

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Kadar FSH dengan Gambaran Spermatogenik pada Pasien Azoospermia Berdasarkan Kriteria Johnson

Ponco Birowo,¹ Namira K. Jelita,² Puji Sari,^{3*} Nur Rasyid¹

¹Departemen Urologi FK Universitas Indonesia - RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo

²Program Studi Pendidikan Dokter FK Universitas Indonesia

³Departemen Biologi Kedokteran FK Universitas Indonesia

*Corresponding author: puji_sari@yahoo.com

Diterima 8 Mei 2017; Disetujui 27 Desember 2017

DOI: 10.23886/ejki.5.7667.

Abstrak

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kadar FSH dengan gambaran histopatologi pada biopsi testis dan evaluasi penggunaan FSH sebagai prediktor keberhasilan biopsi testis pada pasien azoospermia yang dinilai dengan kriteria Johnson. Penelitian ini menggunakan desain cross-sectional yang membandingkan variabel kategorik lebih dari 2 kelompok berupa gambaran spermatogenesis menggunakan kriteria Johnson dengan variabel numerik berupa kadar FSH dalam satuan IU/L. Data yang dikumpulkan adalah usia, kadar FSH, pola histologi dan gambaran spermatogenesis yang dinilai berdasarkan kriteria Johnson. Populasi penelitian adalah pasien azoospermia di Departemen Urologi RSCM, dan Klinik Morula Rumah Sakit Bunda pada tahun 2011-2015. Dilakukan perhitungan deskriptif yang diikuti uji komparatif dengan oneway ANOVA disertai post-hoc test Duncan dilanjutkan dengan analisis kurva ROC untuk mencari AUC dan cut-off value. Rentang usia pasien adalah 21-51 tahun dan paling banyak berusia 31-40 tahun (67%). Pola histologi yang paling banyak adalah maturation arrest (41%). Kriteria Johnson yang paling banyak adalah kategori 5 yaitu 27,8% untuk testis kanan dan kiri. Rerata FSH 15,83 IU/L dengan nilai minimum 2,35 IU/L dan nilai maksimum 41,3 IU/L. Terdapat hubungan antara kadar FSH dengan gambaran spermatogenesis pada dua kelompok di testis pasien azoospermia, namun kadar FSH untuk menentukan ada tidaknya spermatozoa pada biopsi pasien dengan azoospermia masih rendah.

Kata Kunci: azoospermia; FSH; Kriteria Johnson; histologi spermatogenik.

Association of FSH Level with Spermatogenic Histology Based on Johnson Criteria in Azoospermic Patients

Abstract

The aims of this study is to know the association FSH level with spermatogenic histology on testical biopsy and to evaluate the use of FSH level as predictor of the succes of testical biopsy on azoospermic patient using Johnson criteria. This is a cross-sectional study, comparing two groups, i.e. spermatogenic histology pattern using Johnson criteria and FSH level (IU/L). Age, FSH level, spermatogenic histology pattern are collected from medical record. Population of this study were azoospermic patients in the Department of Urology Cipto Mangunkusumo hospital and Morula Clinic Bunda Hospital between 2011 – 2015. Descriptive study was calculate, followed by one way ANOVA comparative test with post-hoc test Duncan and ROC curve analysis to determined the AUC and cut-off value. The age of the patients were 21-51 years old and the most frequent were 31-40 years old (67%). The most frequent histology pattern and Johnson criteria were maturation arrest (41%) and 5 (27.8%) respectively. Mean level of FSH was 15.83 IU/L with minimum level was 2.35 IU/L and maximaum 41.3 IU/L. There was association between FSH level and spermatogenesis histology pattern using Johnsons criteria, however the validity to predict the outcome of sperm in biopsy in azoospermic patients using FSH level was still low.

Key words: azoospermia; FSH; Johnson criteria; spermatogenic histology.

Pendahuluan

Infertilitas adalah tidak berhasilnya kehamilan setelah satu tahun melakukan kegiatan seksual tanpa kontrasepsi.¹ Masalah infertilitas terjadi 12-15% pada pasangan suami istri yang secara rutin melakukan sanggama tanpa alat kontrasepsi.² Dari seluruh kasus infertilitas, 40% disebabkan oleh laki-laki³ dan faktor gabungan antara laki-laki dan perempuan; infertilitas laki-laki mencapai 50% dari seluruh kasus tersebut.⁴ Infertilitas pada laki-laki terjadi pada 8% laki-laki usia reproduktif.⁵

Di Indonesia prevalensi infertilitas sekitar 10-15% yaitu 39,8 juta penduduk yang merupakan pasangan usia subur (PUS).⁶ Sebuah penelitian di Palembang menunjukkan angka infertilitas faktor laki-laki mencapai 48,4%.⁷ Penyebab infertilitas pada laki-laki adalah produksi sperma yang dapat bersifat hormonal (10,1%), auto-antibodi (3,9%) atau varikokel (14,8%) atau masalah di jalur keluar sperma atau obstruksi (2,2%), tidak mampu ereksi/ejakulasi (2,4%), keganasan/neoplasma (7,8%) dan idiopatik (30%).⁸ Azoospermia sekitar 10-15% dari seluruh infertilitas pada laki-laki.⁹

Biopsi testis menjadi pemeriksaan wajib bagi pasien azoospermia untuk membantu memastikan differensiasi azoospermia obstruktif dan non-obstruktif, kegagalan di testis, atau keadaan histologi testis.¹⁰ Kegunaan lain biopsi adalah untuk menentukan keberhasilan pengambilan sperma pada prosedur selanjutnya.¹¹ Dari hasil biopsi dapat ditemukan 5 pola histopatologi yaitu normal, hipospermatogenesis, *spermatocytic arrest*, *sertoli cell only*, dan fibrosis peritubular.¹² Di Indonesia belum terdapat data prevalensi hasil pemeriksaan histopatologi laki-laki dengan diagnosis azoospermia.

FSH berperan pada proses spermatogenesis dengan merangsang sel sertoli untuk menyediakan *micro-environment* yang sesuai untuk spermatogenesis. Pada pasien azoospermia non-obstruktif yang akan dilakukan eksplorasi testis untuk mengetahui ada atau tidaknya sperma dengan teknik *testicular sperm extraction* (TESE) atau *percutaneous sperm extraction* (PESA), terapi dengan FSH rekombinan meningkatkan jumlah spermatozoa yang dapat diambil.¹³ Kadar FSH menunjukkan spermatogenesis aktif, namun peningkatan yang cukup tinggi menunjukkan kerusakan pada proses spermatogenesis.¹⁴

Pada pasien azoospermia, kadar FSH diperiksa sebagai salah satu evaluasi wajib untuk mengetahui etiologi. Pada penelitian ini, ingin diketahui hubungan kadar FSH dengan gambaran

histopatologi biopsi pada testis dan evaluasi penggunaan FSH sebagai prediktor keberhasilan biopsi testis pada pasien azoospermia yang dinilai dengan kriteria Johnson.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* yang membandingkan variabel kategorik lebih dari 2 kelompok berupa gambaran spermatogenesis menggunakan kriteria Johnson dengan variabel numerik berupa kadar FSH dalam satuan IU/L.

Data yang dikumpulkan adalah usia pasien, kadar FSH (kadar FSH normal pada laki-laki dewasa 2-12 IU/L), pola histologi kedua testis yang dibagi menjadi 5 kategori (Tabel 2) dan gambaran spermatogenesis yang dinilai berdasarkan kriteria Johnson (Tabel 3).^{16,17} Pola histologi selain dibagi menjadi 5 kategori utama ditambahkan pola tidak sesuai untuk pasien yang memiliki gambaran histologi berbeda antara hasil biopsi testis kanan dan kiri.¹⁸

Populasi target penelitian ini adalah laki-laki dengan azoospermia. Populasi terjangkau adalah pasien laki-laki azoospermia di Departemen Urologi RSCM, dan Klinik Morula Rumah Sakit Bunda Menteng pada tahun 2011-2015. Sampel yang dianalisis adalah hasil biopsi testis pasien yang masuk kriteria inklusi dan lolos eksklusi serta hasil pengukuran kadar FSH di rekam medis.

Kriteria inklusi adalah pemeriksaan biopsi testis dilakukan di Departemen Biologi Kedokteran FKUI, diagnosis klinis azoospermia dan infertilitas, serta hasil pemeriksaan mencantumkan kadar FSH di rekam medis. Kriteria eksklusi adalah azoospermia akibat hipogonadisme (FSH < 2 IU/L) dan informasi yang dibutuhkan tidak lengkap (hasil biopsi dan pemeriksaan mikroskopis testis kanan dan kiri)

Sampel minimal yang dibutuhkan adalah 49. Karena tidak ada acuan dari penelitian sebelumnya, digunakan prevalensi azoospermia didunia sebesar 15%. Data yang diperoleh adalah 72 dan semuanya (*total sampling*) dianalisis menggunakan program SPSS versi 20.

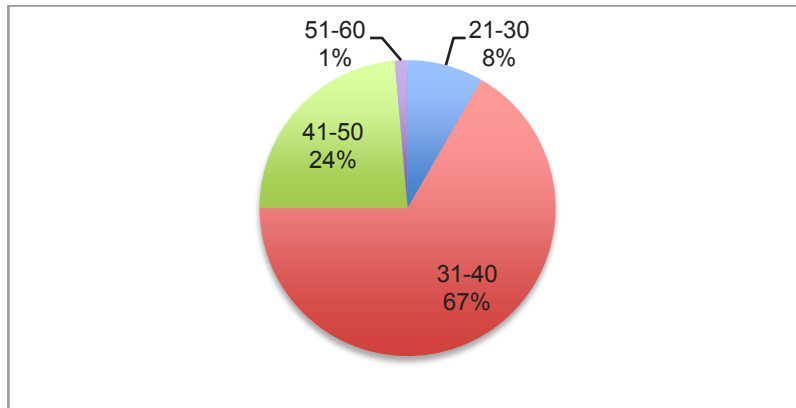
Dilakukan perhitungan deskriptif yang diikuti uji komparatif untuk variabel numerik tidak berpasangan lebih dari 2 kategori yaitu *oneway ANOVA* disertai *post-hoc test Duncan* dilanjutkan dengan analisis kurva ROC untuk mencari AUC dan *cut-off value*.

Hasil

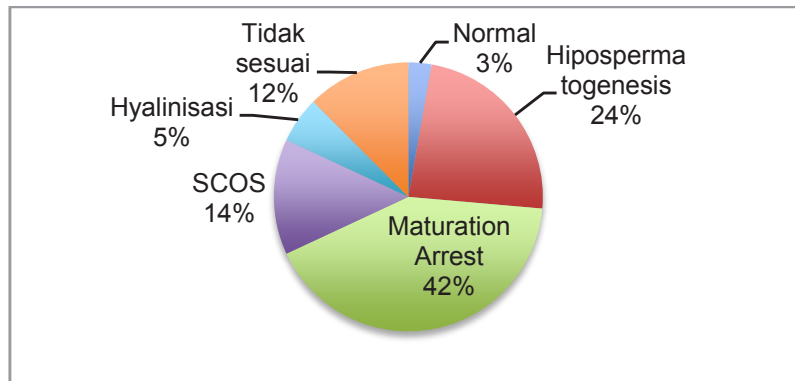
Rentang usia pasien adalah 21-51 tahun dan paling banyak berusia 31-40 tahun (67%) dari

keseluruhan sample (Gambar 1). Pola histologi yang paling banyak adalah *maturation arrest* sebanyak 41% (Gambar 2). Untuk kategori kriteria

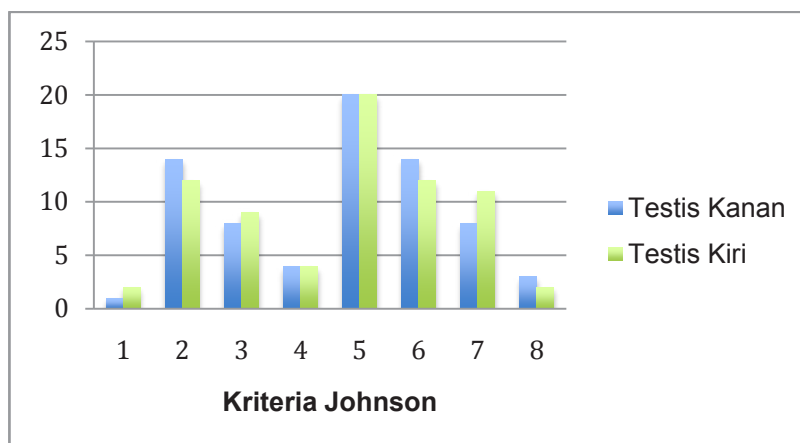
Johnson yang paling banyak muncul adalah kategori 5 yaitu 27,8% untuk testis kanan dan kiri (Gambar 3)



Gambar 1. Karakteristik Usia Pasien



Gambar 2. Karakteristik Pola Histologi



Gambar 3. Gambaran Spermatogenesis

Subjek dibagi berdasarkan ada tidaknya sperma. Di testis kanan terdapat 3 sampel (4,2%) dan di testis kiri terdapat 2 sampel (2,8%) yang memiliki kriteria Johnson dengan skor 8 ke atas.

Rerata FSH 15,83 IU/ L dengan nilai minimum 2,35 IU/L dan nilai maksimum 41,3 IU/L. Nilai standard deviasi (SD) 9,1 dan varians 82,93. Pada uji Kolmogorov Smirnov data FSH berdistribusi normal dengan $p=0,200$.

Tabel 1. Gambaran Spermatogenesis Berdasarkan Kriteria Johnson pada Pasien Azoospermia

Kriteria Johnson	Gambaran Spermatogenesis	
	Testis Kanan (n ₂ ,72)	Testis Kiri (n ₂ ,72)
1	1 (1,4%)	2 (2,8%)
2	14 (19,4%)	12 (16,7%)
3	8 (11,1%)	9 (12,5%)
4	4 (5,6%)	4 (5,6%)
5	20 (27,8%)	20 (27,8%)
6	14 (19,4%)	12 (16,7%)
7	8 (11,1%)	11 (15,3%)
8	3 (4,2%)	2 (2,8%)

Analisis Hubungan Kadar FSH dengan Gambaran Histologi Testis

Hasil Uji Testis Kanan

Hasil uji *oneway* ANOVA di testis kanan $p < 0,001$ yang menunjukkan hubungan antara kadar FSH dan gambaran spermatogenesis. Uji

post-hoc Duncan pada testis kanan menunjukkan perbedaan bermakna antara dua kelompok besar dengan perbedaan rerata 12,5 IU/L. Pengolahan data menggunakan kurva ROC memberikan *cut-off value* 12,06 IU/L dan AUC 0,773. Perhitungan sensitivitas dan spesifisitas menggunakan tabel 2x2 menghasilkan angka 67% dan 67%.

Hasil Uji Testis Kiri

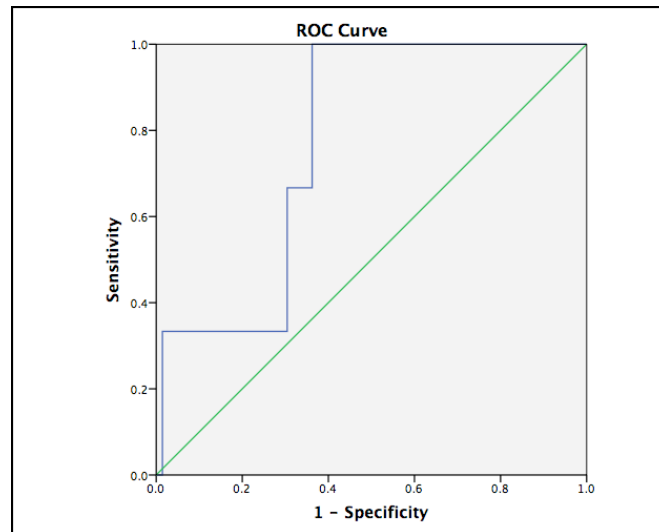
Hasil uji *oneway* ANOVA pada testis kiri memberikan $p = 0,001$ yang menunjukkan hubungan antara kadar FSH dan gambaran spermatogenesis. Uji *post-hoc Duncan* pada testis kiri menunjukkan perbedaan bermakna antara dua kelompok besar dengan perbedaan rerata yang dianggap bermakna sebesar 11,69 IU/L. Pengolahan data menggunakan kurva ROC memberikan *cut-off value* 14,45 IU/L dan AUC sebesar 0,743. Perhitungan sensitivitas dan spesifisitas menggunakan tabel 2x2 menghasilkan angka 50% dan 67%. Hasil dapat dilihat pada Tabel 2, 3 dan Gambar 5.

Tabel 2. Rerata Kadar FSH Testis Kanan dan Kiri

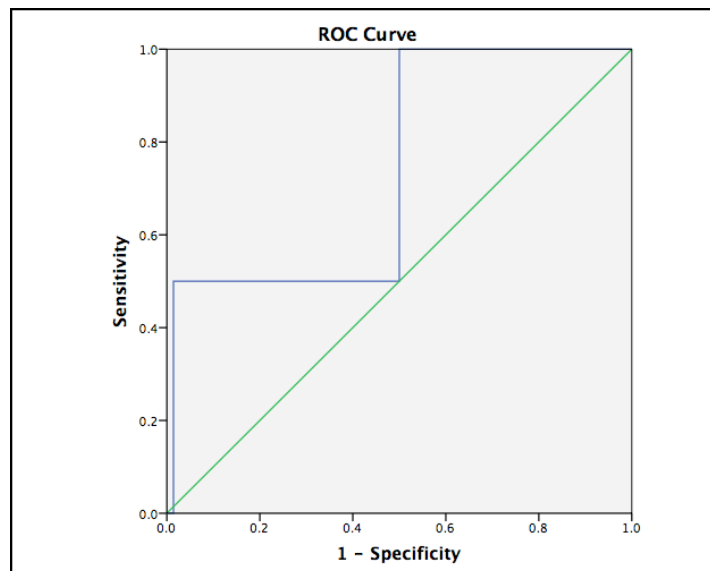
Kelompok	Kriteria Johnson	Kadar FSH		Mean Grup (IU/L)		Mean Difference (IU/L)	
		Mean (IU/L) \pm SD		Kanan	Kiri	Kanan	Kiri
		Kanan	Kiri				
1	8	8,81 \pm 5,45	8,58 \pm 8,46	10,61	11,01	12,5	11,69
	7	10,0 \pm 6,17	9,85 \pm 5,61				
	6	9,61 \pm 6,45	12,93 \pm 6,91				
	5	14,05 \pm 5,94	12,69 \pm 6,76				
2	4	23,20 \pm 7,14	18,82 \pm 10,83	23,11	22,7		
	3	23,85 \pm 10,57	23,87 \pm 11,68				
	2	22,29 \pm 8,57	21,41 \pm 6,02				
	1	n/a	26,7 \pm 16,40				

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Kadar FSH dan Biopsi Testis Kanan dan kiri

FSH	Biopsi				Jumlah	
	+		-		Kanan	Kiri
	Kanan	Kiri	Kanan	Kiri		
Normal (2-12 IU/L)	2	1	23	24	25	25
Tinggi (> 12 IU/L)	1	1	46	46	47	47
Total	3	2	69	70	72	72



Gambar 4. Kurva ROC Testis Kanan



Gambar 5. Kurva ROC Testis Kiri

Pembahasan

Karakteristik Subjek dan Kadar FSH

Terdapat 72 pasien azoospermia yang menjalani biopsi testis bilateral dengan rentang usia 21-51 tahun dan pola histologi tertinggi berupa *maturation arrest* (41,7%)> Hasil tersebut berbeda dengan beberapa penelitian yang sama tetapi dilakukan di negara berbeda. Peningkatan usia diasosiasikan dengan peningkatan waktu yang dibutuhkan untuk hamil dipengaruhi berbagai faktor yaitu penurunan sanggama dan peningkatan disfungsi organ reproduksi.¹⁹ Selain itu, usia juga memengaruhi efisiensi spermatogenesis yang dikaitkan dengan degenerasi sel germinal pada seluruh tingkatan spermatogenesis.²⁰

Penelitian di Arab Saudi yang menyertakan 100 pasien berusia 22-70 tahun menghasilkan pola histologi tertinggi berupa hipospermatogenesis.²¹ Penelitian di Nigeria yang mengikutsertakan 51 pasien berusia 25–46 tahun menghasilkan pola histologi terbanyak adalah atrofi testis atau hialinisasi tubulus sebanyak 58,8%.²² Karakteristik pola histologi yang mirip dengan penelitian ini adalah penelitian Al-Dabbagh yang dilakukan pada 67 pasien azoospermia berusia 22 – 50 tahun yaitu angka tertinggi pada *maturation arrest* (58,2%).²³ Pola histologi berbeda dapat dipengaruhi oleh kebiasaan sosial, kelainan genetik, dan kondisi lingkungan.¹⁸

Pengelompokan sampel gambaran spermatogenesis berdasarkan kriteria Johnson hanya ada dari kategori 1 hingga 8; tidak ada yang mengalami spermatogenesis sempurna (kriteria Johnson kategori 10). Pada analisis lebih lanjut terdapat perbedaan yang cukup jauh antara jumlah testis yang ada spermatogenesis hingga tahap spermatozoa dan tidak. Tidak sempurnanya perkembangan sperma, yang frekuensinya tertinggi pada kategori 5, bersamaan dengan tingginya kadar FSH pada serum mengindikasikan azoospermia non-obstruktif dengan etiologi testikular. Kadar FSH semua berada di atas 2 IU/L.

Hubungan Gambaran Spermatogenesis dan Kadar FSH

Pada hasil penelitian ini rata-rata FSH berbeda bermakna antar kategori pada testis kanan maupun kiri yang menunjukkan hubungan terbalik antara kadar FSH dengan gambaran spermatogenesis menggunakan kriteria Johnson. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Puhse et al²⁴ dan Al-Dabbagh et al,²² namun berbeda dengan hasil penelitian Saleh et al²⁵ yang menyatakan tidak ada hubungan pada hasil histopatologi dengan kadar FSH karena penelitian dilakukan pada populasi pasien azoospermia dengan varikokel saja.

Penggunaan Kadar FSH sebagai Indikator Spermatozoa

Penggunaan kadar FSH untuk memprediksi ada tidaknya spermatozoa cukup rendah dari segi sensitivitas dan spesifisitas. Berbeda dengan penelitian Madani et al²⁶ yang meneliti penggunaan FSH sebagai indikator ada tidaknya spermatogenesis, memperoleh sensitivitas dan spesifisitas 77,3% dan 85,1%. Pada penelitian tersebut lingkup hasil positif lebih luas dibandingkan penelitian ini; spermatogenesis dianggap terjadi selama ada perkembangan (kriteria Johnson >2).

Analisis menggunakan kurva ROC menunjukan FSH sebagai indikator yang cukup baik walaupun masih berada di bawah 80% di kedua testis. Hal tersebut menunjukkan penggunaan FSH sebagai indikator ada tidaknya spermatozoa masih sangat rendah validitasnya dibandingkan penggunaannya sebagai indikator ada tidaknya spermatogenesis.

Kesimpulan

Pola histologi yang paling banyak ditemukan adalah *maturation arrest* (41,7%). Terdapat hubungan antara kadar FSH dengan gambaran spermatogenesis pada dua kelompok besar di

testis pasien azoospermia, namun validitas kadar FSH untuk menentukan ada tidaknya spermatozoa pada pasien dengan azoospermia masih rendah.

Daftar Pustaka

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human Reproduction*. 2009;24(11):2683-87.
2. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Obstet Gynecol Surv*. 1991;46:978-83.
3. Bryniarski P, Kaletka Z, Huk J, Fryczkowski M, Prokopowicz G, Życzkowski M, et al. Testicular volume and fertility potential in men operated due to varicocele and testicular hypotrophy in adolescence. *Cejuro1/2013*. 2013;65:56-9.
4. O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *British Journal of General Practice*. 2013;64(618):50-1.
5. Esteves SC, Miyaoka R, Agarwal A. Surgical treatment of male infertility in the era of intracytoplasmic sperm injection - new insight. *Clinics*. 2011;66(8):1463-77.
6. Muharam R. *In vitro fertilization*. Depok: Universitas Indonesia; 2015.
7. Khaidir M. Penilaian tingkat fertilitas dan penatalaksanaannya pada laki-laki. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. 2006;1(1):35-9.
8. Nieschlag E, Behre H. *Andrology: male reproductive health dysfunction*. Edisi ke-2. Berlin: Springer Verlag; 2013.
9. Jarow J, Espeland M, Lipschultz L. Evaluation of the azoospermic men. *J Urol*. 1989;142(1):62-5.
10. McLachlan R, Rajpert-De Meyts E, Høei-Hansen C, de Kretser D, Skakkebaek N. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. *Human Reproduction*. 2006;22(1):2-16.
11. Gudeloglu A, Parekattil SJ. Update in the evaluation of the azoospermic male. *Clinics*. 2013;68(51):27-34.
12. Cerilli L, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy: Interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med*. 2010;134:1197-204.
13. Kyle C. *A handbook for the interpretation of laboratory tests*. Edisi ke-4. Diagnostic Medlab; 2008.
14. Kaan A, Cihat U, Cem D, Oya E, Ozden T. The effect of pure FSH administration in non-obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2012;108:54-8.
15. Lutfi T, Mustafa K, Serhat G, Aysegul Y, Bora K, Turgut A, et al. Can serum inhibin B and FSH level, testicular histology and volume predict the outcome of testicular sperm extraction in patient with non-obstructive azoospermia? *Int Urol Nephrol*. 2006;38:629-35.
16. Sacks DN. *FSH blood test* Rockville Pike: US National Library of Medicine; 2015. Diunduh dari: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003710.htm>

17. Abdullah L, Bondagji N. Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility: a retrospective study from a tertiary care center in the western part of Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2011;3(1):19.
18. Lipshultz L, Howards S, Niederberger C. *Infertility in the male.* Edisi ke-4. New York: Cambridge University Press; 2009.
19. Harris ID, Fronczak C, Roth L, Meacham RB. Fertility and the aging male. *Reviews in Urology.* 2011;13(4):184-90.
20. Weidner W, Diemer T, Bergmann M. Aging and spermatogenesis. *Future Medicine.* 2006;2(1):53-8.
21. Ikerowo SO, Izebu MC, Benebo AS, Fedeyibi, Omodele. Testicular biopsies of azoospermic men at the Lagos State University Teaching Hospital. *African Journal of Urology.* 2010;16(3):4.
22. Al-Dabbagh AaA-D. Testicular biopsy in the study of azoospermia. *Mustansiriya Medical Journal.* 2012;11(2):4.
23. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology. Evaluation of the azoospermic male. *Fertil Steril.* 2008;90(3):74-7.
24. Puhse G, Hense J, Bergmann M, Kliesch S. Bilateral histological evaluation of exocrine testicular function in men with obstructive azoospermia: condition of spermatogenesis and andrological implication? *Human Reproduction.* 2011;26(10):2606-12.
25. Saleh R, Mahfouz RZ, Agarwal A, Farouk H. Histopathologic patterns of testicular biopsies in infertile azoospermic men with varicocele. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2482-85.
26. Madani AH, Falahatkar S, Heidarzadeh A, Roshan ZA, Sazgari E, Zareian M. Sensitivity and specificity of serum FSH and testis size in predicting the existence of spermatogenesis in azoospermic infertile men. *Andrologia.* 2010;44:205-9.