



ISBN: 978-602-097-251-0



Pertemuan Ilmiah Tahunan Persandi VI Pandi XX

LIFE EXTENSION STRATEGIES AND RECENT REPRODUCTIVE HEALTH ISSUES

Hotel Patrajasa, 18 - 20 April 2012, Semarang

DAFTAR ISI

SUSUNAN ACARA PIT PERSANDI 2012.....	6
• WORKSHOP MALE INFERTILITY.....	6
• WORKSHOP SEXUAL DYSFUNCTION	6
• SIMPOSIUM, KAMIS 19 APRIL 2012	7
• SIMPOSIUM, JUM'AT 20 APRIL 2012	8
KATA PENGANTAR	11
WORKSHOP.....	12
1. GENE ANALYSIS IN INFERTILE MAN, Sultana MH Faradz	13
2. ASSESSMENT AND MANAGEMENT OF HYPOACTIVE SEXUAL DESIRE DISORDER, Wimpie Pangkahila	14
3. SPERMATOGENESIS STAGING AND TESTIS XENOGRAFTING, Susilo Wibowo	16
4. THE ROLE OF INTRA UTERINE INSEMINATION IN MALE INFERTILITY MANAGEMENT, Aucky Hinting	19
5. PREMATURE EJACULATION: FROM A PSYCHOGENIC TO A BIOGENIC DISORDER, Johannes Soedjono.....	21
6. CHRONIC ENDOMETRITIS A COMMON CAUSE OF IMPLANTATION FAILURE OF IVF, Fadjar Siswanto	23
7. FAKTOR PSIKOLOGIS VAGINISMUS DAN DISPAREUNIA, Muchammad Syamsulhadi	25
8. ENVIRONMENTAL TOXINS IMPACT ON COUPLE INFERTILITY: PREVENTION AND TREATMENT OPTIONS, Tri Indah Winarni, Susilo Wibowo.....	27
9. SEX THERAPY AS A TREATMENT OF PREMATURE EJACULATION, J. Alex Pangkahila	28

SIMPOSIUM	31
10. LIFE STYLE AND ENVIRONMENT EPIGENETIC AND EPIGENOMIC OVERVIEW THEIR RELATION TO HEALTH AND HERITABILITY OF THE DISEASES, Susilo Wibowo.....	32
11. IDEAL SEX SURVEY IN INDONESIA, Bang-Ping Jiann.....	36
12. TESTOSTERONE APPLICATION IN ANDROLOGY, Nukman Moeloek	38
13. RADIKAL BEBAS DAN AKIBATNYA :TINJAUAN PADA PROSES PENUAAN DAN SISTEM REPRODUKSI PRIA, Dicky Moch Rizal	41
14. TESTOSTERONE DEFICIENCY AND METABOLIC SYNDROME THE EVIDANCE, Nugroho Setiawan	42
15. UJI KEMAMPUAN SPERMA DARI TRANSPORTASI HINGGA FERTILISASI, Tri Bowo Hasmoro,	44
16. WHAT IS NEW AND WHAT IS TRUE OF PDE5 INHIBITOR ?, Nugroho Setiawan,.....	46
17. VASCULAR HEALTH AND TESTOTERONE CONCETRATION, Ismoyo Sunu	47
18. MALE HORMONAL, WHAT TO DO WHEN THE PATIENT DOES NOT RESPOND, Obrien S. Tendean	48
19. WHAT ARE THE ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES FOR MALE INFERTILITY?, Aucky Hinting	52
20. LABORATORY EXAMINATION TO DETECT ANTISPERM-ANTIBODY IN MALE AND FEMALE, M.P. Budyandini D. Pramesti.....	53
21. SEXUAL FUNCTION POST NEO-VAGINOPLASTY, Gatut Hardianto, Suhartono DS,	54
22. THE EFFECT OF OXYGEN FREE RADICALS ON HUMAN SPERM FUNCTION AND AGING, Taufiqurrachman.....	55
23. FROM HERBS TO PHYTO-PHARMACEUTICALS, FACTS OR ANECDOTAL IN DELAYING AGING, FX Arif Adimoelja	57
24. WHAT AGING MEANS TO MEN'S HEALTH, FX Arif Adimoelja,.....	59

25. GENETIC AND ENVIRONMENTS ROLES ON AGING PROCESS AND REPRODUCTIVE ORGAN DEVELOPMENT, Sultana MH. Faradz	61
26. A NEW DISCOVERY OF THE MECHANISM OF PDE-5I TO PROMOTE HARDNESS AND DURATION OF PENILE ERECTION, FX Arif Adimoelja, .	62
27. CAN WE PROTECT SPERMATOGENESIS AGAINST TESTICULAR INSULT, Taufiqurrachman Nasihun	65
28. SAFETY AND EFFICACY OF GROWTH HORMONE REPLACEMENT THERAPY IN AGING MALE, Susilo Wibowo	67
29. GANGGUAN DORONGAN SEKSUAL PADA WANITA, Ariawan Soejoenoes	71
30. ASSESSMENT OF ADVERSE EFFECTS OF TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY – WHAT TO DO?, Johannes Soedjono	76
31. CALORIE RESTRICTION TO ENHANCES QUALITY OF LIFE IN AGING, Susilo Wibowo.....	78
32. IMMUNE RESPONSES ON MALE REPRODUCTIVE INFECTION AND ITS TREATMENT, Indra G. Mansur	82
33. FETAL HYPOGONADISM AND DISORDERS OF MALE SEXUAL DEVELOPMENT, Kiagus Muhammad Arsyad.....	84
34. ERECTILE DYSFUNCTION AS AN INDICATOR OF AGING PROCESS, Wimpie Pangkahila	85
35. ELEMEN IMUN PADA TESTIS MANUSIA SEBAGAI <i>IMMUNE PRIVILEGE SITE</i> , Kiagus Muhammad Arsyad.....	87
36. PSYCHOLOGICAL ASPECTS : DIFFICULTY TO GET EXCITATION AND ORGASM, Hastaning Sakti.....	88
37. HIV IN HUMAN SEMEN, Hudl Winarso.....	98
38. SOURCES AND FUNCTIONS OF PROSTAGLANDINS IN THE TESTIS: EVIDENCE FOR THEIR RELEVANCE IN MALE (IN)FERTILITY, Herman Wibisono	99
39. EXERCISE THAT ENHANCES TESTOSTERONE CONCENTRATION AND PREVENT MALE PREMATURE AGING, Nugroho Setiawan	101
FREE PAPER.....	102

40. PROFILE OF MALE REPRODUCTIVE SYSTEM IN JUVENILE, IMMATURE, AND MATURE WISTAR RATS (*RATTUS NORVEGICUS* BERKENHOUT, 1769), Laksmindra F., 103
41. EFEK EKSTRAK KUDA LAUT (*HIPPOCAMPUS KUDA BLEEKER*) TERHADAP KUANTITAS DAN KUALITAS SPERMATOZOA MENCIT PUTIH (*MUS MUSCULUS L.*), Trisnawati,S.Si, M.Kes 104
42. SEXUAL DYSFUNCTION IN SCHIZOPHRENIA, Anries K Sodak 106
43. TIGA PULUH DELAPAN PERSEN PRIA LANSIA MENDERITA DIABETES, KADAR TESTOSTERONE DAN PROTEIN IKAT HORMON SEX MENURUN, ML Edy Parwanto 112
44. BEYOND PROSTATE CANCER (PC) : INACCURATE AND UNDERTREATED IN ELDERLY (CLINICAL REVIEW), Djoko Trihadi 114
45. THE DEVELOPMENT OF JUSTICIA GENDARUSSA BURM.FAS MALE CONTRACEPTION, Dyan Pramesti 116
46. AGEING PROCESS CAN WE STOP?, Rudi Juwana 118
47. HUBUNGAN TESTOSTERON DENGAN SEL SPERMATOGENIK TIKUS PUTIH JANTAN (*Ratus norvegicus*) SETELAH DIBERI SENYAWA AKTIF DAUN BELUNTAS, Eko Susetyarini 123
48. PERANAN PROTEIN DEFENSIN BETA DALAM MATURASI SPERMA, Evelyn Loanda 124
49. PEMISAHAN SPERMATOZOA X DAN Y DENGAN KATODA - ANODA SECARA IN VITRO, Musanip 131
50. POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) UNTUK KONFIRMASI PEMISAHAN SPERMATOZOA X DAN Y DENGAN METODE ASAM – BASA, Moch.Maswan, 132
51. PENGARUH DOSIS BERULANG FILTRAT BUNGA SEPATU (*Hibiscus rosasinensis*) TERHADAP KUALITAS SPERMATOZOA TIKUS PUTIH (*Rattus norvegicus*) JANTAN, Roimil Latifa 133
52. IN VITRO EFFECTS OF KY JELLY® AND DUREX PLAY® ON HUMAN SPERM QUALITY IN REPRODUCTIVE AGE 136

53. MEASUREMENT OF OXYGEN SATURATION USING A PENIS WITH FINGER TIP PULSE OXIMETER IN PATIENTS WITH ERECTILE DYSFUNCTION, Supardi..... 137
54. HUBUNGAN ANTARA DIABETES MELLITUS DENGAN ANDROPAUSE, FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA, Endang Sahir, M.Sc dan Lodewyx Bobby Nindra Nugraha.....136

Can We Protect Spermatogenesis against Testicular Insult

By: Taufiqurrachman

(Medical college of Sultan Agung Islamic University)

Abstrak

Spermatogenesis adalah proses pembentukan spermatogonium menjadi spermatozoa. Spermatogenesis berlangsung dalam tubulus seminiferus melalui tiga tahapan. Bermula dari replikasi spermatogonia, yang diikuti oleh meiosis, dan spermiogenesis. Setiap spermatogonium menghasilkan 16 spermatosit primer, masing-masing kemudian membentuk 4 spermatid dan berakhir dengan 4 spermatozoa. Tiga juta spermatogonium perhari menjalani spermatogenesis sehingga kurang lebih 200 juta spermatozoa dibentuk. Mengingat separo dari sperma mati selama proses spermatogenesis, sehingga hanya menyisakan 100 juta spermatozoa. Namun demikian, dalam kenyataan banyak pria yang mengalami infertil akibat oligoasthenoteratozoospermia (OAT) yang berhubungan dengan gangguan testis.

Di antara berbagai penyebab OAT, gaya hidup yang salah mempunyai pengaruh yang berarti terhadap kejadian OAT. Gaya hidup sehat selain mampu menjaga kesehatan tubuh juga mampu melindungi proses spermatogenesis dari berbagai gangguan pada testis. Di antara berbagai gaya hidup yang berpengaruh terhadap fungsi testis adalah: kebiasaan merokok, intake alcohol yang berlebihan, dan penggunaan telephone. Berbagai kebiasaan tersebut menyebabkan peningkatan ROS dan penurunan antioxidant SOD. Khusus pada intake alcohol yang berlebihan sering juga disertai dengan pemburukan intake nutrient. Exercise yang tidak terukur, baik kurang atau berlebihan dapat meningkatkan kadar ROS. Di sisi lain exercise yang chronic intensive, selain meningkatkan kadar ROS juga disertai dengan penurunan kadar testosteron melalui aksis hypothalamus-hypofisis-testis. Pemakaian celana dalam ketat, mandi sauna, dan berbagai kegiatan yang meningkatkan suhu intrascrotal dapat menurunkan kualitas sperma, bahkan menyebabkan fragmentasi DNA. Penurunan kualitas sperma akibat peningkatan suhu lebih disebabkan oleh protein G yang gagal menjadi second messenger dari FSH dan LH pada testis.

Mengubah gaya hidup tidak sehat menjadi gaya hidup sehat mampu memperbaiki kualitas sperma, dan secara tidak langsung akan melindungi testis dari berbagai kerusakan dan infertilitas pria.

Key word: spermatogenesis, life style, testicular insult

Abstract

Spermatogenesis is the process transforming spermatogonium to spermatozoa. This process takes place within seminiferus tubule of testis through 3 phases. The spermatogenesis process is initiated from germ cells replication, followed by meiosis, and finally spermiogenesis. Each germ cell give raise 16 primer spermatocytes, each of them results in 4 spermatids and subsequently 4 sperms. There are 3 million germ cells undergo spermatogenesis per day, and about 200 million sperms should be formed later on. Considering half of sperm die during spermatogenesis process, eventually only remain 100 million sperms. However, actually most of males undergo infertility as a consequent of worsen of sperm quality especially oligoasthenoteratozoospermia (OAT) due to testis insult.

There are several causes of OAT, among other things is related to life style. The unfit life style has significant influence toward OAT occurrences. On the other hand, healthy life style

aside from capable to increase in health status, as well as the protection of spermatogenesis from various insult of the testis. Several life styles have been proved influencing toward testicular function are smokes, intake alcohol, and likely phone usages. The aforementioned habit induces the increase in ROS production and antioxidant SOD depression. In addition to increase in ROS production, alcohol intake also deteriorates the intake of nutrient. Immeasurable exercise, both lack of exercise or chronic intensive exercise may induce increase in ROS production. In addition to increase in ROS production, chronic intensive exercise also suppresses testosterone concentration through axis of hypothalamus-hypophysis-testis. Furthermore, tight underwear, chronic sauna, and some activities that increase in intrascrotal temperature may decrease in sperm quality, even cause DNA fragmentation. Decrease in sperm quality, subsequent of testis temperature elevation is caused by impairment of protein G as an internal messenger from FSH and LH in the testis.

Change the life style from unfit to healthy life style is much necessitated to ameliorate of sperm quality and indirectly protect from various testis insult and male infertility.

Key word: spermatogenesis, life style, testicular insult

Pendahuluan

Setengah dari penyebab kejadian infertile pada pasangan usia subur berasal dari kaum pria.¹ Sebagian besar penyebab infertil dari kaum pria berhubungan dengan gangguan spermatogenesis.² Spermatogenesis adalah sebuah proses transformasi spermatogonium menjadi spermatozoa yang berlangsung dalam tubulus seminiferus testis. Setiap spermatogonium menghasilkan 16 spermatosit primer. Setiap spermatosit primer kemudian membentuk 4 spermatid, dan setiap spermatid akan membnetuk empat spermatozoa.³ Dalam sehari, dengan mekanisme tersebut, sekitar tiga juta spermatogonium menjalani transformasi, sehingga kurang lebih akan dihasilkan 200 juta spermatozoa.² Dalam kenyataan, selama proses spermatogenesis berlangsung, separo atau lebih berbagai tingkat sel mengalami apoptosis, sehingga hanya menyisakan sekitar 100 juta spermatozoa atau kurang. Konsekuensi dari kondisi tersebut menyebabkan banyak pria mengalami infertil akibat oligoasthenoteratozoospermia (OAT). Berbagai bukti menunjukkan bahwa OAT sangat berhubungan dengan gangguan fungsi testis yang disebabkan oleh pilihan gaya hidup.^{4,5} Mengacu pada fakta tersebut, terdapat pertanyaan yang perlu dicarikan jawaban. Pertanyaan yang dimaksud adalah: dapatkah kita melindungi gangguan spermatogenesis akibat gangguan fungsi testis yang disebabkan oleh pilihan gaya hidup?

Dikenal dua fungsi testis yang berhubungan dengan proses reproduksi yaitu: steroidogenesis dan spermatogenesis. Kedua fungsi testis tersebut sangat dipengaruhi oleh berbagai keadaan seperti: peningkatan suhu testis, trauma, infeksi/inflamasi, dan varicocele, yang berhubungan dengan kesalahan memilih gaya hidup.^{4,6} Kesalahan memilih gaya hidup yang berakibat pada penurunan kualitas parameter sperma perlu dipelajari, mengingat banyak pria yang telah mengalami OAT dan infertile ternyata berhubungan dengan pilihan gaya hidup.⁴ Menurut para expert WHO, diprediksi akan terjadi penambahan 2 juta kasus infertilitas baru setiap tahun yang berhubungan dengan factor lingkungan atau pilihan gaya hidup.^{7,8} Mengacu kepada angka prediksi tersebut, maka memahami hubungan antara berbagai kondisi yang ditimbulkan oleh pilihan gaya hidup dan berdampak pada fungsi testis serta OAT, diharapkan dapat menekan bahkan menurunkan angka infertilitas pria. Di sisi lain pembiaran terhadap

kesalahan memilih gaya hidup, diperkirakan akan terus meningkatkan angka infertilitas, sehingga dapat menimbulkan problem social dan kependudukan.

Selama ini, para ilmuwan hanya menjelaskan bagaimana hubungan antara berbagai kondisi atau penyakit dengan penurunan kualitas parameter sperma secara sporadis. Konsekuensi dari penjelasan seperti itu, sering membuat para professional tidak dapat memahami secara baik terhadap problem infertilitas, terutama mereka yang berada pada pelayanan infertilitas primer maupun sekunder. Sebagai akibat, proteksi, solusi dan penanganan terhadap problem infertilitas sering tidak tepat sasaran, bahkan pasangan infertil sering terpaksa menghentikan pengobatan tanpa hasil.⁹ Mengacu pada uraian tersebut, maka penjelasan secara integrative bagaimana hubungan berbagai kondisi atau penyakit dengan gaya hidup, fungsi testis, dan OAT menjadi sangat penting. Pemahaman yang utuh terhadap hubungan berbagai penyakit dengan pilihan gaya hidup, fungsi testis dan OAT, diharapkan dapat meningkatkan kemampuan para professional dalam mengelola kasus infertile pada pria.

Setiap manusia hampir pasti mempunyai pilihan gaya hidup sesuai dengan kesenangan, pengetahuan, tujuan, dan hasil yang didambakan. Bagaimanapun, sebuah pilihan tidak pernah secara mutlak dapat memenuhi seluruh keinginan setiap orang tanpa menimbulkan efek lain. Sebagai contoh, seorang pria yang datang ke gymnastic untuk mendapatkan kebugaran tubuh dan bentuk tubuh yang ideal berotot, ternyata sebagian mengalami infertilitas yang berhubungan penurunan fungsi testis. Berbagai observasi menunjukkan bahwa pria yang datang ke gymnastic untuk mendapatkan bentuk tubuh yang berotot sering disertai dengan penggunaan obat jenis steroid, yang tanpa disadari dapat menekan fungsi testis melalui umpan balik.³ Selain itu, durasi dan intensitas exercise juga sering melebihi ukuran dan kapasitas yang telah ditetapkan berdasarkan detak jantung maksimal. Lebih lanjut exercise juga dilakukan dengan menggunakan training park yang sangat ketat, sehingga menyebabkan peningkatan temperatur scrotum.⁴ Sebagai konsekuensi, testis mengalami gangguan fungsi yang disebabkan oleh produksi radikal bebas yang berlebihan dan gangguan transduksi sinyal. Dua yang terakhir sangat berpengaruh terhadap proses transformasi spermatogonium menjadi spermatozoa, dengan akibat OAT. Di bawah ini akan dibahas bagaimana hubungan gaya hidup dengan gangguan fungsi testis, OAT, dan berbagai upaya untuk menangkal gangguan spermatogenesis.

Spermatogenesis

Setiap hari ratusan juta spermatozoa dibentuk dalam testis melalui proses yang dikenal dengan spermatogenesis. Spermatogenesis adalah proses transformasi spermatogonia menjadi spermatozoa dalam tubulus seminiferus yang berlangsung melalui tiga tahap. Bermula dari replikasi spermatogonia, yang diikuti oleh miosis, kemudian spermiogenesis.^{3,10} Replikasi spermatogonia ditandai oleh pembelahan mitosis untuk memperbanyak jumlah spermatogonia. Dalam fase mitosis terdapat tiga type spermatogonia yaitu: tipe A gelap, tipe A pucat, dan tipe B. Dalam keadaan normal spermatogonia type A gelap tidak menjalani proliferasi, dan berfungsi sebagai stem sel. Stem sel tersebut akan mengalami proliferasi ketika terjadi kerusakan atau pengurangan sel spermatogonia oleh berbagai sebab. Di sisi lain spermatogonia tipe A pucat mengalami diferensiasi menjadi tipe B. Spermatogonia tipe B kemudian mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi spermatosit primer dalam fase miosis preleptoten yang secara aktif membentuk DNA. Dalam fase kedua, spermatosit primer yang diploid mengalami pembelahan miosis. Pembelahan miosis terdiri dari dua pembelahan secara berturutan dari spermatosit primer yang diikuti oleh hanya satu duplikasi kromosom. Akhir dari pembelahan miosis adalah pembentukan empat spermatid yang mempunyai kromosom haploid. Fase akhir dari

spermatogenesis adalah spermiogenesis, yang ditandai oleh perubahan dan perkembangan struktur spermatid. Spermatid yang merupakan sel bundar kemudian mengalami pemanjangan menjadi spermatozoa setelah menyelesaikan fase spermiogenesis. Selama spermiogenesis spermatid mengalami kondensasi kromatin, pembentukan struktur nucleus sel, pembentukan flagellum, dan ekspulsi sebagian besar sitoplasma. Selain itu pada fase spermiogenesis, 85% histon dari nucleus diganti dengan protamin yang memungkinkan pengemasan DNA secara ketat, sehingga tidak mudah diserang oleh oksidan. Penggantian histon oleh protamin membutuhkan pemecahan sementara spermatozoa yang diinduksi oleh enzim topoisomerase II dan akan ditutup kembali oleh enzim yang sama. Kelainan pada pengemasan DNA akibat defisiensi protamin dapat menyebabkan DNA rentan dari serangan oksidatif sehingga DNA mengalami fragmentasi.^{3,10}

Secara umum spermiogenesis dibagi menjadi 4 fase yaitu: fase golgi, cap, acrosomal, dan maturasi. Fase golgi ditandai oleh kemunculan gelembung acrosom yang diikuti oleh pembentukan ukuran craniocaudal yang simetris. Fase cap ditandai oleh pemanjangan spermatid dan perkembangan acrosom yang meliputi separoh sampai duapertiga bagian cranial spermatid. Dalam fase acrosomal, nucleus sel mengalami kondensasi dan sel menjalani pemanjangan. Sebagian besar histon hilang selama kondensasi dan terjadi penurunan transkripsi gen.^{3,11} Sebagai akibat, chromatin nucleus menjadi sangat terkondensasi, yang secara tidak langsung menggambarkan bahwa protein yang diperlukan selama proses spermiogenesis sudah ditranskripsikan sebelum masuk fase spermiogenesis. Kejadian tersebut sesuai dengan temuan yang menyebutkan bahwa spesies RNA mempunyai waktu paruh yang panjang.³ Berbagai bukti pada tikus menunjukkan bahwa RNA protein binding mempunyai peran yang sangat penting dalam kondensasi chromatin, sedangkan protein translasi hanya berperan dalam mengontrol mekanisme kondensasi. Selain itu flagellum yang merupakan kompleks aksonema yang terdiri dari dua singlet dalam dan 9 mikrotubulus luar ganda, matang pada fase acrosomal ini. Sedangkan fase maturasi ditandai oleh pengeluaran sisa sitoplasma atau residual body. Residual body kemudian difagosit oleh sel Sertoli yang mempunyai fungsi regulasi. Spermatid yang telah memanjang bersama dengan residual body mempengaruhi fungsi sekresi sel Sertoli untuk memproduksi cairan tubuler, inhibin, androgen binding protein, dan interleukin 1.^{3,11} Setelah residual body mengalami degradasi, spermatozoa kemudian menjalani spermiasi atau pelepasan spermatozoa ke lumen tubuler. Spermiasi dipengaruhi terutama oleh modifikasi hormon, temperatur, dan toksin, yang tingkat sensitifitasnya sampai sekarang belum diketahui.³ Spermatozoa yang tidak menjalani spermiasi difagosit oleh sel Sertoli dengan akibat oligospermia atau azospermia. Spermatid yang masih bundar dan yang sudah memanjang telah mempunyai informasi lengkap untuk kepentingan fertilisasi. Oleh karena itu penggunaan metode *intra cytoplasmic sperm injection* (ICSI) dengan spermatid dimungkinkan dapat menghasilkan fertilisasi jika spermatozoa tidak ditemukan atau azospermia. Bagaimanapun, bukti menunjukkan bahwa kerusakan DNA tidak berhubungan dengan fertilisasi rate, tetapi berhubungan dengan pregnancy rate.⁶ Spermatid, meskipun melalui ICSI berhasil melakukan fertilisasi, namun embrio sulit berkembang, dan berakhir dengan kegagalan implantasi. Manusia menyelesaikan seluruh proses spermatogenesis dalam 74 hari, yang diikuti oleh pematangan spermatozoa di dalam epididimis selama 21 hari.³

Spermatogenesis sebagaimana diuraikan di atas memerlukan interaksi sel Leydig, sel Sertoli, dan sel spermatogonia yang bersinergi dengan hormon FSH dan LH yang berasal dari hipofisis anterior. Konsentrasi tinggi Testosteron endogen dalam testis memegang peranan penting dalam inisiasi dan pemeliharaan spermatogenesis. Konsentrasi tinggi Testosteron sangat dipengaruhi oleh

sekresi LH, sementara FSH bekerja pada sel Sertoli untuk membentuk berbagai protein dan growth factor. Protein dan growth factor yang dimaksud meliputi: androgen binding protein, inhibin, activin, faktor stem sel, plasminogen aktivator, transferin, glikoprotein tersulfatasi, lactate, dan pembentukan blood testis barrier (BTB). Pembentukan BTB berlangsung pada saat sel Sertoli berhenti membelah dan spermatosit primer menjalani pembelahan miosis. Akibat pembentukan BTB epithelium menjadi terpisah dua yaitu bagian basal untuk sel germinal muda dan adluminal untuk sel germinal yang lebih tua (spermatosit primer).³ Selama pubertas terjadi peningkatan kadar FSH yang menyebabkan sel Leydig menjadi peka terhadap rangsangan LH. Sekali spermatogenesis berlangsung dalam testis dewasa maka sel Sertoli menjadi kurang responsive terhadap FSH. Berbagai studi menunjukkan bahwa orang dewasa yang mengalami hipogonadotropik hipogonadism baik secara spontan atau diinduksi, namun pernah mengalami pubertas, ternyata pemberian LH secara tunggal mampu mereinisiasi spermatogenesis. Pria yang dibuat hipogonadotropik dengan pemberian Testosterone enanthate, spermatogenesis dapat diinisiasi kembali dengan pemberian HCG atau FSH secara tunggal. Sementara itu pemberian kombinasi HCG dan FSH lebih berhubungan dengan peningkatan densitas spermatozoa dibanding pemberian secara tunggal.^{3,12} Mengacu pada uraian tersebut maka penambahan FSH pada dewasa untuk reinisiasi dan pemeliharaan spermatogenesis menjadi tidak penting, tetapi berguna untuk meningkatkan respon spermatogenic terhadap LH atau HCG. Di lain pihak pada pria yang mengalami hipogonadotropik sejak sebelum pubertas, pemberian LH secara tunggal tidak cukup untuk menginisiasi spermatogenesis. Penambahan FSH pada subyek yang sama ternyata mampu menginisiasi spermatogenesis. Mengacu pada fakta tersebut, maka pemberian FSH mempunyai peran penting dalam memprogram dan menghidupkan mesin spermatogenesis pada saat pubertas. Sekali pemrograman mesin berlangsung dan spermatogenesis mengalami inisiasi, maka LH secara tunggal cukup untuk mempertahankan dan menginisiasi kembali spermatogenesis.^{3,12}

Faktor yang Mengganggu Fungsi Testis

Status kesehatan manusia bagaikan pendulum yang berayun dari sickness, wellness, dan fitness.¹³ Sebagian besar manusia mengejar status fitness atau paling tidak wellness dengan berbagai cara. Cara yang biasa dipakai untuk mendapatkan status kesehatan wellness atau fitness itulah yang kemudian dikenal sebagai pilihan gaya hidup. Pilihan gaya hidup sering merupakan *tradeoff* antara goal yang ingin dicapai dengan pengorbanan yang dilakukan. Sebagai contoh, untuk mendapatkan status wellness atau fitness, orang mesti mau berkorban untuk tidak merokok, membatasi intake kalori, dan melakukan aktivitas fisik yang terukur. Ternyata orang yang bersedia berkorban dan mampu mengendalikan diri terhadap berbagai godaan kesenangan agar mendapatkan status wellness atau fitness adalah satu di antara seribu.¹⁴ Fakta tersebut menggambarkan bahwa untuk mendapatkan status kesehatan yang optimal ternyata tidak mudah, sangat dipengaruhi oleh pilihan gaya hidup. Mengacu pada fakta tersebut, maka sebagian orang akan mengalami gangguan kesehatan yang berdampak pada fungsi organ, termasuk testis. Berbagai pilihan gaya hidup yang berhubungan dengan faktor yang berpotensi dapat mengganggu status kesehatan, berdampak pada fungsi testis, dan menyebabkan penurunan kualitas parameter sperma akan diuraikan di bawah ini.

Pakaian Ketat dan mandi Sauna

Penggunaan pakaian dalam yang ketat dan kebiasaan mandi sauna, sangat berpengaruh terhadap peningkatan temperature testis. Scrotum yang terletak menggantung di luar tubuh, bila dibiarkan bebas dapat memanjang atau memendek sesuai dengan perubahan temperature

lingkungan. Temperature tinggi, menyebabkan scrotum memanjang (relaksasi), sedangkan temperature rendah menyebabkan scrotum memendek (kontraksi). Perubahan tersebut dimaksudkan untuk mempertahankan temperatur testis agar tetap stabil $1.5 - 2.5^{\circ}\text{C}$ di bawah suhu kulit scrotum, dan $3 - 4^{\circ}\text{C}$ di bawah temperature tubuh.³ Selain itu temperature rendah testis, juga dikendalikan oleh dua system pengaturan panas yang terdiri dari: (i). Kulit scrotum yang sangat tipis, mempunyai lapisan subcutan yang keras, dan permukaan yang sangat luas. Karakteristik kulit yang demikian mudah untuk mentranfer panas ke lingkungan luar. (ii). Pleksus pampiniformis, tersusun oleh arteri testicular yang berkelok, dikelilingi oleh beberapa vena bergelung yang mengelilingi arteri beberapa kali, sehingga mampu berperan sebagai pendingin (radiator).³ Darah yang berasal dari tubuh ketika sampai pada pleksus pampiniformis, mengalami pendinginan sebelum masuk ke testis. Upaya tersebut perlu dilakukan, mengingat peningkatan suhu testis menyebabkan gangguan spermatogenesis yang berakhir dengan OAT dan infertilitas. Penjelasan secara molekuler bahwa kegagalan spermatogenesis akibat peningkatan temperature testis disebabkan oleh kegagalan transduksi sinyal hormon. Laporan yang dikemukakan oleh Liri dkk, menyebutkan bahwa peningkatan temperature testis sampai 35°C menyebabkan protein G yang merupakan protein essensial untuk transduksi sinyal FSH dan LH pada testis tidak aktif. Protein G hanya mau aktif pada temperature 34°C .¹⁵ Berbagai bukti baik pada binatang coba maupun pada manusia menyebutkan bahwa peningkatan temperature intrascrotum menyebabkan penurunan konsentrasi, motilitas, dan peningkatan kerusakan DNA pada spermatozoa.¹⁶ Studi yang dilakukan oleh Mieusset dkk, menunjukkan bahwa rerata temperature scrotum pada penderita infertile nonazoospermia lebih tinggi 0.5°C dibanding pria fertile.¹⁷ Demikian pula dengan studi yang dilakukan oleh Carlsen dkk pada 27 pria sehat, menunjukkan bahwa pria sehat dengan hyperthermia 35% mengalami penurunan konsentrasi spermatozoa, 20% mengalami peningkatan spermatozoa immotil, dan 7% mengalami penurunan morfologi spermatozoa. Sampel sperma diperiksa setiap bulan, dan dilakukan selama 16 bulan setelah periode panas. Lebih lanjut makin panjang periode panas, makin berat pula penurunan kualitas parameter sperma.¹⁸ Di antara berbagai penyebab peningkatan tempertaur scrotum seperti disebutkan di atas adalah penggunaan pakaian dalam yang ketat. Studi yang dilakukan oleh Evers dkk terhadap 20 pria sehat dengan pakaian dalam ketat selama 6 bulan, kemudian diikuti dengan pakaian dalam yang longgar selama 6 bulan, menunjukkan bahwa 50% pria mengalami penurunan parameter sperma selama menggunakan pakaian dalam ketat. Penurunan parameter sperma kembali baik setelah menggunakan pakaian dalam yang longgar selama 6 bulan. Sampel sperma diperiksa setiap 2 minggu, dan dilakukan selama satu tahun.^{4,19} Penyebab lain dari peningkatan temperature scrotum adalah mandi sauna. Berbagai studi menunjukkan bahwa peningkatan temperature scrotum akibat mandi sauna selain menunjukkan kegagalan spermatogenesis sperma juga banyak germ sel yang mengalami apoptosis.²

Merokok

Banyak pria merokok yang tidak meyakini, kalau merokok mempunyai dampak pada gangguan spermatogenesis. Gangguan spermatogenesis pada perokok berhubungan dengan stres oksidatif.⁴ Berbagai studi menunjukkan bahwa merokok meningkatkan jumlah leukosit 48%, kadar reactive oxygen species (ROS) 107%, dan penurunan 10 poin kadar antioksidan total.^{6,20,21} Bukti lain menunjukkan bahwa, dengan menggunakan sperm chromatin structure assay pria yang infertile perokok mempunyai indeks DNA fragmentasi lebih tinggi dibanding pria fertile bukan perokok. Berbagai studi juga menunjukkan bahwa pada pria perokok aktifitas glutathione tereduksi (GSH) dan glutathione S transferase lebih rendah pada pria merokok dibanding pria

fertile dan sehat. Insiden penurunan konsentrasi, motilitas, dan morfologi normal spermatozoa juga meningkat pada pria perokok dibanding bukan perokok. Hasil studi tersebut diperkuat oleh studi Pasquolatto, yang melaporkan bahwa terdapat korelasi negative antara merokok dengan penurunan aktivitas SOD. Meta-analisis terhadap 27 studi yang menginvestigasi hubungan antara merokok dengan kualitas parameter sperma menunjukkan bahwa sebagian besar studi berhasil membuktikan bahwa merokok berhubungan dengan penurunan konsentrasi, motilitas, dan morfologi normal spermatozoa.⁴ Lebih dari itu pria merokok juga menunjukkan penurunan antioksidan vitamin C dan vitamin E. Mengacu pada hasil studi tersebut, secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa merokok dapat memperburuk kualitas parameter sperma melalui peningkatan jumlah leukosit, ROS, dan penurunan kadar antioksidan SOD, vitamin C, dan vitamin E pada ejakulat.^{22,23}

Intake Alkohol

Intake alcohol yang terlalu banyak juga mempunyai peran dalam penurunan kualitas parameter sperma. Hasil studi yang dilakukan oleh Gazuani dkk, menunjukkan bahwa konsumsi alcohol berhubungan dengan penurunan persentasi spermatozoa dengan morfologi normal. Di sisi lain intake alcohol dapat meningkatkan kadar ROS sistemik.²⁴ Peningkatan kadar ROS sering diperberat oleh penurunan kadar nutrient yang terjadi akibat terlalu banyak mengkonsumsi alcohol. Meskipun pengaruh alcohol terhadap penurunan kualitas parameter sperma sering disebut dalam berbagai literatur, namun penelitian tersebut masih sangat sedikit, oleh karena itu masih perlu penelitian lebih lanjut untuk konfirmasi.

Exercise yang Tidak Terukur

Olahraga jenis apapun (aerobic, resisten, stretching) sangat bermanfaat bagi kesehatan bila dilakukan secara rutin dan terukur. Rutin dimaksudkan dilakukan setiap hari atau minimal 4 kali dalam seminggu. Terukur adalah intensitas olahraga yang telah ditentukan berdasarkan detak jantung maksimal sesuai dengan usia. Sementara durasi adalah exercise yang dilakukan dalam hitungan waktu tertentu, sebagai contoh, aerobic memerlukan waktu 12 menit/hari agar mendapatkan nilai kesehatan paru dan jantung. Olahraga ternyata sangat berpengaruh terhadap kualitas parameter sperma. Santai, terlalu ringan, maupun terlalu berat berolahraga mempunyai pengaruh terhadap kualitas parameter sperma.⁴ Berbagai studi menunjukkan bahwa olahraga yang lama dengan intensitas tinggi berpengaruh terhadap penurunan kadar testosterone melalui penekanan aksis hypothalamus-hipofisis-testis.^{25,26} Testosterone adalah hormone yang diproduksi oleh sel Leydig testis, berfungsi pada maturasi spermatozoa pada fase spermiogenesis. Defisiensi testosterone mengakibatkan maturasi tidak berlangsung optimal, sehingga sebagian besar spermatozoa gagal menjadi matur, dan menyisakan banyak sel bundar atau immature.³ Berbagai bukti menunjukkan bahwa produsen terbesar ROS dalam ejakulat adalah kadar leukosit yang aktif dan sel immature.⁴ Bukti lain pada manusia menunjukkan bahwa olah raga dengan intensitas tinggi mampu meningkatkan kadar ROS sistemik. Masih perlu penelitian lebih lanjut apakah kadar ROS sistemik yang tinggi langsung berpengaruh terhadap peningkatan kadar ROS dalam ejakulat dan penurunan kualitas parameter spermatozoa. Meskipun demikian, studi pada tikus yang dilakukan oleh Manna dkk, dengan intensitas exercise yang tinggi berhubungan dengan penurunan fungsi testis dan kualitas sperma yang meliputi konsentrasi spermatozoa, kadar testosterone, dan stres oksidatif.²⁷

Penggunaan Mobile Phone

Dewasa ini sebagian besar orang telah menggunakan gadget (mobile phone; MP) dalam berkomunikasi, tanpa menyadari dampak samping yang ditimbulkan. Sampai sekarang, memang belum ada fakta yang menunjukkan bahwa angka infertilitas meningkat pada pengguna MP. Bagaimanapun, pengguna MP, terutama pasangan usia subur yang belum mempunyai anak perlu waspada dalam menggunakan MP. Menurut studi yang dilakukan oleh Repacholi, bahwa MP dengan kekuatan frekuensi 900 MHz mengeluarkan radiasi elektromagnetik yang mempunyai dampak terhadap tubuh.²⁸ Inmark melaporkan bahwa menurut hasil studi yang dilakukan pada kelinci menunjukkan bahwa, MP juga terbukti dapat menginduksi pembentukan RB pada jaringan.²⁹ Koyu A dkk kemudian melanjutkan studi tersebut pada tikus Sprague Dawley dan mendapatkan hasil bahwa antioksidan golongan cafeic acid phenethyl ester dan polifenol yang merupakan constituent propolis ternyata terbukti mampu menurunkan kadar lipoperoksida, meningkatkan SOD, dan glutathion peroksidase setelah mendapatkan paparan gelombang electromagnetic 900 MHz.³⁰

Proteksi terhadap disfungsi testis

Seperti diuraikan di atas bahwa berbagai pilihan gaya hidup dapat berpengaruh terhadap penurunan status kesehatan, yang berdampak pada gangguan fungsi testis dan penurunan kualitas spermatozoa. Untuk menghindari agar tidak terjadi gangguan spermatogenesis akibat gangguan fungsi testis, maka menghindari gaya hidup yang salah seperti: memakai celana dalam ketat, merokok, minum alkohol, penggunaan MP, dan olahraga yang berlebihan menjadi prioritas utama. Selain itu, secara empiric, temperature testis dapat didinginkan dengan cara merendam diri dalam air dingin bukan es. Waktu terbaik melakukan perendaman diri adalah pada sore hari, setelah selama seharian melakukan aktifitas fisik dengan berpakaian lengkap. Lebih lanjut dapat menggunakan antioksidan untuk melindungi spermatogenesis akibat gangguan fungsi testis. Sebelum memutuskan untuk menggunakan antioksidan perlu mempertimbangkan berbagai hal seperti: (i) ratio prooksidan-antioksidan yang sampai saat ini belum diketahui,⁶ (ii) dalam batas tertentu prooksidan sangat berguna untuk fungsi spermatozoa (hiperaktivasi, capacitasi, reaksi akrosom, dan fertilisasi),^{9,31} sementara oversupplay antioksidan dapat mengganggu fungsi tersebut, (iii) tidak ada antioksidan tunggal yang mampu meningkatkan capabilitas fertilitas pria. Mengingat penderita infertil dengan pakaian ketat, perokok, pengguna telpon genggam, olahraga berlebihan, dan intake alcohol, mempunyai kadar ROS tinggi dibanding pria fertil.⁹ Penderita tersebut dapat langsung diberikan antioksidan.

Simpulan

Mengacu pada uraian sebagaimana disebutkan di atas, maka dapat disimpulkan bahwa berbagai perilaku yang dapat meningkatkan temperature scrotum dan atau peningkatan kadar ROS dalam ejakulat seperti menggunakan pakaian dalam yang ketat, mandi sauna, merokok, intake alcohol, olahraga yang berlebihan, dan menggunakan MP dapat menurunkan fungsi testis dan kualitas parameter sperma. Menghindari berbagai perilaku tersebut, secara otomatis dapat melindungi dan mencegah gangguan fungsi testis. Selain itu, merendam diri terutama pada sore hari dan menggunakan anti oksidan dapat melindungi spermatogenesis dari gangguan fungsi testis.

Kepustakaan

1. Muratori M, Luconi M, Marchiani S, et al. Molecular markers of human sperm functions. *International Journal of Andrology* 2008; 32: 25–45
2. Swerdloff RS, Wang C. Causes of male infertility. In Snyder JP, Matsumoto AM, Martin KA. Eds. *Uptodate*, September; 2011
3. Weinbauer GF, Gromol J, Nieschlag E. Physiology of Testicular Function. In: Nieschlag E, Behre M. Eds. *Andrology, Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997; 25 - 33
4. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *International Journal of Urology* 2009; 16: 449 – 57
5. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress and male infertility. *Indian J Med Res* 2009; 129: 357 – 67
6. Lanzame F. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 19, 5: 638 - 59
7. Kenkel S, Rolf C, Nieschlag E. Occupational risks for male fertility: An analysis of patients attending a tertiary referral centre. *Int. J. Androl.* 2001; **24**: 318–26.
8. Auger J, Eustache F, Andersen AG *et al.* Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Hum. Reprod.* 2001; **16**: 2710–7.
9. Agarwal A, Alamaneni SSR. Role of Free Radical in Female Reproductive Disease and Asisted Reproduction. *Reproductive BioMedicine Online*; www.rbmonline.com. 9; (3). 2004. P. 338 – 3347
10. Krawetz SA, De Rooij DG, Hedger MP. Molecular aspects of male fertility *International Workshop on Molecular Andrology* 2009; EMBO reports VOL 10 | NO 10.
11. Tunc O, Thompson J, Tremellen K. Improvement in sperm DNA quality using an oral antioxidant therapy. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 18 (6), 761-768
12. Bhasin S. testicular disorders. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, Saunders Elsevier. 2008. P. 673 & 679
13. Anonym. What is the firness, *The Crossfit Journal*, October 2002; 1 – 11
14. Wibowo S, Taufiqurrachman. *Andropause: Patofisiologi dan Simptom*, FK UNDIP/R.S. Dr. Kariadi, FK Unissula/RISA, 2007. Semarang
15. Liri T, dkk. Rapid GDP release from G α in patients with gain and loss of endocrine function. *Nature* 1994; 371, 164 – 68
16. Perez-Crespo M, Pintado B, Gutierrez-Adan A. Scrotal heat stress effects on sperm viability, sperm DNA integrity, and the offspring sex ratio in mice. *Mol. Reprod. Dev* 2007; **75**: 40–7.
17. Mieusset R, Mansat A, Bujan L, Pontonnier F, Mondinat C, Grandjean H. Association of scrotal hyperthermia with impaired spermatogenesis in infertile men. *Fertil. Steril* 1987; **48**: 1006–10.
18. Carlsen E, Andersson AM, Petersen JH, Skakkebaek NE. History of febrile illness and variation in semen quality. *Hum. Reprod* 2003; **18**: 2089–92.
19. Evers CH, Tiemessen JL, Bots RS. Tight-fitting underwear and sperm quality. *Lancet* 1996; **347**: 1844–5.
20. Arabi M, Mosthagi H. Influence of cigarette smoking on spermatozoa via seminal plasma. *Andrologia* 2005; **37**: 119–24.

21. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Nelson DR, Thomas AJ. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: A prospective study. *Fertil. Steril* 2002; **78**: 491–9.
22. Vine MF. Smoking and male reproduction: A review. *Int. J. Androl.* 1996; **19**: 323–37.
23. Mostafa T, Tawadrous G, Roaia MM, Amer MK, Kader RA, Aziz A. Effect of smoking on seminal plasma ascorbic acid in infertile and fertile males. *Andrologia* 2006; **38**: 221–4.
24. Gazuani MR, Ozturk O, Templeton A. care of the infertile couple in: reproductive medicine in the twenty first century proceeding of the 17th world congress on fertility and sterility, Melbourne, Australia, The Parthenon publishing group. Boca Raton, Washington DC 2002; 107
25. Hackney AC. Endurance exercise training and reproductive endocrine dysfunction in men: Alterations in the hypothalamic-pituitary-testicular axis. *Curr. Pharm Des.* 2001; **7**: 261–73.
26. Raastand T, Bjoro T, Hallen J. Hormonal responses to high and moderate intensity strength exercise. *Eur. J. Appl. Physiol* 2001; **82**: 121–8.
27. Manna I, Jana K, Samanta PK. Intensive swimming exercise-induced oxidative stress and reproduction dysfunction in male Wistar rats: Protective role of alpha-tocopherol succinate. *Can. J. Appl. Physiol* 2004; **29**: 172–85.
28. Repacholi MH. Health Risk from the use of mobile phone. *Toxicol Lett* 2001; **120**: 323 – 331.
29. Irmak MK, Fadillioglu E, Gullec M et al. Efect of electromagnetic radiation from a cellular phone on the oxidant and antioxidant level in rabbits. *Cell Biochem Funct* 20 2002; 279 – 283
30. Koyu A, Ozguner F, Yilmaz HR, Uz E, Cesur G, Ozcelik N. The protective effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on oxidative stress in rat liver exposed to the 900 MHz electromagnetic field. *Toxicology and Industrial Health* 2009; **25**: 429 - 34
31. Nieschlag E. Prevalence of Infertility. In: Nieschlag E, Behre HM, Eds. *Andrology, Male Reproductive Health and dysfunction*. Berlin Hiedelberg; Spinger-Verlag, 1997; 6.