

Hubungan Keadaan Hormon Testosteron Terikat Dengan Jumlah Dan Kualitas Spermatozoa Pria Infertil Idiopatik

Sutyarso dan Hendri Busman
Jurusan Biologi FMIPA, Universitas Lampung.
Jl. Sumantri Brojonegoro No. 1, Bandar Lampung 35145

Abstract

When studying in the association of testosterone hormone with others hormone plasma constituent it is important to recognize the forms in which the hormone is present in plasma. In men, only about 2% to 3% exists in the unbound state; about 60% is bound to sex hormone binding globulin (SHBG), about 40% is bound nonspecifically to albumin, and about 3% is bound to cortisol-binding globulin (CBG). The SHBG is transport function of testosterone to many tissues reproductive system and germinal cells. There are some questions regarding how the relationship of the SHBG or testosterone bound in fertility control of a man. The current study is aimed to elucidate the relationship among the concentration of SHBG and others hormone to spermatozoa state concerning in men unexplained infertility. Thirty infertile men heaving medicinal treatment at Biology Division School of Medicine, The University of Indonesia, Jakarta, are used in this research. Blood and cement taking from every medical patient are analyzed for both cement and endocrine analysis. The results were as follow : (1) the SHBG concentration and total testosterone are *positive correlation* to number and quality of spermatozoa; whereas the free testosterone are *not correlation*. (2) The insulin hormone are *negative correlation* to SHBG concentration. These findings indicated that SHBG protein and the number of bound testosterone hormone involved in the men fertility regulation.

Keywords: testosterone hormone, sex hormone binding globulin, spermatozoa

Pendahuluan

Di Indonesia terdapat 12% atau sekitar 3 juta pasangan infertil. Melalui pengobatan, baru berhasil menolong sekitar 50% pasangan infertil tersebut memperoleh anak sesuai yang diinginkan. Telah diketahui bahwa 30% dari semua kasus pasangan infertil disebabkan oleh pihak pria (suami). Namun belakangan ini persentase pria sebagai penyebab dalam pasangan infertil cenderung meningkat menjadi 40%.^{1,2}

Meskipun dilakukan usaha pemeriksaan (diagnosis) yang intensif dan penanganan yang sungguh-sungguh, namun masih ada factor penyebab yang belum diketahui

atau idiopatik, dan perlu digali lebih jauh. Pada beberapa kasus gangguan infertilitas pada pria disebabkan oleh faktor patofisiologi dan infertilitas idiopatik atau *unexplained infertility*. Pemeriksaan laboratorium secara rutin baik analisis plasma semen maupun analisis hormonal, tidak seluruhnya dapat menjelaskan mengenai penyebab infertilitas tersebut.^{2,3}

Hormon testosteron dapat sampai pada sel target sangat tergantung dari kadar dan kemampuan ikatan SHBG. Dengan kata lain, protein SHBG berfungsi mempertahankan keseimbangan dan disosiasi pengikatan androgen antara sistem sirkulasi dengan sel target,

sedangkan biosintesis, regulasi dan bioavailabilitas SHBG diduga dikontrol oleh banyak faktor.⁴⁻⁶

Spermatogenesis sangat tergantung pada kecukupan sejumlah hormon gonadotropin yaitu *follicle stimulating hormone* (FSH), *luteinizing hormone* (LH), dan testosteron. Hormon tersebut berfungsi mengontrol proses seluler pada sistem reproduksi yang meliputi: aliran ion-ion, aktivitas enzim, sintesis protein, sintesis dan sekresi hormon testosteron, proliferasi dan diferensiasi sel germinal, maturasi spermatozoa, dan komunikasi antar sel.⁷ Hambatan terhadap biosintesis dan transportasi hormon-hormon reproduksi, dapat menyebabkan infertilitas pada pria.² Khusus untuk testosteron, perbedaan efektivitas kerja pada sel germinal maupun sel target lainnya, diduga sangat tergantung baik kadarnya, struktur molekul, serta kemampuan ikatan SHBG.^{5, 8, 9}

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah ada hubungan antara berbagai keadaan hormon dengan jumlah dan kualitas spermatozoa, terutama pada pasien pria infertil idiopatik. Hal ini penting, karena hasilnya dapat digunakan sebagai dasar pemeriksaan (diagnosis), pengobatan (terapi), dan bahkan sangat mungkin untuk pengembangan kontrasepsi pria secara hormonal.

Metode Penelitian

Subyek Penelitian

Penelitian ini menggunakan 30 pasien pria infertil yang datang berobat/konsultasi di Bagian Biologi FKUI Jakarta. Setelah dilakukan evaluasi kesehatan terhadap masing-masing pasien oleh dokter ahli dari Bagian Biologi FKUI, kemudian diambil darahnya sebanyak 5 - 8 ml dan diminta untuk

mengeluarkan semen atau air maninya untuk keperluan analisis konsentrasi dan kualitas spermatozoa.

Analisis Semen

Pedoman analisis semen menggunakan Penuntun Laboratorium WHO untuk Pemeriksaan Semen Manusia. Secara fisik semen kemudian diukur atau dicatat volume, pH, dan warnanya; selanjutnya ditentukan konsentrasi, viabilitas, motilitas, morfologi spermatozoa, dan uji HOS (*hypoosmotic swelling test*) untuk mengetahui integritas membran spermatozoa.¹⁰

Analisis Endokrin

Darah diambil melalui pembuluh vena dari masing-masing subyek sebanyak 10 mL, darah kemudian didiamkan lebih kurang 60 menit pada suhu ruangan, atau pada suhu 4°C semalaman. Serum diperoleh dengan cara sentrifugasi dengan kecepatan 2000 x g selama 20 menit, kemudian disimpan pada suhu -20°C sampai waktu pemeriksaan.^{8, 11}

Pemeriksaan hormon dalam penelitian ini, seluruhnya dilakukan di *Laboratorium Makmal Immunoendokrinologi* FKUI, Jakarta. Hormon yang diperiksa meliputi : kelompok hormon peptida yaitu FSH, LH, dan insulin, yang dilakukan dengan teknik antibodi rangkap RIA (*radio immuno assay*). Selanjutnya kadar hormon steroid yaitu testosteron total (TT), testosteron bebas (FT), dan estradiol (E2), dilakukan dengan teknik *Coat-A-Count* ¹²⁵I fase padat sebagai bahan radioaktif.¹¹

Hasil dan Pembahasan

Hasil analisis semen dan endokrin disajikan pada Table 1, sedangkan analisis korelasi antar variabel

disajikan pada Tabel 2. Hormon menunjukkan bahwa, ada hubungan testosteron yang terikat pada protein korelasi positif antara banyaknya pengangkut, adalah penting untuk testosteron terikat dengan jumlah dan mempertahankan bioavailabilitasnya di kualitas spermatozoa (Tabel 2). dalam tubuh. Hasil penelitian ini

Tabel 1. Hasil analisis spermatozoa dan hormon terhadap 30 pasien pria infertil (*idiopatik*) yang berobat di Bagian Biologi FKUI Jakarta.

Variabel yang diamati	Rata-rata \pm SD	Nilai kisaran
A. Analisis spermatozoa		
1. Konsentrasi (juta/ml)	20,84 \pm 16,12	1,1 – 54,4
2. Viabilitas (%)	59,37 \pm 12,22	30 – 77
3. Motilitas (%)	60,37 \pm 8,99	38 – 76
4. Morfologi Normal (%)	17,86 \pm 12,87	0 – 35
5. Uji HOS positif (%)	44,13 \pm 28,76	0 – 78
B. Analisis hormon		
1. FSH (mIU/ml)	6,64 \pm 3,36	4,05 – 12,72
2. LH (mIU/ml)	6,02 \pm 1,71	3,94 – 9,55
3. Testosteron total (ng/ml)	5,79 \pm 2,32	2,59 – 12,37
4. Testosteron bebas(pg/ml)	14,28 \pm 4,14	6,64 – 19,71
5. Estradiol (pg/ml)	34,40 \pm 10,66	14,07 – 56,42
6. Insulin (mIU/ml)	25,13 \pm 8,37	5,52 – 34,50
C. Protein SHBG		
1. Kadar SHBG (nmol/ml)	23,09 \pm 16,51	6,33 – 63,82
2. Daya ikat SHBG (%)	43,58 \pm 11,32	21,27 – 72,24

Tabel 2. Nilai koefisien korelasi (r) antar variabel yang diamati terhadap 30 pasien pria infertil (*idiopatik*) yang berobat di Bagian Biologi FKUI Jakarta.

Hormon	Spermatozoa				SHBG
	Jumlah	Motilitas	Morfologi	Uji HOS	
FSH	0,584*	0,456	0,394	0,517*	0,324
LH	0,475	0,379	0,376	0,422	0,357
Testosteron total	0,553*	0,498*	0,621**	0,667**	0,671**
Testosteron bebas	0,277	-0,325	-0,225	-0,456*	-0,545*
Estradiol	0,222	-0,217	0,324	0,213	0,458*
Insulin	-0,241	0,198	0,201	0,278	-0,435*
SHBG	0,627**	0,457*	0,589**	0,655**	--

Keterangan : *) ada korelasi, berbeda nyata ($P < 0,05$);
**) ada korelasi, berbeda sangat nyata ($P < 0,01$).

Sebaliknya, tidak ada korelasi ($r=0,257$) antara testosteron bebas dengan jumlah dan kualitas spermatozoa ($P>0,05$). Ini menunjukkan bahwa testosteron bebas yang diperoleh dalam penelitian ini sangat rendah, atau sebaliknya sebagian besar testosteron terdapat dalam keadaan terikat pada protein pengangkut.

Menurut Rosner,⁶ daya ikat SHBG terhadap hormon testosteron, sangat menentukan efektivitas hormon tersebut pada sel-sel target. Ini disebabkan respon fisiologi sel-sel target muncul apabila testosteron terlebih dahulu berikatan secara sempurna dengan SHBG. Ada petunjuk bahwa, pada hewan yang diberi makanan rendah kalori daya ikatnya lebih rendah dibandingkan dengan hewan uji yang diberi makanan tinggi kalor.¹² Dengan demikian banyaknya testosteron yang terikat pada protein pengangkut sangat berhubungan dengan jumlah dan kualitas spermatozoa. Disamping itu, biosintesis SHBG oleh sel-sel hepatoma (Hep-G2) *in vitro* dihambat oleh hormon insulin dan dipacu oleh tiroksin dan estradiol.^{6, 13, 14}

Hasil penelitian ini, memperkuat hipotesis yang pernah diajukan oleh Rosner⁶ sebelumnya, bahwa mekanisme kerja testosteron pada sel target untuk sampai menimbulkan efek fisiologis, testosteron harus berikatan terlebih dahulu dengan SHBG. Selanjutnya sisi reseptor (receptor site) dari SHBG yang sudah berikatan dengan testosteron tersebut menempel pada sel target untuk meningkatkan cAMP.

Hasil studi epidemiologi juga menjelaskan bahwa SHBG berkorelasi positif dengan umur, kadar testosteron total, dan hormon tiroksin; tetapi berkorelasi negatif dengan insulin dan trigliserida, sehingga diasumsikan bahwa regulasi SHBG berhubungan dengan metabolisme lipid, protein, dan

karbohidrat.⁴ Aktivitas androgenic yang tinggi, pada obesitas tampaknya berhubungan dengan rendahnya kadar SHBG dan tingginya persentase testosteron bebas. Di samping itu kadar SHBG dan testosteron bebas berkorelasi positif dengan meningkatnya insulin. Hal ini karena aktivitas androgenic yang tinggi menyebabkan kelainan insulin.¹⁵

Studi lainnya menunjukkan bahwa diet pada pria dapat mengubah produksi dan metabolisme hormon seks (steroid) dan juga SHBG. Sementara itu Reed *et al*,¹⁶ membuktikan bahwa diet rendah lemak yang diberikan pada pria normal dapat menurunkan kadar SHBG dan meningkatkan konsentrasi testosteron bebas. Di samping itu, diet barat (40% kalori berasal dari lemak) yang diberikan pada pria vegetarian dapat meningkatkan sekresi metabolit steroid melalui urin, sebaliknya menurunkan sekresinya apabila pria omnivora diberikan diet pria vegetarian.¹⁷ Dengan demikian komposisi makanan (diet) merupakan factor penting dalam regulasi SHBG, sehingga SHBG tersebut sangat mungkin terlibat dalam pengaturan fertilitas melalui keseimbangan hormon seks.^{8,9}

Selanjutnya, hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tes kualitas membran spermatozoa dengan metode HOS (*hypoosmotic swelling test*) berkorelasi positif ($r=0,667$) dengan testosteron total dan berkorelasi positif ($r=0,655$) dengan kadar SHBG. Demikian juga menunjukkan adanya hubungan korelasi positif terhadap morfologi normal spermatozoa (Tabel 2). Dengan demikian baik jumlah spermatozoa maupun kualitas spermatozoa, keduanya dikontrol oleh banyaknya testosteron dan kualitas ikatannya di dalam sirkulasi.

Hasil kajian ini melengkapi laporan sebelumnya,^{6, 9} bahwa timbulnya kasus pria mandul yang selama ini tidak bisa

dijelaskan atau idiopatik (*unexplained infertility*) sangat mungkin berhubungan dengan kadar, struktur dan daya ikat SHBG terhadap testosteron. Hal ini secara keseluruhan akan mempengaruhi hormon lain yang berhubungan dengan pengendalian fertilitas.¹⁸

KESIMPULAN

1. Ada hubungan keadaan testosteron terikat dengan jumlah dan kualitas spermatozoa pada pasien yang diduga tergolong pria infertil idiopatik (*unexplained infertility*).
2. Kadar testosteron total atau testosteron terikat dan SHBG berkorelasi positif dengan jumlah spermatozoa dan kualitas spermatozoa pada pria infertil idiopatik.
3. Tidak ada hubungan korelasi antara testosteron bebas dengan jumlah spermatozoa dan kualitas spermatozoa pada pria infertil idiopatik.
4. Penentuan struktur, kadar dan daya ikat protein pengikat (SHBG) dapat digunakan sebagai variabel penting dalam menilai infertilitas idiopatik pada pria.

Daftar Pustaka

1. Adimoelja A. 1985, Faktor fertilitas pria dan cara pemeriksaannya. Manual Infertilitas, Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, Penerbit FKUI, Jakarta. pp. 45-64.
2. Gangi GR, Nagler HM. 1992, Clinical evaluation of the subfertile man. *Infert Reprod Medicin Clin North Am.* Vol.3. pp.299-317.
3. Nieschlag E, Leifke E. 1997, Empirical therapies for idiopathic male Infertility. In: *Andrology.* E Nieschlag and HM Behre (Editors),

Spring-Verlag, Berlin. Pp.313-322.

4. Hautanen A, Sarna S, Pelkonen R, Adlercreutz H. 1993, Serum sex hormone binding globulin, cardiovascular risk factors, and adrenal cortisol responses to dexamethaxone and corticotropin. *Metabolism.* Vol. 42. pp.870-874.
5. Joshep DR.1994., Structure, function, and regulation of androgen binding protein/sex hormone binding globulin (SHBG). *Vitamin and Hormones.* Vol. 49. pp.197-204.
6. Rosner W. 1990, The functions of corticosteroid binding globulin an sex hormone binding globulin. *Endocrinol Rev.* Vol.11. pp. 80-91.
7. Weinbauer GF, Gromoll J, Simoni M, Nieschlag E. 1997, Physiology of testicular function. In: *Andrology.* E Nieschlag and HM Behre (Editors), Spring-Verlag, Berlin. pp. 25-60.
8. Suhana N, Sutyarso, Moeloek N, Soeradi O, Sukmaniah SS. 1999, The effects of feeding an Asian or Western diet on sperm number, sperm quality and serum hormone levels in cynomolgus mokeys injected with tesosterone enanthate plus depot medroxyprogesterone acetate. *Int J Androl.* Vol. 22. pp.102-112.
9. Sutyarso. 2003, Protein pengikat hormon seks/sex hormone binding globulin (SHBG) sebagai parameter evaluasi klinik laki-laki intertil. *Majalah Kedokteran Indonesia.* Vol. 53. pp.18-24.
10. Tadjudin M.K. 1988, Penuntun Laboratorium Untuk Pemeriksaan Semen Manusia. Penerbit FKUI, Jakarta.

11. Jaqoeb TZ. 1990., Faktor immuno-endokrinologis dan seluler lingkungan mikroalir peritoneal yang berperan pada infertilitas Idiopatik wanita. Disertasi, Program Pascasarjana UI.
12. Lermite V, Terqui M. 1991, Plasma sex steroid binding protein (SBP) in mature heifer: effects of the reproductive status, nutritional levels, and porcine growth hormone, and estradiol treatment. Biol Reprod. Vol. 44. pp. 864-870.
13. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. 1988, Inhibition SHBG production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab. Vol. 67. pp.870-874.
14. Pugeat, M., Crave, J.C., Elidani, M. 1991, Pathophysiology of SHBG: Relation to insulin. J. Steroid Biochem Molec Biol. Vol. 40. pp.841-849
15. Evans DJ, Hoffman RG, Kalkhoff RK, Kissebah AH. 1983 Relationships of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. Vol.57. pp.304-309.
16. Reed MJ, Cheng RW, Simmonds M, Richmon W, James VHT. 1987, Dietary lipid: and additional regulator of plasma levels of SHBG. J Clin Endocrinol Metab. Vol. 64. pp.1083-85.
17. Hill P, Wynder EL, Garbaczewski L, walker ARP. 1982, Effect of diet on plasma and urinary hormones in south African black men with prostatic cancer. Cancer Res. Vol. 42. pp.3864-3869.
18. Mendel CM. 1989, The free hormone hypothesis: A physiologically based mathematical model. Endocrinol Rev. Vol.10. pp.232-274.