

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Aksis Hypothalamus-Hipofisis-Testis

Daerah interaksi antara sistem saraf dan sistem endokrin atau neuroendokrin primer adalah pada hipotalamus dan hipofisis. Hipotalamus mengandung beberapa nuklei sel-sel neuronal, dimana di dalam nuklei ini terdapat kelompok-kelompok sel-sel khusus yang melepaskan suatu hormon atau hormon-hormon tertentu. Hipotalamus juga mengatur fungsi otak lain, termasuk suhu, nafsu makan, rasa haus, perilaku seksual, reaksi defensif seperti marah dan takut, dan ritme tubuh. Dimana semuanya itu memiliki komunikasi yang luas dengan daerah tubuh lainnya.^{16, 18}

Hipotalamus mengandung dua jenis sel-sel neurosekretorik yang dapat meningkatkan potensial aksi, melepaskan hormon, dan diatur oleh sistem hormonal maupun susunan saraf pusat. Hipofisis dibagi menjadi dua bagian fungsional, anterior dan posterior. Bagian anterior dari hipofisis disebut adenohipofisis yang mensekresi hormon-hormon seperti ACTH, FSH, LH, TSH merangsang kelenjar target adrenal, gonad, dan tiroid. Sedangkan hipofisis posterior atau neurohipofisis mensekresi hormon vasopresin dan oksitosin ke dalam sirkulasi.^{16, 18}

Hormon FSH dan LH terikat pada reseptor ovarium dan testis serta mengatur fungsi gonad dengan merangsang produksi steroid seksual dan gametogenesis. Pada pria, LH akan merangsang produksi testosteron dari sel interstisial testis (sel Leydig). Pematangan spermatozoa memerlukan LH dan FSH. FSH merangsang pertumbuhan testis dan mempertinggi produksi androgen-binding-protein oleh sel Sertoli, yang merupakan komponen tubulus testis yang berguna menyokong pematangan spermatozoa. Androgen-

binding protein ini menyebabkan konsentrasi testosteron yang tinggi pada spermatozoa, suatu faktor penting pada pembentukan spermatogenesis normal.¹⁶⁻¹⁸

2.2 Endocrine Disruptor Chemicals (EDC)

Endocrine disruptor dapat diartikan sebagai senyawa dari lingkungan yang dapat mengganggu aktifitas kerja dari hormon natural pada tubuh manusia yang berfungsi dalam menjaga homeostasis, fungsi reproduksi, dan pembentukan dari organ-organ penting lainnya. Gangguan tersebut dapat terjadi pada tahap sintesis, transport/distribusi, aksi, dan eliminasi. Baru-baru ini terdapat gagasan tentang hubungan antara senyawa kimia yang ada di lingkungan bebas dengan adanya gangguan pada hormon-hormon endokrin manusia. Senyawa tersebut dikatakan sebagai *endocrine disruptor/ hormonally active agent (HAA)/ environmental estrogen/ endocrine modulating substance/ eco-estrogen/ xeno-estrogen*, dan atau *endocrine active compound*.^{19, 20}

Senyawa kimia lingkungan (pollutan) dapat bersifat sebagai *Endocrine Disrupts Chemical* yang dapat mengganggu sistem endokrin seperti sekresi hormon dari kelenjar endokrin, perubahan total jumlah eliminasi pada tubuh, dan gangguan mekanisme *feedback* dari hormon tersebut. Pada akhirnya EDC tersebut dapat bekerja seperti hormon aslinya pada masing-masing reseptornya. EDC akan berikatan dengan reseptor dan dapat merangsang sekresi dari hormon-hormon endokrin lainnya ataupun sebaliknya mengakibatkan *feed back negatif* pada hipotalamus.¹⁹ Atau dengan kata lain EDC akan mempengaruhi efek kerja dari hormon endogen aslinya. Beberapa diantaranya EDC muncul secara natural sebagai senyawa fitoestrogen dan beberapa diantaranya merupakan senyawa kimia sintetis atau senyawa hasil buatan manusia. Akhir-akhir ini dilakukan penelitian mengenai kandungan senyawa-senyawa tersebut yang sudah tersebar bebas pada produk-produk atau alat-alat rumah tangga seperti pestisida, fungisida, insektisida.¹⁹ Senyawa-senyawa tersebut sudah terdapat di tanah, air, dan makanan yang sehari-harinya di konsumsi oleh manusia. Efek dari estrogen buatan

(*xenoestrogen/estrogen-like*) tersebut lebih lemah dibanding estrogen natural atau aslinya, namun estrogen buatan memiliki sifat-sifat yang dapat berakibat fatal pada tubuh manusia. Sifat tersebut adalah lipofilik, dimana senyawa estrogen tersebut mudah terikat pada jaringan-jaringan lemak sehingga terdeposit atau terkumpul pada jaringan lemak tersebut. Kemudian *estrogen-like* tersebut memiliki waktu paruh yang lebih lama sehingga dapat tersimpan lebih lama pada tubuh manusia. Di lingkungan EDC tidak mudah hancur, mereka terakumulasi di tanah dan juga endapan-endapan. Dimana melalui sumber daya alam tersebut akan berhubungan langsung dengan hewan dan manusia yang menggunakannya. Konsekuensinya, manusia atau hewan yang mengkonsumsi sumber tersebut secara berlebihan akan mendapatkan efek langsung dari polutan yang terkandung di lingkungan itu.^{19, 21, 22}

Akibat gangguan sistem endokrin maka akan timbul gangguan pada organ yang fungsinya diatur oleh hormon endokrin tersebut. Contohnya seperti pembentukan organ, pertumbuhan, dan juga pematangan organ reproduksi. Tubuh manusia dapat mengatur secara otomatis produksi dari hormon-hormon endokrin melalui mekanisme *feedback*.¹⁹ Apabila sekresi dari hormon yang dibutuhkan dirasa sudah cukup atau berlebihan maka organ target atau hormon tersebut akan memberikan signal kepada kelenjar endokrin yang merangsang untuk berhenti memproduksinya. Begitu juga sebaliknya, bila hormon yang dibutuhkan dirasa kurang maka organ target akan mengirim sinyal kepada kelenjar endokrin agar memproduksi hormon yang dibutuhkan. Sehingga akan tercipta keseimbangan dari konsentrasi hormon-hormon tersebut. Dalam keadaan normal, apabila tubuh terpapar EDC akan mengurangi jumlah konsentrasi dari EDC agar tidak berefek toksik. Namun terdapat perbedaan mekanisme pada janin, anak-anak, dan masa dewasa, pada masa anak-anak/janin mekanisme tersebut belum berfungsi dengan baik. Tentu saja masa janin dan anak-anak lebih rentan terkena dampak EDC, karena mereka masih mengalami masa pertumbuhan dimana sel-selnya masih berdiferensiasi membentuk sel yang lebih sempurna. Sistem imun pada janin dan anak-

anak belum terbentuk secara sempurna seperti pada dewasa. Karena itulah pada masa janin dan anak-anak akan mendapatkan efek yang lebih buruk dari paparan EDC.¹⁹

2.3 Pestisida dan Insektisida

2.3.1 Pengertian Pestisida

Peraturan Menteri Pertanian Nomor : 07/PERMENTAN/SR.140/2/2007 mendefinisikan bahwa pestisida adalah zat kimia atau bahan lain dan jasad renik serta virus yang digunakan untuk: 1) memberantas atau mencegah hama-hama tanaman, bagian-bagian tanaman atau hasil-hasil pertanian. 2) Memberantas rerumputan. 3) Mematikan daun dan mencegah pertumbuhan tanaman yang tidak diinginkan. 4) Mengatur atau merangsang pertumbuhan tanaman atau bagian-bagian tanaman, tidak termasuk pupuk. 5) Memberantas atau mencegah hama-hama luar pada hewan-hewan piaraan dan ternak. 6) Memberantas dan mencegah hama-hama air; 7) Memberantas atau mencegah binatang-binatang dan jasad-jasad renik dalam rumah tangga, bangunan dan alat-alat pengangkutan; 8) Memberantas atau mencegah binatang-binatang yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia atau binatang yang perlu dilindungi dengan penggunaan pada tanaman, tanah atau air.²³ Dalam makna yang sederhana pestisida (Inggris : *pesticide*) berasal dari kata *pest* dan *cide*. Pest yang berarti hama, dan cide yang berarti racun/mematikan. Sedangkan dalam arti luas pestisida didefinisikan sebagai suatu bahan kimia yang digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan/perkembangan hama, penyakit, dan gulma.²⁴ Pestisida secara umum digolongkan kepada jenis organisme yang akan dikendalikan populasinya. Insektisida, herbisida, fungisida dan nematosida digunakan untuk mengendalikan hama, gulma, jamur

tanaman yang patogen dan nematoda. Jenis pestisida yang lain digunakan untuk mengendalikan hama dari tikus dan siput.²⁵

Berdasarkan ketahanannya di lingkungan, maka pestisida dapat dikelompokkan atas dua golongan yaitu yang resisten dimana meninggalkan pengaruh terhadap lingkungan dan yang kurang resisten. Pestisida yang termasuk organochlorines termasuk pestisida yang resisten pada lingkungan dan meninggalkan residu yang terlalu lama dan dapat terakumulasi dalam jaringan melalui rantai makanan, contohnya DDT, Cyclodienes, Hexachlorocyclohexane (HCH), endrin.¹¹ Pestisida kelompok organofosfat adalah pestisida yang mempunyai pengaruh yang efektif sesaat saja dan cepat terdegradasi di tanah, contohnya Disulfoton, Parathion, Diazinon, Azodrin, Gophacide, dan lain-lain.²⁶ Namun sayangnya, dari semua keuntungan dari jenis pestisida tersebut memiliki dampak yang buruk bagi kesehatan manusia. Janin, bayi, dan anak-anak terutama sangat rentan terhadap efek toksik dari penggunaan pestisida dan insektisida tersebut.^{2, 14, 27}

Telah diberitahukan bahwa ada sekitar 2,5 juta ton pestisida telah digunakan di seluruh dunia. Namun tidak lebih dari 1% yang tepat penggunaannya terhadap hama. Sedangkan 99% terpapar secara sembarangan ke lingkungan sekitar dan beberapa diantaranya tersebar jauh dari titik tujuan semula.²⁷ Beberapa pestisida berefek buruk pada kesehatan manusia yaitu dapat menyebabkan perubahan atau mutasi genetik pada sel manusia, dapat mengubah fungsi hormon endokrin, dan dapat menurunkan kerja dari sistem penghambat tumor manusia.²⁸ Karena adanya gangguan dari fungsi hormon endokrin maka pestisida tersebut secara langsung mempengaruhi kualitas dari produksi sel spermatozoa pada pria atau pertumbuhan sel telur yang tidak normal pada wanita.²⁹ Selain itu juga berakibat pada macam-macam gangguan kesehatan manusia, seperti pertumbuhan kelamin, tingkah laku, dan bahaya reproduksi lainnya.²⁸ Organofosfat yang terkandung dalam pestisida juga dikaitkan dengan adanya infertilitas pada pria dan penurunan bentuk normal dari spermatozoa.^{29, 30}

Pengaruh paparan pestisida terhadap janin, bayi, dan anak-anak lebih berdampak buruk dibanding paparan terhadap orang dewasa.²⁸ Semua itu disebabkan oleh karena pertumbuhan anak-anak yang masih berlanjut. Anak-anak mengkonsumsi udara, makanan, dan minuman lebih banyak daripada dewasa karena keperluan pertumbuha. Sedangkan di lain sisi secara tidak langsung anak-anak juga terpapar oleh bahan-bahan toksik yang terkandung dalam udara, makanan, dan minuman tersebut. Kemudian sistem pencernaan dari bayi/janin belum sempurna seperti pada dewasa. Dimana pada dewasa akan lebih mudah membuang/mengekskresi sisa-sisa metabolisme atau bisa dikatakan racun yang dihasilkan dari konsumsi udara, makanan, dan minuman tesebut.^{16, 17}

2.3.2. Organofosfat

Lebih dari 50.000 komponen organofosfat telah disintesis dan diuji untuk aktivitas insektisidanya. Tetapi yang telah digunakan tidak lebih dari 500 jenis saja dewasa ini. Semua produk organofosfat tersebut berefek toksik bila terjadi kontak dengan manusia.³¹

Beberapa contoh pestisida yang termasuk ke dalam golongan organofosfat antara lain : *Azinophosmethyl, Azinophosmethyl, Chloryfos, Demeton Methyl, Dichlorovos, Dimethoat, Disulfoton, Ethion, Palathion, Malathion, Parathion, Diazinon, Chlorpyrifos.*

Organofosfat disintesis pertama di Jerman pada awal perang dunia ke II. Pada awal sintesisnya diproduksi senyawa tetraethyl pyrophosphate (TEPP), parathion dan schordan yang sangat efektif sebagai insektisida, tetapi juga cukup toksik terhadap mamalia. Penelitian berkembang terus dan ditemukan komponen yang poten terhadap insekta tetapi kurang toksik terhadap manusia seperti malathion, tetapi masih sangat toksik terhadap insekta.

Tabel 2. Nilai LD50 insektisida organofosfat

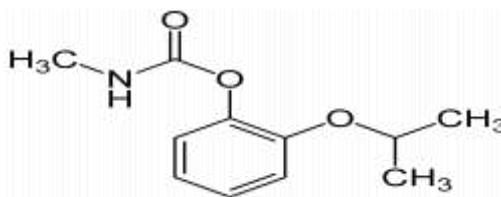
Komponen	LD50 (mg/Kg)
Akton	146
Coroxon	12

Malathion	1375
Parathion	3
Ethion	27
Sevin	274

2.3.3. Propoxur

Propoxur adalah salah satu jenis pestisida golongan karbamat yang sering digunakan dan mudah didapatkan. Golongan ini dapat digunakan sebagai insektisida, fungisida, herbisida dan nematosida, selain itu juga banyak digunakan dalam bidang kesehatan sebagai pembasmi vektor penyakit. Propoxur mempunyai nama dagang Baygon, selain itu nama dagang lain yang sering digunakan adalah : Blattanex, Sendran, Suncide, Unden, Tendex atau Aprocorb.³² Berikut adalah informasi tentang propoxur:

<i>Common name:</i>	Propoxur (E-ISO, F-ISO)
<i>Synonyms:</i>	Bay 9010, Baygon, Bayer 39007, Blattanex, Bolfo, BO Q 5812315, OMS 33, PHC (JMAF), Pillargon, UN Carbamate, Tugon, Unden, Undene.
<i>Chemical names:</i>	IUPAC: 2-isopropoxyphenyl methylcarbamate CA: 2-(1-methylethoxy)phenyl methylcarbamate
<i>CAS Registry number:</i>	114-26-1
<i>CIPAC number:</i>	80
<i>Structural formula:</i>	



Gambar 1: Struktur Formula Propoxur dikutip dari "WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS

FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES"

Solid propoxur can exist in two crystal forms (modifications I and II) but the technical material usually contains >95% of modification I.

<i>Empirical formula:</i>	C ₁₁ H ₁₅ NO ₃
<i>Relative molecular mass:</i>	209.25
<i>Identity tests:</i>	HPLC retention time, with detection at 280 nm (CIPAC Handbook D, p. 155, 1988); IR and mass spectra; melting point (87.5-90°C).

Dikutip dari "WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES"

2.3.4. Transfluthrin

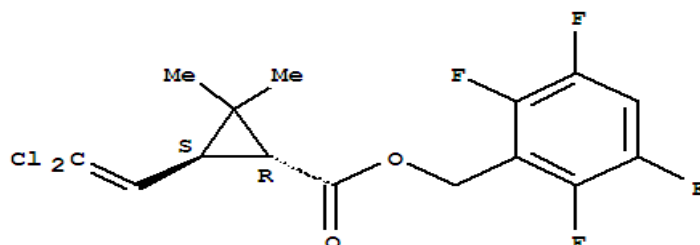
Transfluthrin adalah insektisida golongan piretroida yang dipakai dalam sediaan insektisida untuk mengendalikan serangga di lingkungan rumah tangga. Transfluthrin merupakan senyawa yang mempunyai daya melumpuhkan yang cepat pada nyamuk, lalat, dan lipas pada konsentrasi yang rendah. Transfluthrin bersifat mudah menguap sehingga sangat cocok untuk formulasi dengan sistem penguapan seperti lingkaran anti nyamuk, mat, dan aerosol. Produk transfluthrin yaitu baygon, raid.

Berikut adalah informasi tentang transfluthrin;

<i>ISO common name</i>	transfluthrin
<i>Synonyms</i>	benfluthrin
<i>Chemical names</i>	IUPAC: 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl (1R,3S)-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate

CA: (1R-trans)-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)methyl
3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-
dimethylcyclopropanecarboxylate

Structural formula



Gambar 2: Struktur Formula Transfluthrin dikutip dari "WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES"

<i>Empirical formula</i>	C ₁₅ H ₁₂ Cl ₂ F ₄ O ₂
<i>Relative molecular mass</i>	371.16
<i>CAS Registry number</i>	118712-89-3
<i>CIPAC number</i>	741
<i>Identity tests</i>	GC retention time and IR spectrum

Dikutip dari "WHO SPECIFICATIONS AND EVALUATIONS FOR PUBLIC HEALTH PESTICIDES"

2.4 Organ Reproduksi Pria

2.4.1 Testis

2.4.1.1 Pembentukan Testis

Penentuan jenis kelamin pada mudigah atau embrio ditentukan oleh banyak gen, yang termasuk di dalamnya gen autosom. Kunci untuk dimorfisme seksual adalah kromosom Y dan kromosom X. Kromosom Y mengandung gen faktor penentu-testis (TDF) pada daerah penentu-seks (SRY). Ada atau tidaknya faktor ini mempunyai efek langsung pada diferensiasi gonad.³³ Apabila terdapat kromosom Y maka embrio akan mengarah pada perkembangan

kelamin pria. Sedangkan bila kromosom Y tidak muncul pada embrio tersebut maka ia akan tumbuh menjadi perempuan.³⁴

Apabila mudigah secara genetik bersifat pria, sel-sel benih primordial akan membawa gabungan kromosom seks XY. Akibat adanya pengaruh kromosom Y akan terbentuk korda testis dan korda medulla yang kelak juga akan membentuk rete testis. Perkembangan selanjutnya akan terbentuk lapisan fibrosa yang disebut tunika albuginea yang akan memisahkan testis dari epitel permukaan. Pada bulan ke-4 korda testis akan tersusun dari sel-sel benih primordial dan sel-sel sustentakular Sertoli yang berasal dari epitel permukaan kelenjar.³³ Sebelumnya di minggu ke-8 kehamilan tumbuh sel interstisial Leydig yang memproduksi testosteron dimana akan merangsang pertumbuhan duktus Wolffii yang akan membentuk organ genitalia interna pria dan juga berpengaruh terhadap diferensiasi seksual organ kelamin luar pria.³⁵ Sedangkan sel Sertoli akan menghasilkan suatu zat non steroid yang dikenal sebagai *antimullerian hormone* yang menyebabkan regresi dari duktus Mulleri atau paramesonefros. Duktus Mulleri ini bila berkembang akan membentuk organ genitalia dari perempuan.³³

Korda testis ini akan tetap padat hingga mencapai masa pubertas. Seiring dengan perkembangan testis tersebut akan terbentuk rongga-rongga pada korda testis tersebut, itulah yang dinamakan tubulus seminiferus. Tubulus seminiferus ini nanti akan terdiri dari dua bagian yaitu bagian yang melingkar dan bagian yang lurus. Setelah itu ductus dari tubulus ini akan berlanjut pada rete testis dan bermuara pada ductus efferentes. Duktus efferentes ini adalah sisa dari sistem mesonefros yang tadinya akan membentuk sistem ekskresi. Fungsi dari duktus efferentes ini adalah menghubungkan rete testis dengan duktus deferens. Setelah itu akhirnya akan bermuara pada saluran uretra.³³

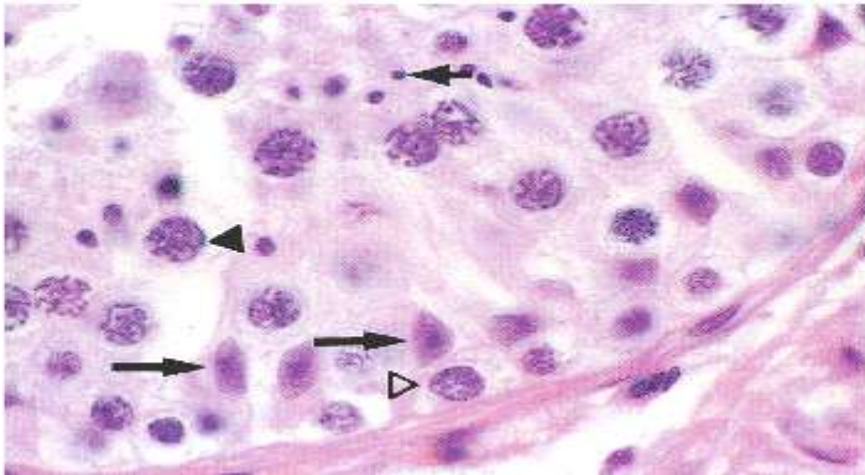
2.4.1.2 Fungsi Testis

Testis memiliki dua fungsi penting yaitu steroidogenesis dan spermatogenesis. Untuk steroidogenesis terjadi di kompartmen interstisial testis yang akan menghasilkan hormon testosteron. Hormon ini disintesis dari kolesterol di sel-sel Leydig dan juga terbentuk dari androstenedion yang disekresikan oleh korteks adrenal. Sekresi testosteron berada di bawah kontrol LH melalui mekanisme peningkatan pembentukan cAMP melalui reseptor *serpentine* LH dan Gs.^{16, 17}

Sedangkan spermatogenesis terjadi di kompartmen tubular testis. Sel Leydig dan Sertoli ikut berperan dalam proses pematangan spermatozoa. Sel Leydig akan mensekresikan testosteron dan Sertoli akan mensekresikan estrogen yang disintesis dari testosteron melalui proses aromatisasi.^{16, 17, 36} Volume dari testis dipengaruhi oleh kompartmen tubular dan interstisial. Dimana di dalamnya terdapat sel Sertoli, sel Leydig, sel sperma, dan lainnya.³⁶

2.4.1.3 Sel Sertoli

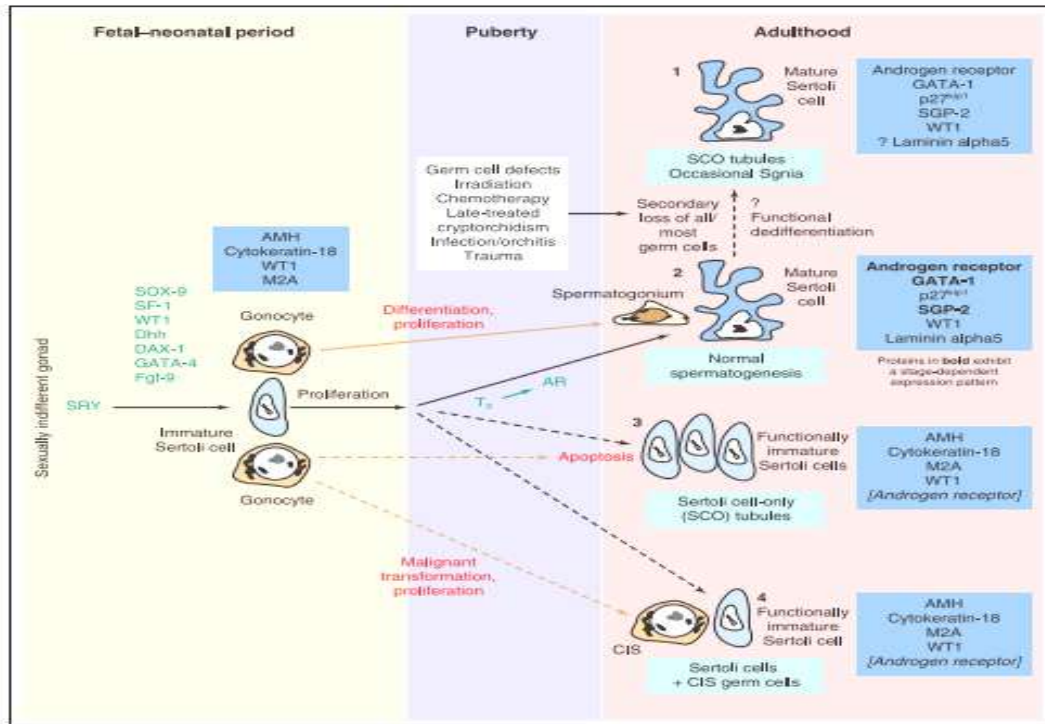
Sel Sertoli adalah sel somatik yang berada di membran basalis dan meluas ke lumen tubulus seminiferus dan dapat dikatakan sebagai struktur penyokong dari epitel germinal. Sekitar 35-40% volume germinal epithelium terdiri dari Sel Sertoli. Testis utuh dengan proses spermatogenesis lengkap terdapat $800-1200 \times 10^6$ sel Sertoli. Sel Sertoli mensekresi dan mensintesis beberapa macam faktor seperti: protein, cytokines, growth factor, opioid, steroids, prostaglandins, pengatur pembelahan sel, dan lain-lain. Pada sitoplasma sel Sertoli terdapat retikulum endoplasma halus dan kasar, golgi apparatus, granula lisosom. Semua organela tersebut mempunyai fungsi dalam proses pematangan spermatogenesis. Dilain sisi, sel germinal juga mengontrol fungsi dari sel Sertoli.



Gambar 3: Letak sel Sertoli dalam tubulus seminiferus (panah panjang).

Dikutip dari buku Histology for Pathologist, Edisi 3.

Berikut adalah gambaran perkembangan sel Sertoli



Gambar 4: Tahapan proliferasi dan maturasi sel Sertoli. Dikutip dari Richard M. Sharpe CM, Catrina Kivlin and Jane S. Fisher. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. *Reproduction*. 2003 ³⁷

Fungsi penting lainnya dari sel Sertoli adalah berperan dalam volume akhir testis dan produksi sperma pada masa dewasa. Jumlah sel Sertoli dan sel germinal berbeda-beda pada masing-masing spesies. Semakin banyak sel Sertoli maka akan semakin banyak pula produksi sperma, hal itu membuktikan bahwa sel Sertoli berfungsi secara normal.

2.4.1.4 Pengaruh Estrogen pada Reproduksi Pria

Estrogen pada pria sebagian besar dihasilkan dari proses aromatisasi dari testosteron yang dilakukan oleh sel Sertoli dan dibantu oleh enzim aromatase. Penelitian menyebutkan tidak hanya pada sel Sertoli saja namun terdapat juga aktivitas aromatase pada sel germinal dan sel Leydig. Bilinska, Carreau, dkk melakukan penelitian menggunakan tikus jantan dan membuktikan bahwa estrogen berperan dalam mengendalikan gametogenesis, perkembangan tubulus seminiferus, dan regulasi steroidogenesis di sel Leydig selama masa fetus. Aktivitas aromatase dan *Estrogen Receptors* diketahui terdapat di hipokampus pada masa awal

kelahiran, ini membuktikan bahwa estrogen berperan penting dalam proses maskulinisasi di otak. Pada sistem reproduksi pria dewasa, estrogen dikaitkan dalam menjaga reabsorpsi cairan di duktus atau saluran efferens testis. Pada pria, estrogen juga berperan dalam jaringan non-reproduksi seperti tulang dan sistem kardiovaskular.³⁸

Estrogen endogen penting dalam fertilitas pada pria, namun jika terlalu banyak terpapar hormon tersebut atau estrogen eksogen dapat mengganggu perkembangan sistem reproduksi, dan fungsinya pada masa dewasa. Akhir-akhir ini dihubungkan terjadinya kejadian kriptorkismus, hiperplasia sel Leydig, penurunan serum follicle stimulating hormone (FSH) dan kadar testosteron dengan adanya aktivitas aromatase yang berlebihan.³⁸

2.4.1.5 Pengaruh Estrogen/Endocrine Disruptor Chemicals pada Testis

Hormon estrogen memiliki peran yang sangat penting dalam pembentukan dan fungsi dari organ reproduksi pria.^{3, 39} Pernyataan tersebut dikemukakan berdasarkan penelitian yang menyebutkan bahwa terdapat reseptor hormon estrogen pada testis dan saluran reproduksi lainnya pada pria.^{3, 39} Pada manusia dan mamalia lainnya, sejumlah jaringan mengekspresikan aktifitas aromatase dan oleh karenanya mensintesis estrogen.³⁹ Aromatase mengubah androgen menjadi estrogen secara ireversibel dan ada di dalam retikulum endoplasma dari berbagai jaringan termasuk pada testis mamalia.⁴⁰ Carreau, dkk membuktikan bahwa P450arom tidak hanya terdapat pada sel Leydig saja, namun juga terdapat pada sel germinal khususnya pada spermatid panjang.⁴¹ Terkait dengan proses pematangan sel germinal atau spermatozoa, carreau dkk menunjukkan bahwa transkrip mRNA P450arom menurun, jauh lebih banyak pada sel spermatosit *pachyten* dan spermatid bulat, sedangkan aktifitas aromatase meningkat sampai 2-4 kali lipat pada spermatozoa dibanding sel germinal yang lebih muda lainnya.⁴¹ Seiring berjalannya penelitian, estrogen juga sering dihubungkan dengan pembentukan hormon endokrin, sistem saraf, dan pembentukan organ reproduksi eksterna dan interna.⁴² Belakangan ini perhatian tentang

pengaruh estrogen terhadap sistem reproduksi pria semakin meningkat dengan adanya penelitian dari O'donnell,dkk tentang adanya hubungan infertilitas tikus dengan meningkatnya jumlah reseptor estrogen dan enzim aromatase.⁴³ Enzim aromatase dapat mengubah secara *irreversibel* hormon testosteron menjadi hormon estrogen.⁴³ Dikatakan juga bahwa konsentrasi dari reseptor estrogen pada organ reproduksi pria melebihi dari jumlah reseptor di organ lainnya.⁴⁴

ERs dan aromatase ditemukan pada seluruh tahap perkembangan dari testis pada tikus. Pada saat neonatus sel Sertoli menjadi sumber terbanyak estrogen di testis. Namun setelah dewasa, sel Leydig memiliki aktifitas aromatase lebih besar daripada sel Sertoli. Sel germ dan sel Leydig juga berperan penting sebagai sumber estrogen pada dewasa. Pada intinya testis dapat mengatur secara otomatis dalam menjaga kebutuhan produksi dan pengeluaran akan estrogen, agar terjadi keseimbangan dalam prosesnya.⁴³ Pada aksis hipothalamus-hipofisis-testis, estrogen memiliki peran *negatif feedback* dalam pengaturan sekresi hormon gonadotropin. Ini menjelaskan bahwa negatif feedback dari testosteron kepada sekresi hormon gonadotropin dilakukan oleh estrogen melalui proses aromatisasi yang difasilitasi oleh enzim aromatase. Maka apabila terjadi gangguan pada produksi estrogen, baik itu kurang atau lebih jumlahnya akan mengganggu aksis dari hipothalamus-hipofisis-testis tersebut.⁴³

Proliferasi dari sel Sertoli pada tikus rata-rata 2 hari setelah hari kelahiran. Pada saat proliferasi ini, sel Sertoli dapat memproduksi estrogen dalam jumlah banyak dibanding sel Sertoli matur. Apabila terdapat paparan estrogen secara berlebihan maka akan menghambat pertumbuhan dari sel Sertoli. Hal ini akan menyebabkan terhambatnya proses pematangan spermatozoa (spermatogenesis) pada saat dewasa.⁴³ Pertumbuhan dari sel germinal diketahui dipengaruhi oleh dua hormon yaitu Follicular Stimulating Hormone (FSH) dan testostosterone yang memiliki reseptor aksi di sel Sertoli. Ers dan aktifitas aromatase juga ditemukan di

berbagai tahap pertumbuhan sel germinal. Dengan adanya fakta-fakta yang berkaitan tersebut maka dapat diketahui bahwa estrogen memiliki efek penting dalam perkembangan sel germinal. Baru-baru ini juga dibuktikan estrogen dapat mencegah apoptosis atau kematian dari sel germ tersebut.⁴³

Pada tahun 1999 N. Atanassova, dkk melakukan uji coba pada tikus (selama 2-12 hari) dengan memberikan 10, 1, atau 0,1 mikrogram diethylstilbestrol (DES), 10 mikrogram ethynil estradiol (EE), 10 mg/kg antagonis GnRH (GnRH_a).³ DES/EE menyebabkan penurunan dari berat testis normal, total volume sel germinal per testis, dan juga volume sel Sertoli per testis.³ Terjadi penurunan jumlah sel Sertoli yang bergantung pada dosis, setelah pemberian DES pada hari ke-18.³ Begitu pula pada tikus yang diberikan GnRH_a. Level FSH plasma mengalami peningkatan ($P < 0,001$) pada semua kelompok tikus walaupun terdapat perbedaan jumlah sel Sertoli dan konsentrasi dari inhibin B dari masing-masing kelompok.³ Terakhir dikatakan terdapat penurunan jumlah sel Sertoli pada tikus yang diberikan dosis tinggi DES/EE.³ Pemberian estrogen pada neonatus, menyebabkan penurunan 40-80% plasma testosteron pada dewasa, namun tidak mempengaruhi dari level LH.³ Penelitian menyebutkan penurunan testosteron pada tikus yang dipaparkan estrogen bukan disebabkan pada penurunan jumlah sel Leydig pada testis.³ Meskipun terdapat kesamaan peningkatan FSH pada masing-masing kelompok coba, tikus yang diberikan DES (10 / 1 mikrogram) atau EE (10 mikrogram) mengalami penurunan volume sel Sertoli dan sel germinal mengalami kematian sel, terutama bila dibandingkan dengan kelompok pemberian GnRH_a. Dari kesimpulan diatas dapat dikatakan bahwa 1) Pemberian estrogen pada neonatal akan mempengaruhi jumlah dari sel sertoi, sel geminal, pematangan spermatogenesis dan apoptosis atau kematian sel germinal pada tahap dewasa 2) Efek buruk yang ditimbulkan pada proses pematangan spermatogenesis diakibatkan dari perubahan cairan testis dan perubahan fungsi dari sel Sertoli.³