

ARTIKEL PENELITIAN

Asosiasi Sertoli Cell Only Syndrome dengan Riwayat Varikokel dan Kadar FSH pada Pasien Azoospermia

Nur Rasyid,¹ Michelle E.R.Natalia,² Puji Sari,^{3*} Ponco Birowo¹

¹Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia-RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

³Departemen Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

*Corresponding author: puji_sari@yahoo.com

Diterima 30 Oktober 2017; Disetujui 16 April 2018

DOI: 10.23886/ejki.6.7668.

Abstrak

Varikokel adalah penyebab infertilitas yang paling sering karena menyebabkan kerusakan di testis sehingga dapat meningkatkan kadar FSH. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan riwayat varikokel dan sertoli cell-only syndrome (SCOS) berdasarkan kriteria Johnson dari biopsi testis serta hubungan SCOS dengan kadar FSH atau volume testis pada pasien azoospermia. Studi cross sectional ini (110 sampel) menggunakan data hasil biopsi testis pasien azoospermia di Departemen Biologi Kedokteran FKUI dan rekam medis Departemen Urologi FKUI-RSCM pada tahun 2011-2015. Nilai kriteria Johnson terbanyak adalah 5 dengan rerata 4,42 ($\pm 1,997$). Hasil biopsi bernilai 2 atau gambaran SCOS adalah 21 (19,1%). Pada varikokel, terdapat 10 (27,8%) pasien SCOS ($p=0,378$). Tidak ada hubungan antara SCOS dengan riwayat varikokel. Pada pasien tanpa SCOS mean kadar FSH 14,1 \pm 8,6IU/L dan pada pasien SCOS mean kadar FSH 21,3 \pm 7,5IU/L. Terdapat perbedaan bermakna rerata kadar FSH (uji t berpasangan, $p<0,05$) yaitu 7,247 pada kelompok SCOS dan tidak SCOS. Dari 96 pasien, terdapat 36 testis dengan nilai Kriteria Johnson 2 dan 157 testis memiliki nilai di atas 2. Volume testis kelompok SCOS dan tidak SCOS berbeda bermakna (uji Mann-Whitney, $p=0,018$). Varikokel tidak dapat digunakan sebagai petunjuk SCOS pada pasien azoospermia, namun kadar FSH yang lebih tinggi pada pasien SCOS dapat menjadi petunjuk SCOS pada pasien azoospermia.

Kata kunci: infertilitas; sindrom sertoli-cell only; Kriteria Johnson; varikokel; azoospermia

Association between Sertoli Cell-Only Syndrome, Varicocele and FSH Level in Azoospermic Patients

Abstract

A varicocele is the most frequent causes of infertility because it causes damage to the testes that could increase the levels of FSH. The objectives of this study were to determine the relationship of varicocele history and the condition of Sertoli cell-only syndrome (SCOS) based on Johnson criteria from testicular biopsy and the relationship of SCOS with FSH levels or testicular volume in azoospermic patients. This cross-sectional study (110 samples) used data from testicular biopsy of azoospermic patients at the Biology Department FKUI and the medical records of Urology Department FKUI-RSCM in 2011-2015. Johnson's criteria for most patients were 5 with a mean criteria of 4.42 (± 1.997). The Johnson criteria of 2 in the biopsy results or SCOS is 21 (19.1%). In patients with a history of varicocele, there were only 10 (27.8%) patients with SCOS ($p=0.378$). There was no association between SCOS and the history of varicocele. Patients without SCOS have mean FSH levels of 14.1 \pm 8.6IU/L and patients with SCOS have mean FSH of 21.3 \pm 7.5IU/L. There was significant difference mean of FSH level (paired t test, $p<0,05$), which is 7,247 in SCOS group and non-SCOS. There were 36 testes with the Johnson criteria of 2 and 157 testes having values above 2. The SCOS and non-SCOS group testicular volumes were significantly different (Mann-Whitney test, $p=0.018$). Varicocele could not be used as an indicator of SCOS, however high levels of FSH may indicate SCOS in azoospermic patients.

Keywords: infertility; sertoli-cell only syndrome; Johnson Criteria; varicocele; azoospermic

Pendahuluan

Infertilitas perlu diperhatikan karena terjadi pada 8-15% populasi dunia.¹ Di negara berkembang, sekitar 1 dari 8 orang mengalami infertilitas.² Infertilitas dapat disebabkan oleh faktor kedua pasangan (40%), faktor laki-laki (30-40%), dan faktor perempuan.^{2,3} Azoospermia terjadi pada sekitar 1% dari seluruh laki-laki dan 15% dari laki-laki infertil.⁴ Varikokel terjadi pada 10-20% populasi laki-laki; 35-40% pada laki-laki dengan infertilitas primer dan 80% laki-laki dengan infertilitas sekunder.⁵ Varikokel merupakan penyebab infertilitas pada laki-laki yang paling sering.⁶

Studi histopatologi pada 100 biopsi testis laki-laki infertil di Saudi Arabia, 16% biopsi memiliki gambaran *sertoli cell only syndrome* (SCOS).⁷ Studi histopatologi lain menunjukkan dari 37 laki-laki infertil dengan diagnosis azoospermia dan varikokel bilateral, terdapat 12 kasus (32%) dengan gambaran SCOS dan aplasia sel germ.⁸ SCOS dapat dinilai dengan kriteria Johnson. Nilai 2 menunjukkan spermatogenesis di testis berupa sel sertoli saja dan merupakan gambaran SCOS.^{9,10} Varikokel dapat menyebabkan kerusakan di testis berupa volume lebih kecil,^{11,12} tekstur lebih lunak,¹³ pertumbuhan testis terhambat,¹⁴ jumlah sperma berkurang,¹⁵ kerusakan progresif testis ipsilateral,¹⁶ dan atrofi testis bilateral.¹⁷ Dari 221 pasien varikokel bilateral, didapatkan gambaran SCOS pada 20 hasil biopsi.¹⁸ Penelitian eksperimental pada tikus menunjukkan bahwa varikokel dapat menyebabkan kerusakan progresif pada testis homolateral dan menyebabkan SCOS apabila kerusakan telah parah.¹⁹

Pada kondisi SCOS, tidak terdapat sel-sel spermatogenesis di tubulus seminiferus. Spermatogenesis distimulasi oleh FSH yang bekerja langsung di sel sertoli. Sel Sertoli secara langsung meregulasi FSH dengan memproduksi substrat. Tikus yang tidak memiliki FSH akan mengalami penurunan spermatogenesis secara kuantitatif pada masa dewasa²⁰ namun, pada penelitian lain disebutkan bahwa dari 37 kasus SCOS, ditemukan kadar FSH tinggi pada 29 kasus.²¹ Dilatasi vena pada varikokel menyebabkan suhu tidak optimal untuk proses spermatogenesis sehingga menjadi terhambat dan menyebabkan aliran darah balik kekurangan oksigen sehingga terjadi atrofi testis dan pengecilan volume testis.²²

Varikokel dapat menurunkan volume testis dan hambatan spermatogenesis hingga nilai kriteria Johnson 2. SCOS menyebabkan kadar FSH tinggi sebagai respons untuk menstimulasi spermatogenesis namun, belum ada penelitian

yang menunjukkan baik varikokel sebagai penyebab SCOS maupun hubungan SCOS dengan riwayat varikokel di Indonesia. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan riwayat varikokel dan kondisi SCOS melalui nilai kriteria Johnson dari biopsi testis serta hubungan SCOS dengan kadar FSH atau volume testis pada populasi pasien azoospermia.

Metode

Studi ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Data diambil dari hasil biopsi testis pasien azoospermia di Departemen Biologi Kedokteran FKUI dan data rekam medis dari Departemen Urologi RSUPNKM. Kriteria inklusi meliputi pasien azoospermia yang dibiopsi pada tahun 2011-2015 dan kriteria eksklusi pasien yang tidak memiliki data rekam medis lengkap serta pasien yang telah mendapat tata laksana varikokelektomi. Data dipilih secara *simple random sampling* untuk mendapatkan sampel minimal 110 sesuai rumus besar sampel. Data berupa nilai kriteria Johnson dari hasil pemeriksaan biopsi testis, kadar FSH, dan volume testis (diukur dengan orkidometer). Nilai kriteria Johnson 1 hingga 10.

Hasil

Tabel 1 menunjukkan nilai kriteria Johnson terbanyak pada 110 pasien azoospermia di RSCM tahun 2011-2015 adalah 5 dengan rerata 4,42 ($\pm 1,997$). Hasil biopsi bernilai 2 atau gambaran SCOS adalah 21 (19,1%).

Tabel 1. Gambaran Spermatogenesis Berdasarkan Kriteria Johnson

Kriteria Johnson	Gambaran Spermatogenik	n
1	Tidak ada <i>germ cell</i> maupun sel sertoli	8 (7,3%)
2	SCOS (tidak ada <i>germ cell</i>)	21 (19,1%)
3	Hanya ada spermatogonia	10 (9,1%)
4	Sedikit spermatosit	7 (6,4%)
5	Tidak ada spermatozoa/ spermatid, banyak spermatosit	28 (25,5%)
6	Sedikit spermatid	17 (15,5%)
7	Tidak ada spermatozoa, ada spermatid	16 (14,5%)
8	Sedikit spermatozoa	3 (2,7%)
9	Banyak spermatozoa, spermatogenesis tidak teratur	0 (0%)
10	Spermatogenesis lengkap dan tubulus sempurna	0 (0%)

Pasien yang telah dilakukan bedah varikokel atau memiliki kriteria Johnson 1 dieksklusi kemudian diambil 110 sampel. Terdapat 10 (27,8%) pasien dengan SCOS yang mengalami varikokel dengan nilai $p = 0,378$ yang menunjukkan tidak berbeda bermakna (Tabel 2).

Tabel 2. Frekuensi Varikokel pada Pasien SCOS

SCOS	Varikokel	
	Ya	Tidak
Ya	10 (27,8%)	11 (14,9%)
Tidak	26 (72,2%)	63 (85,1%)
Total	36	74

Dari 70 pasien yang memiliki data kadar FSH, 56 (80%) pasien yang tidak memiliki gambaran SCOS memiliki *mean* kadar FSH $14,1 \pm 8,6$ IU/L dan 14 (20%) pasien dengan gambaran SCOS memiliki *mean* kadar FSH $21,3 \pm 7,5$ IU/L. Terlihat perbedaan rerata kadar FSH yang bermakna (uji t berpasangan, $p < 0,05$) yaitu 7,247 antara kelompok SCOS dan tidak SCOS. Kadar FSH lebih tinggi pada pasien dengan gambaran SCOS (Tabel 3).

Tabel 3. Kadar FSH pada Kelompok SCOS dan Tidak SCOS

SCOS	n	Rerata \pm SD	Perbedaan Rerata (IK 95%)
Ya	14	$21,3 \pm 7,5$	7,247 (2,24 – 12,25)
Tidak	56	$14,1 \pm 8,6$	

Kedua testis dipandang secara independen dan dihubungkan dengan Kriteria Johnson dari masing-masing testis. Dari 96 pasien yang memiliki data volume testis, terdapat 36 testis dengan nilai Kriteria Johnson 2 dan 157 testis memiliki nilai Kriteria Johnson di atas 2. Hasil uji Mann-Whitney, memberikan nilai $p = 0,018$ yang menyatakan volume testis pada kelompok SCOS dan tidak SCOS berbeda bermakna (Tabel 4).

Tabel 4. Volume Testis Pada Kelompok SCOS dan Tidak

SCOS	n	Median (min-maks)
Ya	36	15 (5-20)
Tidak	157	20 (5-20)

Pembahasan

Setelah dilakukan analisis, ternyata tidak diperoleh bukti yang cukup mengenai hubungan

SCOS dan riwayat varikokel. Sebuah studi eksperimental pada tikus menunjukkan bahwa hanya 1 dari 20 tikus yang dibuat varikokel dengan pembedahan yang berkembang menjadi SCOS. Tikus tersebut diperiksa 12 minggu setelah dikondisikan varikokel; terjadi kerusakan testikular yang lebih parah dibandingkan tikus lain dengan perlakuan serupa dan tikus lain yang diperiksa pada waktu 4 minggu setelah dikondisikan varikokel. Tubulus seminiferus mengalami atrofi drastis, sel spermatogenik di lumen tidak beraturan, mengalami degradasi, bahkan tidak ada, dan hanya sel sertoli yang tersusun di dalam tubulus.¹⁹

Tidak ditemukannya hubungan yang signifikan ini dapat disebabkan oleh adanya faktor-faktor perancu. SCOS dapat disebabkan oleh berbagai hal selain varikokel, seperti sindrom Klinefelter, mikrodelesis kromosom Y, maupun penyebab idiopatik. Munculnya SCOS akibat varikokel juga dipengaruhi oleh durasi dan derajat keparahan varikokel karena dibutuhkan kondisi varikokel yang cukup parah untuk merusak spermatogenesis hingga menghasilkan gambaran biopsi berupa SCOS.

Pada testis normal, sel leydig dibutuhkan untuk menghasilkan testosteron yang kemudian mendukung sel sertoli yang berperan pada spermatogenesis. Pada testis yang varikokel, terjadi stres oksidatif yang menyebabkan sel leydig tidak dapat menghasilkan testosteron secara optimal dan spermatogenesis menurun. Sel leydig juga mengalami degenerasi yang menyebabkan kerusakan *germ cell* dan infiltrasi sel imun akibat inflamasi. Kedua hal tersebut menyebabkan stres oksidatif lebih jauh sehingga spermatogenesis kembali menurun.²⁵

Pada studi ini, pasien azoospermia dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok pasien SCOS (kriteria Johnson 2) dan tidak SCOS (kriteria Johnson di atas 2). Terdapat perbedaan bermakna kadar FSH kelompok SCOS dan tidak SCOS dengan kadar FSH yang lebih tinggi pada kelompok SCOS. Hasil tersebut sesuai dengan studi Berookhim et al²⁶ yaitu pasien *complete* SCOS memiliki kadar FSH lebih tinggi dibandingkan SCOS pada salah satu testis dan lebih tinggi dibandingkan azoospermia tanpa gambaran SCOS di kedua testis atau nilai Kriteria Johnson 8 ke atas. Tingginya kadar FSH diduga disebabkan oleh dua mekanisme. Pertama adalah akibat tidak adanya sel-sel spermatogenesis yang menyebabkan hipofisis anterior memproduksi FSH untuk menstimulasi spermatogenesis. Kedua, SCOS dapat disebabkan oleh disfungsi sel sertoli

sehingga spermatogenesis terhambat dan inhibin B tidak dapat diproduksi sebagai umpan balik FSH.

Terdapat perbedaan volume testis yang bermakna antara kelompok SCOS dan tidak SCOS. Sebuah studi kohort dengan sampel 640 pasien SCOS menunjukkan perbedaan volume testis dari setiap etiologi. Jumlah pasien SCOS yang disebabkan varikokel dengan volume <15 mL adalah 114 pasien, sedangkan volume ≥15 mL sebanyak 15 pasien.²⁴

Varikokel dapat menyebabkan perubahan pada testis, seperti perubahan ukuran testis. Semakin berat derajat varikokel, semakin berat perubahan ukuran testis.²⁷ Hal tersebut mungkin akibat peningkatan suhu dan aliran darah serta penurunan masukan oksigen yang menyebabkan atrofi testis dan kurang optimalnya spermatogenesis.²⁸⁻³⁰ SCOS pada studi ini diduga disebabkan varikokel. SCOS yang disebabkan oleh mikrodelesi kromosom Y tidak menyebabkan perbedaan volume yang signifikan dengan kromosom Y intak.

Varikokel dengan durasi lama atau derajat keparahan yang tinggi memiliki kemungkinan hambatan spermatogenesis yang lebih tinggi dibandingkan varikokel dengan durasi sebentar dan derajat keparahan yang rendah. Apabila demikian, terdapat kemungkinan didapatkan gambaran SCOS pada biopsi testis varikokel yang sesuai. Tata laksana berupa varikokelektomi dapat meningkatkan densitas, vitalitas, serta morfologi sperma, juga menurunkan respons oksidatif dan kerusakan DNA sperma. Tata laksana terbukti dapat mengurangi perbedaan ukuran testis kanan dan kiri setelah pembedahan.

Salah satu pemeriksaan hormon awal untuk pasien azoospermia adalah FSH. Jika FSH tinggi, biopsi testis perlu dilakukan untuk mengetahui gangguan spermatogenesis, termasuk SCOS. Selain itu, pasien azoospermia dengan volume testis yang lebih kecil juga perlu dilakukan biopsi untuk melihat kemungkinan SCOS.

Kesimpulan

Gambaran biopsi pasien azoospermia memiliki nilai Kriteria Johnson dengan frekuensi terbanyak 5 dan *mean* 5. Nilai Kriteria Johnson 2, yaitu gambaran SCOS, terdapat pada 21 (19%) pasien. Varikokel tidak dapat digunakan sebagai petunjuk adanya SCOS pada pasien azoospermia namun dengan ditemukannya kadar FSH yang lebih tinggi pada pasien SCOS, maka kadar FSH yang tinggi dapat menjadi petunjuk SCOS pada pasien azoospermia.

Daftar Pustaka

1. Moyo S, Muhwati I. Socio-cultural perspectives on causes and intervention strategies of male infertility: a case study of Mhondoro-Ngezi, Zimbabwe. *Afr J Reprod Health*. 2013;17(2):89-101.
2. Zhou M, Netto GJ, Epstein JI. High-yield uropathology. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
3. HIFERI, PERFITRI, IAUI, POGI. Konsensus penanganan infertilitas. 2013.
4. Pagani R, Brugh VM, Lamb DJ. Y chromosome genes and male infertility. *Urol Clin North Am*. 2002;29:745-53.
5. Kamal KM, Javeri K, Zini A. Microsurgical varicocelectomy in the era of assisted reproductive technology: influence of initial semen quality on pregnancy rates. *Fertil Steril*. 2001;75(5):1013-6.
6. Nagler H, Luntz R, FG. Varicocele. Dalam: Lipshultz L, Howard S, editors. *Infertility in the male*. St. Louis: Mosby Year Book; 1997.
7. 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. *Urology Annals*. 2011;3(1):19-23.
8. Saleh R, Mahfouz RZ, Agarwal A, Farouk H. Histopathologic patterns of testicular biopsies in infertile azoospermic men with varicocele. *Fertil Steril*. 2010; 94(6):2482-5.
9. Zegers-Hochschild F, Adamson G, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology and the World Health Organization Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2683-7.
10. Johnson SG. Testicular biopsy score count- a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone*. 1970;1:2-25.
11. Pinto KJ, Kroovand RL, Jarow JP. Varicocele related testicular atrophy and its predictive effect upon fertility. *J Urol*. 1994; 152:788-90.
12. Patel SR, Sigman M: Prevalence of testicular size discrepancy in infertile men with and without varicoceles. *Urology*. 2010; 75:566-8.
13. Cayan S, Akbay E, Bozlu M, et al: The effect of varicocele repair on testicular volume in children and adolescents with varicocele. *J Urol*. 2002; 168: 731-4.
14. Paduch DA, Niedzielski J. Repair versus observation in adolescent varicocele: a prospective study. *J Urol*. 1997;1128-32.
15. Sigman M, Jarow JP. Ipsilateral testicular hypertrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J Urol*. 1997;158: 605-7.
16. Zheng Y, Zhang X, Zhou J, Cheng F, Zhou B. Effects on the ipsilateral testis during progression of experimental varicocele in rat. *Med Sci Monit*, 2008; 14(6):BR122-6.

17. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU Int*. 2001; 87:499-501.
18. Tchovelidze C, Sibony M, Callard P. The testicular biopsy and spermatogenesis disturbance of infertile patients with bilateral varicocele. *Arkh Patol*. 2004; 66:40-5.
19. Liu J, Ding D, Liu J. Varicocele-caused progressive damage in bilateral testis and sertoli cell-only syndrome in homolateral testis in rats. *Med Sci Monit*. 2014;20:1931-6.
20. Sherwood L. Human physiology: from cells to systems. Edisi ke-7. California: Brooks/Cole; 2010.
21. Tuttelmann F, Dykstra N, Themmen APN, Visser JA, Nieschlag EB, Simoni M. Anti-mullerian hormone in men with normal and reduced sperm concentration and men with maldescended testes. *Fert Stert*. 2009;91(5):1812-9.
22. Nagler HM, Grotas AB. Varicocele. Dalam: Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS, editor. *Infertility in the male*. Edisi ke-4. New York: Cambridge University Press; 2009.
23. Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function. *Asian J Androl*. 2015;17:659-67.
24. Kass EJ, Stork BR, Steinert BW. Varicocele in adolescence induces left and right testicular volume loss. *BJU International*. 2001;87:499-501.
25. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin endocrinol*. 1994;40:133-6.
26. Berookhim BM, Palermo GD, Zaninovic N, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction in men with sertoli cell-only testicular histology. *Fert Stert*. 2014;102(5):1282-6.
27. Sigman M, Jarow JP. Ipsilateral testicular hypotrophy is associated with decreased sperm counts in infertile men with varicoceles. *J Urol*. 1997;158:605-7.
28. Reyes JG, Farias JG, Henríquez-Olavarrieta S, Madrid E, Parraga M, Zepeda AB, Moreno RD. The hypoxic testicle: physiology and pathophysiology. *Oxid Med Cell Longev*. 2012; 2012.
29. Bozhedomov VA, Lipatova NA, Rokhlikov IM, Alexeev RA, Ushakova IV, Sukhikh GT. Male fertility and varicocele: role of immune factors. *Andrology*. 2014 Jan 1;2(1):51-8.
30. Li F, Chiba K, Yamaguchi K, Okada K, Matsushita K, Ando M, Yue H, Fujisawa M. Effect of varicocelectomy on testicular volume in children and adolescents: a meta-analysis. *Urology*. 2012 Jun 1;79(6):1340-5.