *Asian J Andrology*. 2005;7(3):257-62.
15. Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology*. 2009;74(1):73-6.
16. Kader A, Choi A, Orief Y, Agarwal A. Factors affecting the outcome of human blastocyst vitrification. *Reproductive Biol Endocrinol*. 2009;7(1):99.
17. Surasandi D, Anantasika AAN. The role of superoxide dismutase on pregnancy rates of women undergoing intrauterine insemination. *Bali Med J*. 2017;6(1):114.
18. Ursini F, Heim S, Kiess M, Maiorino M, Roveri A, Wissing J, et al. Dual function of the selenoprotein phgpx during sperm maturation. *Science*. 1999;285(5432):1393-6.



19. Mukherjee A, Malik H, Saha AP, Dubey A, Singhal DK, Boateng S, et al. Resveratrol treatment during goat oocytes maturation enhances developmental competence of parthenogenetic and hand-made cloned blastocysts by modulating intracellular glutathione level and embryonic gene expression. *J Assisted Reproduction Genetics*. 2014;31(2):229–39.
20. Lim J, Lawson GW, Nakamura BN, Ortiz L, Hur JA, Kavanagh TJ, et al. Glutathione-deficient mice have increased sensitivity to transplacental benzo[a]pyrene-induced premature ovarian failure and ovarian tumorigenesis. *Cancer Res*. 2013;73(2):908–17.
21. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. *JBRA Assisted Reproduction*. 2017.
22. Espino J, Macedo M, Lozano G, Ortiz Á, Rodríguez C, Rodríguez A et al. Impact of Melatonin Supplementation in Women with Unexplained Infertility Undergoing Fertility Treatment. *Antioxidants*. 2019;8(9):338.
23. Hu K, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol*. 2020;11.
24. Sun T, Li H, Li X, Yu K, Deng S, Tian L. Protective effects of melatonin on male fertility preservation and reproductive system. *Cryobiology*. 2020;95:1-8.
25. Alahmar A, Calogero A, Sengupta P, Dutta S. Coenzyme Q10 Improves Sperm Parameters, Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Infertile Patients with Idiopathic Oligoasthenozoospermia. *World J Men's Health*. 2021;39(2):346.
26. Zhang M, ShiYang X, Zhang Y, Miao Y, Chen Y, Cui Z et al. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. *Free Radical Biol Med*. 2019;143:84-94.
27. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis D. Does coenzyme Q10 supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *J Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(10):2377-2387.
28. Buhling K, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. *Curr Opin Obstetr Gynecol*. 2013;25(3):173-180.
29. Buhling K, Laakmann E. The effect of micronutrient supplements on male fertility. *Curr Opin Obstetr Gynecol*. 2014;26(3):199-209.
30. Gaskins A, Afeiche M, Wright D, Toth T, Williams P, Gillman M et al. Dietary Folate and Reproductive Success Among Women Undergoing Assisted Reproduction. *Obstetr Gynecol*. 2015;124(4):801-809.
31. Ciccone IM, Costa EM, Pariz JR, et al. Serum vitamin D content is associated with semen parameters and serum testosterone levels in men. *Asian J Androl*. 2021;23(1):52-58.
32. Nazari L, Salehpour S, Hosseini S, et al. Effect of antioxidant supplementation containing L-Carnitine on semen parameters: a prospective interventional study. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(1):76-80.
33. Grieger J, Grzeskowiak L, Wilson R, Bianco-Miotto T, Leemaqz S, Jankovic-Karasoulos T et al. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients*. 2019;11(7):1609.
34. Martínez-Soto J, Domingo J, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2016;62(6):387-395.
35. Mendoza N, Diaz-Ropero M, Aragon M, Maldonado V, Llana P, Lorente J et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(8):695-700.
36. Mendoza N, Galan M, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;36(5):398-401.
37. Ghafarizadeh A, Malmir M, Naderi Noreini S, Faraji T. Antioxidant effects of N-acetylcysteine on the male reproductive system: A systematic review. *Andrologia*. 2020;53(1).