



STUDI LITERATURE HUBUNGAN USIA WANITA DAN KUALITAS SPERMATOZOA DENGAN KEBERHASILAN IIU

LITERATURE REVIEW RELATIONSHIP OF FEMALE AGE AND SPERM QUALITY WITH THE SUCCESSFUL OF IUI

Dhea Hesty Purwaningrum^{1*}, Sri Ratna Dwiningsih², Sulistiawati³ 

1. Program Studi Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
2. Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya
3. Departemen IKM-KP Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Alamat korespondensi:

Dukuh Sanan, RT01/RW02, Desa Ngadisanan, Kecamatan Sambit, Ponorogo, Indonesia

*Email : dheahesty91@gmail.com

Abstrak

Latar Belakang: Infertilitas di negara berkembang lebih tinggi yaitu 30% dibandingkan negara maju yaitu 5-8%. Faktor yang mempengaruhi infertilitas adalah usia maternal (wanita) dan faktor sperma. Terapi dalam penanganan infertilitas berupa Teknologi Reproduksi Berbantu (TRB) dengan salah satunya adalah inseminasi intra uteri (IIU). Tingkat keberhasilan IIU adalah persentase program IIU yang memberikan hasil sesuai keinginan tergantung pada jenis kalkulasi yang digunakan seperti tingkat kehamilan atau jumlah kelahiran hidup. **Metode:** Penelitian ini merupakan *literature review*. Pertanyaan penelitian disusun dengan ketentuan PICO yaitu “apakah ada hubungan antara usia wanita dan kualitas spermatozoa dengan keberhasilan Inseminasi Intra Uteri?”. Sebanyak 70 literatur didapatkan dari database Cochrane, Sciondirect, PubMed, dan google scholar. Skrining literatur dilakukan dengan melihat kriteria inklusi dan eksklusi yang sudah ditetapkan sehingga didapatkan 7 literatur yang akan direview. **Hasil :** Dari semua literatur mengenai hubungan usia wanita dengan tingkat kehamilan dalam proses IIU menyatakan bahwa terdapat hubungan secara signifikan antara usia wanita dengan keberhasilan IIU, semakin bertambah usia wanita maka persentase kehamilan dalam proses IIU semakin menurun. Sebagian besar (75%) literatur mengenai hubungan kualitas sperma dengan tingkat kehamilan dalam proses IIU menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kualitas spermatozoa dengan keberhasilan IIU. Semakin tinggi nilai konsentrasi dan motilitas sperma maka semakin tinggi juga persentase tingkat keberhasilan atau kehamilan pada IIU, persentase kehamilan pada program IIU dapat mencapai lebih dari 10% dengan konsentrasi sperma $>10 \times 10^6$ /ml. **Kesimpulan:** Dari pengkajian 7 literatur didapatkan kesimpulan usia wanita ideal untuk IIU adalah 20-35 tahun dengan pencapaian persentase kehamilan $>20\%$ dan pencapaian kehamilan $>10\%$ pada konsentrasi spermatozoa >10 juta/ml dan morfologi spermatozoa $\geq 5\%$, serta tingkat kehamilan dapat mencapai $>8\%$ pada motilitas spermatozoa $\geq 75\%$

Kata kunci: IIU, usia wanita, kualitas spermatozoa

Abstract

Background: Infertility in developing countries is higher at 30% compared to developed countries at 5-8%. The factors that influence infertility are maternal (women) age and sperm factors. Therapy in handling infertility in the form of Assisted Reproductive Technology (ART) with one of them is Intrauterine Insemination (IUI). The success rate of IUI is the percentage of IUI programs that give results as desired

e-ISSN 2656-7806 ©Author(s).2021



Published by Universitas Airlangga. This is an **Open Access (OA)** article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Share-Alike 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

DOI: 10.20473/imhsj.v5i3.2021.232-241

depending on the type of calculation used such as pregnancy rate or live birth rate. **Method:** This research is a literature review. The research question with PICO standard is "What is relationship between woman's age and sperm quality with the success of Intrauterine Insemination?". 70 literatures were obtained from Cochrane, Sciondirect, PubMed, and google scholar databases. Literature screening was done by looking at the inclusion and exclusion criteria that have been set, so that 7 literature will be reviewed. **Results:** From all the literature on the relationship of woman's age with the pregnancy rate in the IUI process stated that there was a significant relationship between the age of the woman with the success of IUI. Most of literature (75%) on the relationship of sperm quality with pregnancy rates in the IUI process states that there is a relationship between sperm quality and the success of IUI. The percentage of pregnancies in the IUI program can reach more than 10% with a sperm concentration $>10 \times 10^6/\text{ml}$. **Conclusion:** From a review of 7 literature, the age of women who are ideal for IUI is 20-35 years with a pregnancy of 20%. In a sperm concentration $>10 \times 10^6/\text{ml}$ and sperm morphology $\geq 5\%$ can get $>10\%$ pregnancy rate, and a pregnancy rate of $>8\%$ on sperm motility $\geq 75\%$.

Keywords: IUI, women age, sperm quality

PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan kondisi pada seseorang atau pasangan yang sudah menikah namun tidak memiliki kemampuan untuk hamil secara spontan setelah satu tahun melakukan aktivitas seksual secara teratur tanpa kontrasepsi. Pada pasangan suami istri, 85-90% pasangan yang tidak menggunakan kontrasepsi dan memiliki kesuburan yang baik akan hamil dalam jangka waktu satu tahun (Goldman et al, 2013). Infertilitas di negara berkembang lebih tinggi yaitu 30% dibandingkan negara maju yaitu 5-8% (Goldman dan Kiley, 2013). Faktor yang mempengaruhi infertilitas terdiri dari faktor internal dan faktor eksternal. Faktor internal meliputi faktor ovarium, oosit, tuba, uterus, serviks, hormonal, usia wanita terlalu tua lebih dari 35 tahun, endometriosis, penyakit penyerta seperti Leiomyoma, *Polycystic Ovarium Syndrome* (PCOS), dan faktor sperma. Faktor eksternal meliputi lama menikah, pekerjaan, stres, *life style* meliputi merokok, alkohol, dan obesitas (Samsulhadi dan Hendarto, 2009). Terapi dalam penanganan infertilitas berupa Teknologi Reproduksi Berbantu (*assisted reproductive technology*, ART), diantaranya inseminasi intra uteri (IIU), fertilisasi *in vitro*, fertilisasi *in vitro* dengan injeksi sperma intra sitoplasmik (ICSI), penggunaan donor sperma atau donor sel telur, dan pemindahan embrio.

Prosedur IIU dilakukan untuk mengurangi pengaruh faktor yang menghalangi fungsi sperma, misalnya keasaman vagina dan pengaruh lendir serviks yang tidak menguntungkan. Angka kehamilan IIU berkisar antara 8-12% per siklus. Syarat dilakukan IIU antara lain infertilitas primer atau sekunder ≥ 1 tahun. Syarat pada pasangan wanita yaitu dengan usia <45 tahun ketika hendak mengikuti terapi dengan riwayat ovulasi normal atau dengan respon induksi ovulasi yang baik, siklus ovulasi dengan fase

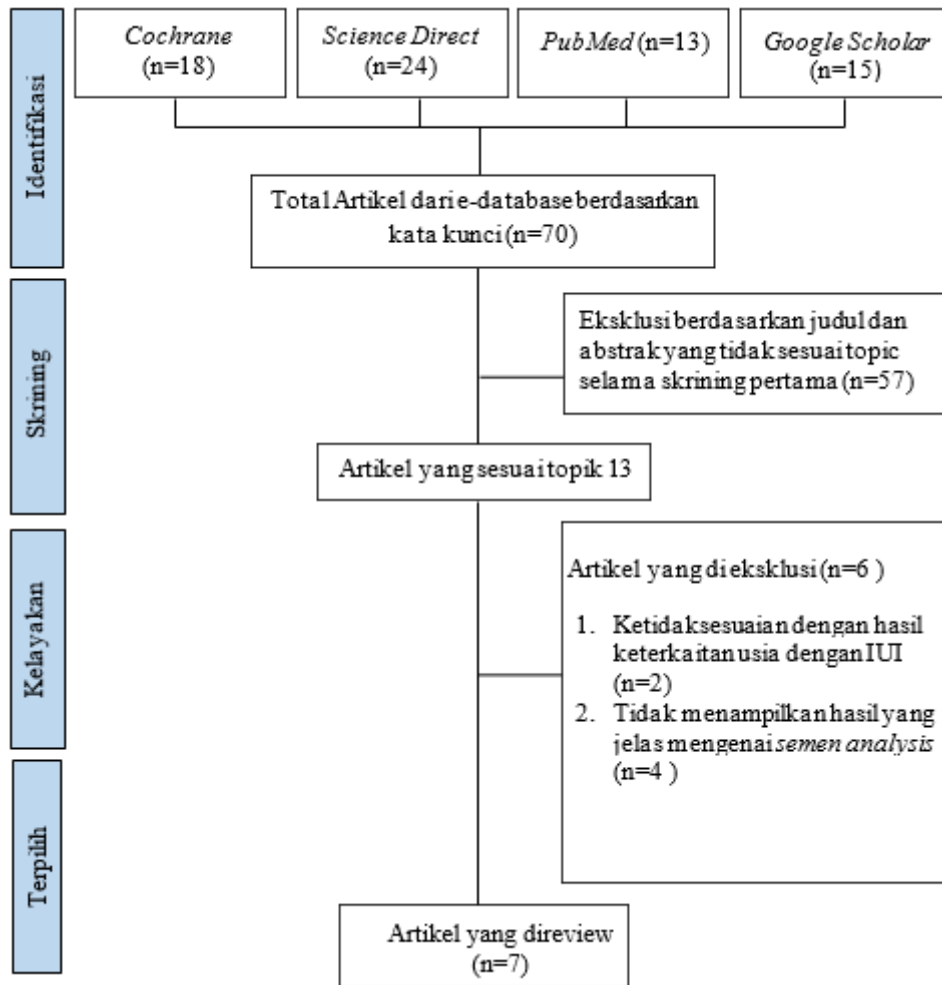


luteal memadai baik secara alami maupun dengan penggunaan klomifen sitrat, kondisi tuba paten bilateral dalam 2 tahun terakhir yang dibuktikan melalui pemeriksaan HSG atau laparoskopi (Djuwantono, 2017). Seiring bertambahnya usia, laju konsepsi wanita akan menurun. Hal ini berhubungan dengan menurunnya kualitas oosit, uterus atau keduanya. Untuk syarat dilakukan IUI dari pasangan pria yaitu dengan analisis semen untuk mengkonfirmasi diagnosis (konsentrasi spermatozoa lebih dari 10jt/ml) dan setidaknya satu *washing sperm* dengan kuantitas spermatozoa motil $\geq 5 \times 10^6$ /ml (Djuwantono, 2011). Telah diketahui bahwa berbagai faktor terlibat pada angka kehamilan dari prosedur IUI, namun masih banyak perdebatan mengenai hubungannya terhadap keberhasilan IUI. Oleh karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi keberhasilan inseminasi intra uteri pada pasangan infertil, maka studi literatur ini dilakukan untuk menganalisis faktor usia wanita dan kualitas spermatozoa dalam keberhasilan IUI.

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah studi literatur yang merangkum beberapa literatur yang relevan dengan tema. Pencarian literatur menggunakan 4 database yaitu *Cochrane*, *Science Direct*, *PubMed*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian literatur antara lain: “*Intrauterine Insemination (IUI)*”, “*Female Age for IUP*”, dan “*Semen Analysis for IUP*”.

Literatur yang digunakan adalah literatur yang dipublikasikan dari 20 tahun terakhir. Seluruh literatur kemudian diseleksi kembali dengan menggunakan kriteria inklusi diantaranya literatur dalam Bahasa Inggris, menggunakan jurnal 20 tahun terakhir untuk keakuratan literatur pembandingan, serta jurnal dengan *open access* sedangkan kriteria eksklusi pada studi literatur ini adalah makalah konferensi, laporan, dan inseminasi dengan penderita kelainan uteri. *Flow diagram* dari pencarian dan proses seleksi literatur digambarkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Alur proses seleksi literatur

Penilaian kualitas literatur menggunakan *quality assessment tool for quantitative studies* dari EPHPP (*Effective Public Health Public Project*). Hasil penilaian artikel adalah 1 artikel dengan *strong rate* dan 6 artikel dengan *moderate rate*.

Tabel 1. Penilaian kualitas literatur

<i>Author</i>	<i>Selection bias</i>	<i>Study design</i>	<i>Confounders</i>	<i>Blinding</i>	<i>Data collection methods</i>	<i>Withdrawals and dropouts</i>	<i>Rating</i>
Siam (2012)	1	2	1	2	3	2	<i>Strong</i>
Edson <i>et al</i> (2003)	1	2	1	2	1	2	<i>Moderate</i>
Vichinsartvichai <i>et al</i> (2015)	1	2	1	2	2	2	<i>Moderate</i>

Demir <i>et al</i> (2011)	1	2	1	2	1	2	Moderate
Nikbakht dan Saharkhiz (2011)	1	2	1	2	1	2	Moderate
Luco, Agbo, Behr, dan Dahan, M. H. (2014).	1	2	1	2	2	2	Moderate
Verhaeghe <i>et al</i> (2020).	1	2	1	2	1	2	Moderate

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil review dari 7 literatur yang sesuai dengan kriteria inklusi maka didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel.2 Ringkasan dari literatur tentang hubungan usia wanita dan kualitas spermatozoa dengan Inseminasi Intra Uteri

No.	Penulis	Judul	Desain	Variabel	Analisis Hasil
Kualitas Spermatozoa					
1	Edson <i>et al</i> (2003)	<i>Importance of seminal parameters in intrauterine insemination results</i>	<i>Cross Sectional</i>	V.Bebas: Konsentrasi spermatozoa V. Terikat: Keberhasilan IIU	Pada konsentrasi spermatozoa <i>post washing sperm</i> <10x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 3,2%, pada konsentrasi 10-15x10 ⁶ /ml kehamilan sebesar 10,2%, pada konsentrasi 15-20x10 ⁶ /ml tingkat kehamilan sebesar 25% (<i>p</i> =0,093)
2	Demir <i>et al</i> (2011)	<i>Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics</i>	<i>Cross Sectional</i>	V.Bebas: Konsentrasi spermatozoa, Morfologi spermatozoa V. Terikat: Keberhasilan IIU	Pada konsentrasi spermatozoa <i>post washing sperm</i> <5x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 3,6%, konsentrasi 5-10x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 4,8%, dan TMS >10x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 18,6% (<i>p</i> =0,046). Pada analisis morfologi spermatozoa <i>post washing sperm</i> , didapatkan morfologi spermatozoa >4% pada kelompok hamil dan ≤4% pada kelompok tidak hamil (<i>p</i> =0,018)

3	Nikbakht dan Saharkhiz (2011)	<i>The Influence of Sperm Morphology, Total Motile Sperm Count of Semen and the Number of Motile Sperm Inseminated in Sperm Samples on the Success of Intrauterine Insemination</i>	Cross Sectional	V.Bebas: Konsentrasi spermatozoa, Morfologi spermatozoa V. Terikat: Keberhasilan IIU	Pada konsentrasi spermatozoa <i>post washing sperm</i> <1x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 5,6%, konsentrasi 1-4x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 5.6%, konsentrasi 5-10x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 15%, dan konsentrasi >10 x10 ⁶ /ml didapatkan tingkat kehamilan 10.8% (p=0,001). Pada analisis morfologi spermatozoa <i>post washing sperm</i> , morfologi spermatozoa <5% didapatkan tingkat kehamilan 2,1%, morfologi 5-9% didapatkan tingkat kehamilan 10,1% dan pada morfologi spermatozoa ≥10% didapatkan tingkat kehamilan 12,6% (p=0,017)
4	Siam (2012)	<i>Pregnancy outcome after IUI for male and Idiopathic infertility using a new simplified method for sperm preparation</i>	Cross Sectional	V.Bebas: Konsentrasi spermatozoa, Motilitas spermatozoa V. Terikat: Keberhasilan IIU	Pada kelompok dengan konsentrasi spermatozoa <i>post washing sperm</i> 4-8 x10 ⁶ /ml dan motilitas 73,5% menghasilkan tingkat kehamilan dalam IUI sebesar 6%. Pada kelompok konsentrasi sperma 3-7 x10 ⁶ /ml dan motilitas 75,1% menghasilkan tingkat kehamilan dalam IUI sebesar 8% (p=0,006)
5	Luco, Agbo, Behr, dan Dahan (2014)	<i>The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent</i>	Cohort	V.Bebas: Konsentrasi spermatozoa, Motilitas spermatozoa V. Terikat: Keberhasilan IIU	Ketika membandingkan parameter analisis semen antara dua kelompok hasil (hamil dan tidak hamil). Kelompok hamil memiliki analisis semen <i>post washing sperm</i> sebelumnya dengan konsentrasi 6,8x10 ⁶ /ml dan motilitas 74%, sedangkan pada wanita yang tidak hamil analisis semen sebelumnya adalah 5,3x10 ⁶ /ml dan motilitas 71% (konsentrasi

Usia Wanita					
					spermatozoa $p=0,49$, motilitas $p=0,39$).
1	Demir <i>et al</i> (2011)	<i>Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics</i>	<i>Cross Sectional</i>	V.Bebas: Usia Wanita V. Terikat: Keberhasilan IIU	Tingkat kehamilan per siklus 26% untuk wanita dengan usia <25 tahun adalah 11,3%, usia 25–30 tahun dan 6% pada usia 30–35 tahun ($p=0,002$)
2	Vichinsart vichai <i>et al</i> (2015)	<i>The influence of human age and successfulness of Intrauterine Insemination (IUI) cycles</i>	<i>Cross Sectional</i>	V.Bebas: Usia wanita V. Terikat: Keberhasilan IIU	Tingkat kehamilan dalam proses IUI sebesar 27,6% pada usia <35 tahun, 12,8% dalam 35-40 tahun dan 7,1% pada >40 tahun ($p=0,008$)
3	Verhaeghe <i>et al</i> (2020)	<i>Conversion of in vitro fertilization cycles to intrauterine inseminations in patients with a poor ovarian response: risk of multiple pregnancies</i>	<i>Cross Sectional</i>	V.Bebas: Usia wanita V. Terikat: Keberhasilan IIU	Pada wanita usia <40 tahun didapatkan jumlah wanita hamil dalam proses IUI sebesar 9,4% sedangkan pada wanita usia ≥ 40 tahun sebesar 3,4% ($p=0,99$)

1. Hubungan Usia Wanita dengan Keberhasilan Inseminasi Intra Uteri

Pada penelusuran artikel terdapat tiga literatur mengenai hubungan usia wanita dengan tingkat kehamilan pada proses IUI. Dalam artikel-artikel tersebut ditemukan terdapat hubungan antara usia wanita dengan keberhasilan IUI pada tingkat kehamilan dari pasien. Meningkatnya usia wanita secara signifikan menurunkan fekunditas dalam siklus IUI. Dalam penelitian Vichinsartvichai (2015) menunjukkan bahwa tingkat kehamilan per pasien pada wanita berusia di bawah 35 tahun secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan wanita berusia 35 hingga 40 tahun dan kelompok yang lebih tua dari 40 tahun. Tingkat kehamilan biokimia menurun secara signifikan dengan memajukan kelompok usia perempuan (27,6%, 12,8%, dan 7,1% pada kelompok usia perempuan lebih muda dari 35 tahun, 35 hingga 40 tahun, dan lebih tua dari 40 tahun). Hasil penelitian ini konsisten dengan penelitian lain sebelumnya yaitu oleh Speyer (2013) bahwa kehamilan yang sukses dengan IUI lebih rendah pada usia wanita yang

lebih lanjut. Tingkat kehamilan pada program IUI dapat mencapai lebih dari 20% pada usia wanita dari 20-35 tahun. Hal ini juga didukung oleh penelitian mengenai *semen analysis* oleh Demir *et al* (2011) dengan penentuan usia maternal berkisar 18-35 tahun dan penelitian oleh Siam (2012) dengan penentuan usia maternal 20-35 tahun. Tingkat kehamilan yang rendah pada IUI yang dipengaruhi oleh usia wanita dikarenakan penurunan jumlah oosit pada wanita dan kualitas endometrium dalam penerimaan janin. Hal ini sesuai dengan dengan penelitian Ge *et al* (2015) bahwa kualitas oosit dan penerimaan endometrium menurun dengan bertambahnya usia.

2. Hubungan Kualitas Spermatozoa dengan Inseminasi Intra Uteri

Motilitas dan konsentrasi spermatozoa dapat mempengaruhi tingkat keberhasilan dalam proses IUI. Setelah dilakukan pencucian semen akan meningkatkan motilitas dan konsentrasi pada spermatozoa yang dapat dikorelasikan dengan peningkatan keberhasilan dalam proses IUI. Sesuai dengan penelitian Siam (2012) dari 100 pasien infertil yang menjalani preparasi sperma, 50 pasien menggunakan metode pencucian sperma dengan pipet didapatkan hasil konsentrasi spermatozoa $4-8 \times 10^6/\text{ml}$ dan motilitas spermatozoa 73,5% menghasilkan persentase kehamilan 6% sedangkan dengan metode pencucian sperma menggunakan jarum suntik didapatkan hasil konsentrasi spermatozoa $5-8 \times 10^6/\text{ml}$ dan motilitas spermatozoa 75,1% menghasilkan persentase kehamilan 8%. Kualitas spermatozoa menjadi lebih baik setelah melewati preparasi sperma (konsentrasi $5-8 \times 10^6/\text{ml}$, motilitas 75%) dibandingkan dengan *classic swim-up methode* (menggunakan pipet) terutama untuk kasus infertilitas pria. Hasil kehamilan juga sedikit dan secara signifikan lebih tinggi (8-14%) setelah metode preparasi sperma terutama bagi pasien dengan infertilitas idiopatik. Berdasarkan penelitian Demir *et al* (2011) konsentrasi spermatozoa berpengaruh secara signifikan dengan tingkat kehamilan. Dari total sperma motil $<5 \times 10^6/\text{ml}$ didapatkan tingkat kehamilan 3,6%, TMS $5-10 \times 10^6/\text{ml}$ didapatkan tingkat kehamilan 4,8%, dan TMS $>10 \times 10^6/\text{ml}$ didapatkan tingkat kehamilan 18,6%. Dari artikel-artikel yang direview persentase kehamilan tinggi untuk IUI adalah pada semen dengan konsentrasi $>10 \times 10^6/\text{ml}$ yang dapat mencapai kehamilan lebih dari 10% dan pada motilitas spermatozoa $\geq 75\%$ dengan tingkat kehamilan mencapai lebih dari 8%. Morfologi spermatozoa (*teratozoospermia*) berpengaruh secara signifikan terhadap keberhasilan IUI. Tingkat kehamilan pada IUI dapat mencapai lebih dari 10% pada morfologi spermatozoa $\geq 5\%$. Dalam penelitian Demir *et al* (2011) dari



analisis morfologi spermatozoa *post washing sperm* didapatkan morfologi spermatozoa $>4\%$ pada kelompok hamil dan morfologi spermatozoa $\leq 4\%$ pada kelompok tidak hamil. Dalam analisis morfologi spermatozoa *post washing sperm* dari penelitian Nikbakht dan Saharkhiz (2011) didapatkan hasil dari morfologi spermatozoa $<5\%$ persentase kehamilan sebesar 2,1%, morfologi 5-9% didapatkan persentase kehamilan 10,1% dan pada morfologi spermatozoa $\geq 10\%$ didapatkan persentase kehamilan 12,6%. Menurut Erdem *et al* (2015) pada kelompok faktor pria, morfologi spermatozoa normal setelah pencucian $>4,5\%$ diprediksi akan meningkatkan kemungkinan kelahiran hidup. Demikian pula, sebuah penelitian observasional retrospektif 2016 menemukan hasil yang beragam untuk dampak morfologi pada keberhasilan IUI untuk kehamilan berkelanjutan pada pasangan dengan IUI (4251 siklus).

KESIMPULAN DAN SARAN

Studi literatur ini menunjukkan bahwa usia wanita dan kualitas spermatozoa dapat mempengaruhi tingkat keberhasilan dalam kehamilan pada proses IUI. Usia wanita ideal untuk IUI adalah 20-35 tahun dengan pencapaian persentase kehamilan $>20\%$ dan pencapaian kehamilan $>10\%$ pada konsentrasi spermatozoa >10 juta/ml dan morfologi spermatozoa $\geq 5\%$, serta tingkat kehamilan dapat mencapai $>8\%$ pada motilitas spermatozoa $\geq 75\%$. Diharapkan dengan adanya penelitian ini dapat membuat protap dalam penentuan usia wanita dan analisis semen sebelum mengikuti program IUI, serta memberikan edukasi mengenai tingkat keberhasilan dan risiko sebelum dilakukan program IUI.

DAFTAR PUSTAKA

- Demir, B, Dilbaz, B, Cinar, O, Karadag, B, Tasci, Y, Kocak, M, & Goktolga, U, (2011), *Factors Affecting Pregnancy Outcome of Intrauterine Insemination Cycles in Couples with Favourable Female Characteristics*, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31(5), 420–423
- Djuwantono, T, (2011), *Bandung Controversies And Consensus In Obstetrics and Gynecolog.*. Jakarta: Sagung Seto
- Djuwantono T, Madjid, TH, & Syam, HH, (2017), *Faktor Wanita: Tuba Falopii & Peritoneum*. Buku Infertilitas Dasar. Bandung: PT. Refika Aditama
- Edson *et al*, (2003), *Importância dos parâmetros seminais nos resultados de inseminação intra-uterina*. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, vol.25, n.4, pp.243-248. ISSN 1806-9339

- Erdem M, Erdem A, Mutlu MF, Ozisik S, Yildiz S, & Guler I, (2016), *The Impact of Sperm Morphology on the Outcome of Intrauterine Insemination Cycles with Gonadotropins in Unexplained and Male Subfertility*, *European Journal Obstetric Gynecology Reproduction Biology*;197:120–4
- Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, & Sun QY, (2015), *Oocyte Ageing and Epigenetics. Reproduction*; 149: R103-14
- Goldman, K.N & Kiley, J, (2013), *A Gravid Development, American Journal of Obstetric and Gynecology*, 208(4)
- Goldman, MB, Troisi, R., & Rexrode, K, (2013), *Women and Health second edition*,. India: Elsevier Inc.
- Luco, S. M., Agbo, C., Behr, B., & Dahan, M. H, (2014), *The Evaluation of Pre and Post Processing Semen Analysis Parameters at The Time of Intrauterine Insemination in Couples Diagnosed with Male Factor Infertility and Pregnancy Rates based on Stimulation Agent. A retrospective cohort study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 179, 159–162
- Nikbakht, R, & Saharkhiz, N, (2011), *The Influence of Sperm Morphology, Total Motile Sperm Count of Semen and the Number of Motile Sperm Inseminated in Sperm Samples on the Success of Intrauterine Insemination*,. *International Journal of Fertility and Sterility*, 5(3): 168-173
- Samsulhadi, & Hendarto, H, (2009), *Aplikasi Klinis Induksi Ovulasi dan Stimulasi Ovarium*. Jakarta : Sagung Seto
- Siam, E.M, (2012), *Pregnancy outcome after IUI for male and Idiopathic infertility using a new simplified method for sperm preparation. Middle East Fertility Society*, 17, 30-36.
- Speyer , BE, Abramov, B, Saab, W, Doshi, A, Sarna U, & Harper, JC, (2013), *Factors influencing the outcome of intrauterine insemination (IUI): age, clinical variables and significant thresholds. Journal Obstetric and Gynaecology*; 33: 697-700
- Verhaeghe, C., Abnoun, S., May-Panloup, P., Corroenne, R., Legendre, G., Descamps, P., & Bouet, P, (2020), *Conversion of in vitro fertilization cycles to intrauterine inseminations in patients with a poor ovarian response: risk of multiple pregnancies*,. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 101831
- Vichinsartvichai, et al, (2015), *The Influence of Human Age and Succesfullness of Intrauterine Insemination (IUI) Cycles*, *Journal Medical Association Thailand*, 98(9), 833-840