



**PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA BAKAR BENTUK  
LINGKAR DAN INSEKTISIDA CAIR TERHADAP  
SPERMATOGENESIS TIKUS *Sprague Dawley* DILIHAT  
SECARA HISTOPATOLOGIS**

**JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA**

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai derajat  
sarjana strata-1 Kedokteran Umum**

**MOHAMMAD ALI AKBAR**

**22010110120009**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**2014**

**LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIKA MUDA**

**PENGARUH PAPARAN INSEKTISIDA BAKAR BENTUK LINGKAR  
DAN INSEKTISIDA CAIR TERHADAP SPERMATOGENESIS TIKUS  
*Sprague Dawley* DILIHAT SECARA HISTOPATOLOGIS**

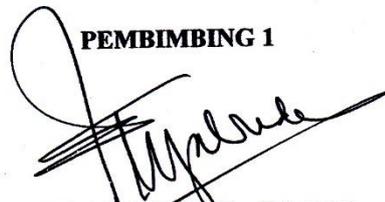
Disusun oleh:

**MOHAMMAD ALI AKBAR**

**22010110120009**

Telah disetujui

**PEMBIMBING 1**



dr. Erie BPS Andar, Sp. BS. PAK  
NIP.195412111981031014

**PEMBIMBING 2**



dr. Ika Pawitra Miranti, Sp. PA  
NIP.196206171990012001

**KETUA PENGUJI**



dr. Raden Mas Soerjo Adji, Sp.B. PAK  
NIP.195902171987031003

**PENGUJI**



dr. Tohar Arifin, Sp.BS, Phd  
NIP.197404141999031013

## ABSTRAK

Mohammad Ali Akbar<sup>1</sup>, Erie BPS Andar<sup>2</sup>, Ika Pawitra Miranti<sup>3</sup>, Tri Indah Winarni<sup>4</sup>

**Latar belakang** : lingkungan tersusun dari zat-zat kimia yang memiliki pengaruh estrogenik terhadap manusia. Estrogen lingkungan yang dikenal sebagai xenoestrogen dapat ditemukan dalam insektisida yang dipakai dalam kehidupan sehari-hari. Efek dari interaksi antara estrogen asing terhadap sistem reproduksi pria selama masa neonatus, dapat mengganggu perkembangan organ dan menyebabkan infertilitas.

**Tujuan** : Untuk mengetahui efek klinis dari komponen zat yang mengandung estrogen selama periode perkembangan awal dari tikus jantan terhadap gangguan proses spermatogenesis saat dewasa.

**Metode** : Penelitian ini memiliki desain true experimental dengan post test only control group. Tikus SD yang baru lahir (n=25) secara random dibagi dalam 5 group (Grup kontrol (n=5), estrogen 25 µg (n=5), insektisida bakar (n=5), insektisida cair 3 ml (n=5), and insektisida cair 4 ml (n=5)). Perlakuan diberikan 1 per 2 hari selama 20 hari. Pada usia ke 100 hari, semua tikus dibunuh, dan testisnya diambil untuk dilakukan pengamatan histopatologi dengan pengecatan HE dan dikategorikan menurut Johnson scor.

**Hasil** : β estradiol 3-benzoate (estrogen poten) yang dipaparkan selama 20 hari menyebabkan penurunan yang signifikan ( $p < 0,05$ ) terhadap jumlah tubulus normal (30,4%) dibandingkan dengan grup kontrol (80,4%). Terdapat peningkatan signifikan dari tubulus dengan kategori late maturity arrest tubule, early maturity arrest tubule, and absence of germ cell tubule dibandingkan dengan grup kontrol ( $p < 0,05$ ). Paparan insektisida bakar bentuk lingkaran menyebabkan penurunan signifikan jumlah tubulus normal (38,8%) dibandingkan dengan grup kontrol. ( $p < 0,05$ ). Paparan insektisida cair dosis 3ml menyebabkan penurunan signifikan jumlah tubulus normal (42,8%) dibandingkan dengan grup kontrol ( $p < 0,05$ ). Efek dari paparan insektisida cair dosis 3ml menyebabkan penurunan signifikan jumlah tubulus normal (44%) dibandingkan dengan grup kontrol ( $p < 0,05$ ). Baik insektisida bakar bentuk lingkaran maupun insektisida cair menyebabkan peningkatan yang signifikan untuk tubulus dengan kategori late maturity arrest tubule, early maturity arrest tubule ( $p < 0,05$ ) dibandingkan kelompok kontrol.

**Conclusion** : secara umum, paparan 25 µg β estradiol 3-benzoate, insektisida bakar bentuk lingkaran dan insektisida cair terhadap tikus SD pada masa neonatus, menyebabkan gangguan pada proses spermatogenesis saat dewasa.

**Keywords** : xenoestrogen, insektisida, spermatogenesis

<sup>1</sup> Mahasiswa program pendidikan S-1 Kedokteran Umum FK Undip

<sup>2,4</sup> Staf pengajar Bagian Anatomi FK Undip

<sup>3</sup> Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi FK Undip

## ABSTRACT

Mohammad Ali Akbar<sup>1</sup>, Erie BPS Andar<sup>2</sup>, Ika Pawitra Miranti<sup>3</sup>, Tri Indah Winarni<sup>4</sup>

**Background** : Environment consist of chemical compounds which has estrogenic influences to human live. This foreign estrogen known as xenoestrogen can be found in insecticides compound which commonly used in household life. The impact of interaction between foreign estrogen to men reproductive system during neonatal can disturb development of reproductive organ and lead to infertility.

**Objectives** : to elucidate the clinical effect of proposed estrogenic compound during young period of male rat on including alteration of spermatogenesis processes in adult

**Methods** : This study is a true experimental design with post test only control group. Newborn rat male SD rats (n=25) were randomized allocated into 5 groups (Negative control group (n=5), estrogen 25 µg (n=5), burn insecticides (n=5), liquid insecticides 3 ml (n=5), and liquid insecticide 4 ml (n=5)). Treatment was given for 20 days. At 100<sup>th</sup> days old, all rats were killed, testis removed for further HE histopathological examination and data was categorized into Johnson score.

**Results** : β estradiol 3-benzoate (a high potent estrogen) treatment in alternate days for 20 days caused significant decrease (p <0,05) the number of normal tubules (30,4%) compared to control group (80,4%). There was significant increase the number of tubules categorized viz late maturity arrest tubule, early maturity arrest tubule, and absence of germ cell tubule compared to control group (p <0,05). Exposure of burned coil insecticides resulted in significantly decrease the number of normal tubule (38,8%) compared to control group (p<0,05). Exposure of 3 ml aerosol insecticides significantly decreased the number of normal tubule (42,8%) compared to control group (p<0,05). And the impact of exposure of 4 ml aerosol insecticides significantly decreased the number of normal (44 %) tubule compared to control group (p<0,05). Both burned and aerosol insecticides exposure, led to significantly increase the number of tubule categories viz late maturity arrest tubule, early maturity arrest tubule (p <0,05) compare to control group.

**Conclusions** : in general, exposure of 25 µg β estradiol 3-benzoate, burned coil and aerosol insecticide to neonatal male SD rat for 20 days lead to alteration of spermatogenesis process in adult.

**Keywords** : xenoestrogen, insecticides, spermatogenesis.

<sup>1</sup> Undergraduate Student of Medical Faculty Diponegoro University

<sup>2,4</sup> Lecturer of Anatomical Department of Medical Faculty of Undip

<sup>3</sup> Lecturer of Anatomical Phatologist of Undip Medical Faculty

## **PENDAHULUAN**

Lingkungan tempat manusia tinggal dan hidup, tersusun dari berbagai macam komponen yang diantaranya merupakan zat-zat kimia yang dapat berinteraksi dengan tubuh manusia. Zat tersebut dapat bersifat menyerupai substansi kimia yang bekerja dalam tubuh kita seperti hormone estrogen. yang berpengaruh dalam perkembangan dan pertumbuhan system reproduksi pada pria. Telah banyak dilaporkan kasus abnormalitas pertumbuhan dan perkembangan dari organ reproduksi berbagai spesies yang dihubungkan dengan paparan substansi kimia di lingkungan yang bersifat menyerupai hormon estrogen.<sup>2</sup>

Testicular Syndrome (TDS) yang termasuk didalamnya hypospadias, cryptorchidism, oligozoospermia dan keganasan testis diduga akibat dari gangguan sintesis hormon atau kerjanya pada masa perkembangan organ reproduksi pada masa fetus.<sup>5</sup> Pada manusia, telah dilaporkan terjadinya penurunan jumlah sperma dalam 50 tahun terakhir dan diduga disebabkan oleh paparan dari esterogen atau zat anti-androgen yang banyak terkandung di dalam insektisida. Sehingga dibutuhkan penelitian yang menjelaskan mengenai efek dari zat estrogenik seperti insektisida terhadap fungsi dari spermatogenesis.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh insektisida yang dibakar dan bentuk cair terhadap proses spermatogenesis didalam tubulus testis tikus *Sprague Dawley* dilihat secara histopatologi dan ada tidaknya penurunan fungsi spermatogenesis akibat paparan insektisida yang dibakar dan berbentuk cair tersebut.

## **METODE**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan sampel blok paraffin testis tikus *Sprague dawley* yang merupakan penelitian sebelumnya oleh DR.dr. Tri Indah Winarni, PAK, M.sc. Med. Dengan judul *Alteration of*

*Rats Reproductive Organ in Adulthood Caused by the Exposure of Foreign Esterogenic Compounds (mosquito insecticide during early life)*. Hewan coba dipelihara di Unit Pemeliharaan Hewan coba (UPHP) Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

Tikus SD dalam penelitian ini dikelompokkan kedalam 5 grup dengan metode *consecutive random sampling*. Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus dari Freeder  $t(n-1) > 15$  ( $t$  = jumlah kelompok perlakuan;  $n$  = jumlah tikus tiap kelompok) maka didapatkan  $n > 4$  (dalam penelitian ini dipakai 5 tikus tiap kelompok). kriteria inklusi yaitu tikus SD jantan, 3 hari post natal, berat badan 6-8 gram, dan tidak ada kelainan anatomi.

Tikus SD dibagi dalam 5 grup. Grup 1 sebagai grup kontrol; grup 2 diberikan Injeksi 25  $\mu\text{g}$   $\beta$  estradiol 3-benzoat dilarutkan dalam 0.02 ml minyak wijen secara subcutan dosis tunggal diberikan 2 hari sekali selama 20 hari; grup 3 dipaparkan insektisida bakar tiap 8 jam perhari; grup 4 dipaparkan 3 ml insektisida liquid yang disemprotkan dalam kandang dengan nebulizer sekali sehari; dan grup 5 dipaparkan 4 ml insektisida liquid yang disemprotkan dalam kandang dengan nebulizer sekali sehari. Perlakuan dilakukan selama 20 hari, kemudian tikus diawasi kondisinya dalam kondisi standard di UPHP Yogyakarta hingga hari ke-100, kemudian semua tikus dianestesi dengan ether dan dibunuh dengan *cervical dislocation*. Lalu testis tikus diambil dan diamat gambaran histopatologinya dengan menggunakan mikroskop pada pembesaran 1000X. Kerusakan sel reproduksi dinilai menggunakan kriteria Johnson dengan score 1-10. Selanjutnya score ini akan di kategorikan menjadi 4 kategori. Dimana score 10,9,8 termasuk dalam kategori *Obstructive cases* (kategori 1); score 7,6 termasuk dalam kategori *late maturity arrest* (kategori 2); score 5,4,3 masuk dalam kategori *early maturity arrest* (kategori 3); dan score 2,1 termasuk dalam kategori *absence of germ cell* (kategori 4).<sup>22</sup>

Data yang didapatkan akan dituliskan dalam bentuk data numeric berupa jumlah tubulus sesuai dengan kategorinya dan sebelum dilakukan uji statistik untuk analisis data, data yang dikumpulkan dilakukan uji reliability analysis dengan menggunakan *inter coefficient class test* untuk mengkonfirmasi gambaran histopatologi yang dilihat oleh 2 pengamat.

## HASIL

### Distribusi dan frekuensi paparan insektisida terhadap tubulus testis

Tabel 1. Tabel distribusi frekuensi untuk tiap perlakuan.

Perlakuan	<i>Obstructive cases</i> (Kategori 1)	<i>Late maturity arrest</i> (Kategori 2)	<i>Early maturity arrest</i> (Kategori 3)	<i>Absences of germ cell</i> (Kategori 4)
Grup 1	201 (80,4;34)	46 (18,9;7)	4 (1,6;2,1)	0 (0;0)
Grup 2	76 (30,4;12,9)	48 (19,2;10,4)	122 (48,8;63,5)	4 (1,6;100)
Grup 3	97 (38,8;16,4)	127 (50,8;27,4)	26 (10,4;13,5)	0 (0;0)
Grup 4	107 (42,8;18,1)	128 (51,2;27,6)	15 (6;7,8)	0 (0;0)
Grup 5	110 (44;18,6)	115 (46;24,8)	25 (10;13)	0 (0;0)

Berdasarkan tabel distribusi frekuensi, didapatkan 80,4% tubulus dalam grup 1 (kontrol) masuk kedalam kategori tubulus *obstructive cases* atau normal. Pada grup 2 sebanyak 48,8% tubulus masuk dalam kategori *early maturity arrest*. Pada grup 3 tubulus paling banyak ditemukan dalam kategori *late maturity arrest* yaitu 50,8%. Di grup yang lain, yaitu di grup 4 sebanyak 51,2% tubulus masuk dalam kategori *late maturity arrest*. Grup 5 ditemukan sebanyak 46% tubulus dalam kategori *late maturity arrest*. Terdapat perbedaan frekuensi distribusi yang bermakna ( $p < 0,001$ ) untuk tubulus dengan kategori *late maturity arrest*, *early maturity arrest*, dan *absence of germinal cell* pada masing-masing grup perlakuan.

### Perbandingan tubulus dengan kategori 1 pada tiap perlakuan.

Tabel 2. Tabel uji one way anova untuk tubulus kategori 1 untuk setiap perlakuan.

Perlakuan	Mean $\pm$ SD	p
Grup 1	40,2 $\pm$ 4,087	
Grup 2	15,2 $\pm$ 13,576	
Grup 3	19,4 $\pm$ 6,066	0,003*
Grup 4	21,4 $\pm$ 6,309	
Grup 5	22,0 $\pm$ 4,528	

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Hasil uji One Way ANOVA didapatkan nilai  $p = 0,003$ , karena  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada Kategori 1 tubulus testis berdasarkan kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji post hoc.

Tabel 3. Post hoc untuk tubulus dengan kategori 1 pada setiap perlakuan. Nilai  $p < 0,05$  memiliki perbedaan yang signifikan

Variabel	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	0,000*	0,007*	0,018*	0,025*
Grup 2	–	0,090	0,038*	0,027*
Grup 3		–	0,666	0,557
Grup 4			–	0,874

Data pada tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kategori 1 yang sangat signifikan ( $p=0,000$ ) antara grup 1 dan grup perlakuan 2. Grup 1 dan grup 3 ( $p=0,007$ ); grup 1 dan grup 4 ( $p=0,018$ ); grup 1 dan grup 5 ( $p=0,025$ ). Perbedaan bermakna secara statistik ditunjukkan antara grup 2 dan grup 4 ( $p=0,038$ ). Begitu pula dengan grup 2 dan grup 5 ( $p=0,027$ ). Namun perbedaan yang tidak signifikan ditunjukkan antar grup 3, 4 dan 5.

#### **Perbandingan tubulus dengan kategori 2 pada tiap perlakuan.**

Tabel 4. Tabel uji one way anova untuk kategori tubulus 2 untuk setiap perlakuan.

Perlakuan	Mean $\pm$ SD	p
Grup 1	9,0 $\pm$ 3,937	
Grup 2	9,6 $\pm$ 4,159	
Grup 3	25,4 $\pm$ 4,278	0,003*
Grup 4	25,6 $\pm$ 4,561	
Grup 5	23,0 $\pm$ 3,536	

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Hasil uji One Way ANOVA didapatkan nilai  $p = 0,003$ , karena  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada Kategori 2 tubulus testis berdasarkan kelompok perlakuan dan dilanjutkan dengan uji post hoc.

Tabel 5. Post hoc untuk tubulus Kategori 2 pada setiap perlakuan. Nilai  $p < 0,05$  memiliki perbedaan yang signifikan.

Variabel	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	0,820	0,000*	0,000*	0,000*
Grup 2	–	0,000*	0,000*	0,000*
Grup 3		–	0,939	0,367
Grup 4			–	0,329

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Data pada tabel 5 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kategori 2 yang tidak signifikan ( $p=0,820$ ) grup 1 dan grup 2. Perbedaan yang sangat signifikan ( $p=0,000$ ) didapatkan antara grup 1 dan grup 3,4, dan 5. Perbedaan yang sangat signifikan juga ditunjukkan antar grup 2 dengan grup 3, 4, 5 ( $p=0,000$ ).

#### **Perbandingan tubulus dengan kategori 3 pada tiap perlakuan.**

Tabel 6. Tabel uji kruskall wallis untuk tubulus kategori 3 untuk setiap perlakuan.

Perlakuan	Median (min – maks)	p
Grup 1	1 (0 – 2)	
Grup 2	28 (3 – 34)	
Grup 3	6 (2 – 7)	0,008*
Grup 4	4 (0 – 8)	
Grup 5	5 (3 – 6)	

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Hasil uji nonparametric Kruskal Wallis test didapatkan  $p < 0,05$  maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan bermakna pada kategori 3 tubulus testis berdasarkan kelompok perlakuan dan dilanjutkan uji Mann Whitney.

Tabel 7. Uji Mann Whitney untuk tubulus kategori 3 pada setiap perlakuan. Nilai  $p < 0,05$  memiliki perbedaan yang signifikan.

Variabel	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5
Grup 1	0,009*	0,011*	0,331	0,008*
Grup 2	–	0,075	0,047*	0,092
Grup 3		–	0,169	0,595
Grup 4			–	0,237

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Data pada tabel 7 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan tubulus dengan kategori 3 yang sangat signifikan ( $p=0,009$ ) grup 1 dan grup 2; grup 1 dan grup 3 ( $p=0,011$ ) ; grup 1 dan grup 5 ( $p=0,008$ ). Selanjutnya antara grup 2 dan grup 4 memiliki perbedaan yang bermakna secara statistik. Grup 4 memiliki tubulus dengan kategori 3 lebih sedikit (6%) dibandingkan dengan grup 2.

#### **Perbandingan tubulus dengan kategori 4 pada tiap perlakuan.**

Tabel 8. Tabel uji kruskall wallis untuk tubulus kategori 4 untuk setiap perlakuan.

Perlakuan	Median (min – maks)	p
Grup 1	0 (0 – 0)	
Grup 2	0 (0 – 3)	
Grup 3	0 (0 – 0)	0,080
Grup 4	0 (0 – 0)	
Grup 5	0 (0 – 0)	

Keterangan :

\* Signifikan  $p < 0,05$

Hasil uji nonparametric Kruskal Wallis test didapatkan nilai  $p = 0,080$ , karena  $p > 0,05$  maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada tubulus kategori 4 berdasarkan kelompok perlakuan. Karena perbedaan tidak bermakna maka test tidak dilanjutkan ke uji Mann Whitney.

## PEMBAHASAN

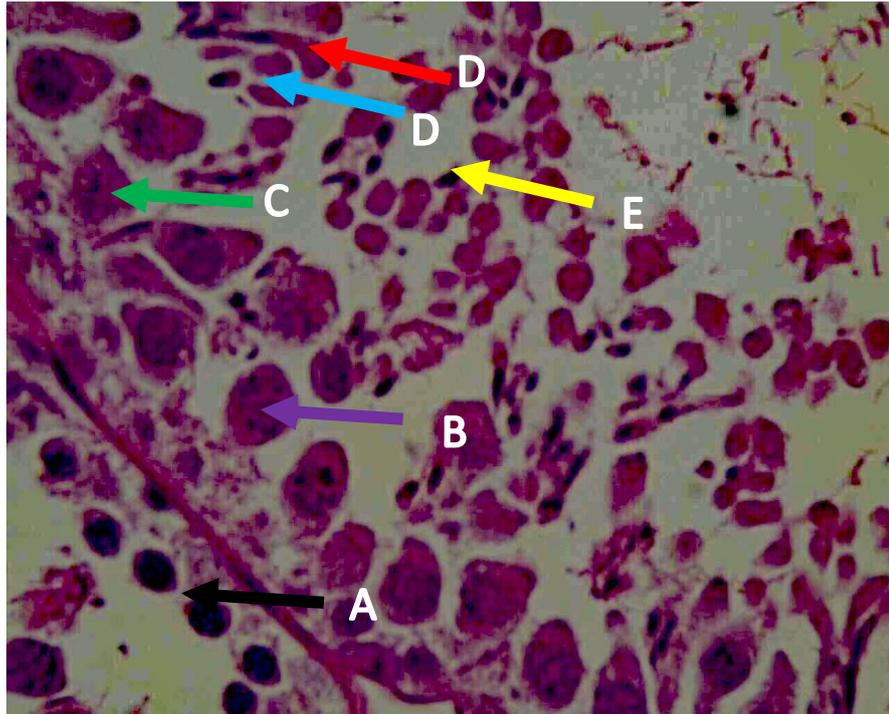
Pada penelitian ini telah dibuktikan bahwa grup perlakuan 2 yang diberikan injeksi estradiol dengan dosis 25  $\mu\text{g}$   $\beta$  estradiol 3-benzoat yang dilarutkan dengan 0,02 ml minyak wijen dan diberikan selama 20 hari, menunjukkan hasil dimana terdapat tubulus yang terganggu fungsi spermatogenesisnya. Pada testis normal sebagian besar tubulus akan masuk dalam kategori 1 (johnson score 10,9, dan 8) sebanyak 80,4%. Namun dalam perlakuan 2 ini terdapat 30,4% tubulus dengan kategori 1. Sedangkan, sisanya masuk dalam kategori *late maturity arrest*, *early maturity arrest*, dan *absence of germ cell*. Ketiga kategori terakhir ini menunjukkan gangguan dari pembentukan spermatogenesis, dimana terdapat fase spermatogenesis yang hilang dan sebagian besar tubulus tidak memiliki spermatozoa didalam lumennya. Selain itu volume tubulus mengecil dan jarak antar tubulus melebar serta terdapat banyak sekali tubulus yang bentuknya sudah tidak intak. Bahkan tidak memiliki membrane basal lagi.

Pengaruh estrogen secara langsung dan secara tidak langsung pada testis adalah 2 hal penyebab terjadinya efek ini. Pada axis hypothalamo-pituitari axis estrogen berperan memeberikan *feedback negative* pada axis ini.<sup>16</sup> Pemberian estradiol benzoate pada mencit *Sprague dawley* menyebabkan penurunan sekresi GnRH dan respon hipofisis terhadap rangsangan GnRH dan menurunkan jumlah serum FSH, LH dan testosterone level secara konsekuen. Spermatogenesis tergantung dari keseimbangan hypothalamo-pituitary-testis axis, dan estrogen dalam keseimbangan ini memiliki peran sehingga karena hal ini estrogen mempunyai pengaruh tidak langsung terhadap spermatogenesis. Secara langsung efek estrogen pada spermatogenesis adalah mempengaruhi maturasi dari sel germinativum.<sup>17</sup> Hal ini dikarenakan sel germinativum memiliki reseptor estrogen dan local aromatase dalam setiap fase perkembangan dari sel germinativum.<sup>16, 17</sup> Paparan berlebih dari estrogen juga dapat memacu terjadinya apoptosis pada sel spermatogenik melalui jalur mitokondria.<sup>18</sup>

Insektisida bentuk lingkak memiliki komponen zat kimia berupa transfultrin yang termasuk endocrine disruptor. Seperti komponen hormon yang aktif, zat

ini dapat menghambat proliferasi dari sel Sertoli melalui efek tidak langsungnya pada hormon FSH yang disekresi oleh hipofisis dan efek langsungnya di tingkat testis.

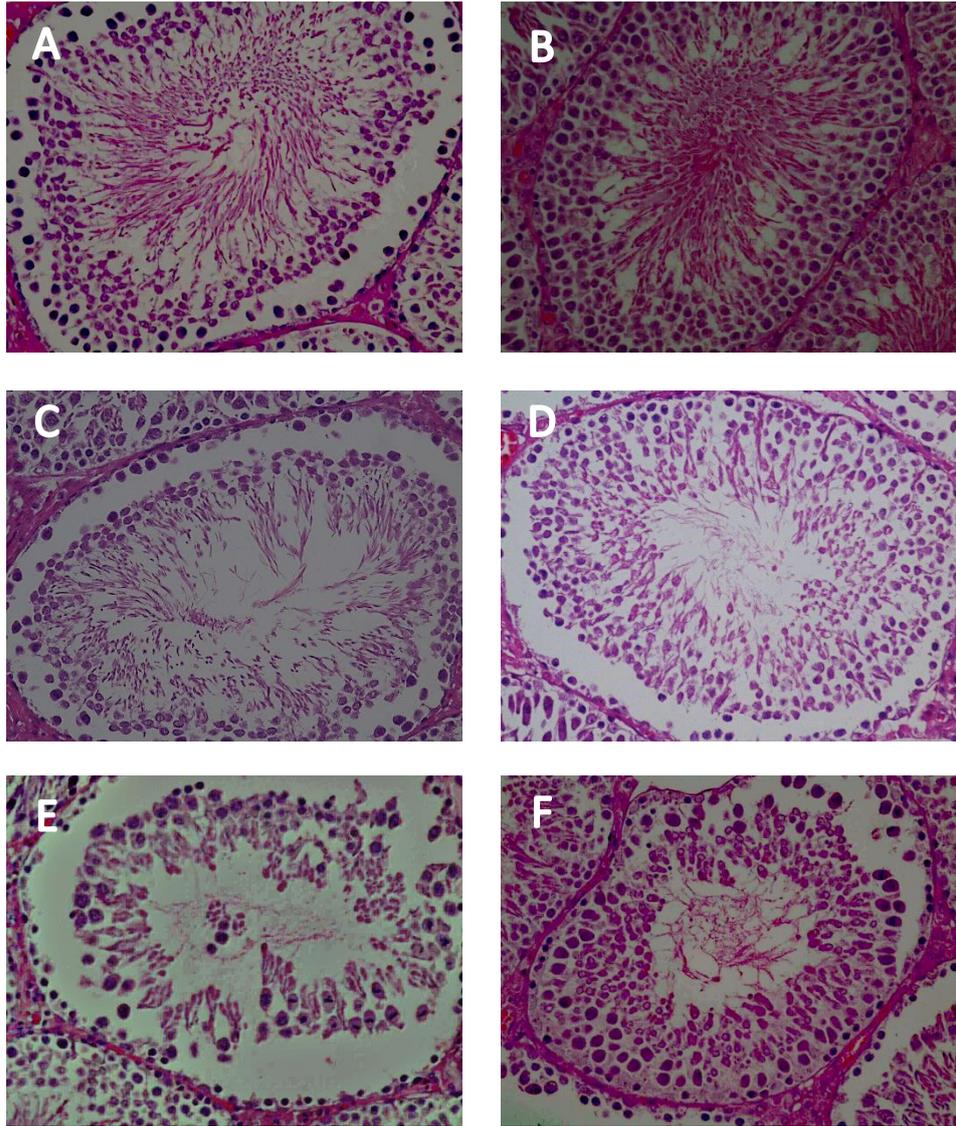
Dibandingkan dengan kelompok kontrol, grup perlakuan 3 memiliki tubulus dengan kategori normal hanya 38,8%. Sisanya sebanyak 50,8% berada pada kategori *late maturity arrest*, 10,4% pada kategori *early maturity arrest*. Data ini menunjukkan bahwa terjadi penurunan jumlah tubulus normal yang signifikan. Sifat kima transfulthrin yang dapat berperan dan menyerupai hormon estrogen (xenoestrogen) merupakan penyebab terjadinya mekanisme tersebut. Seperti dijelaskan pada bagian sebelumnya, bahwa zat ini akan menyerupai hormon estrogen dan juga memberikan umpan balik negative.



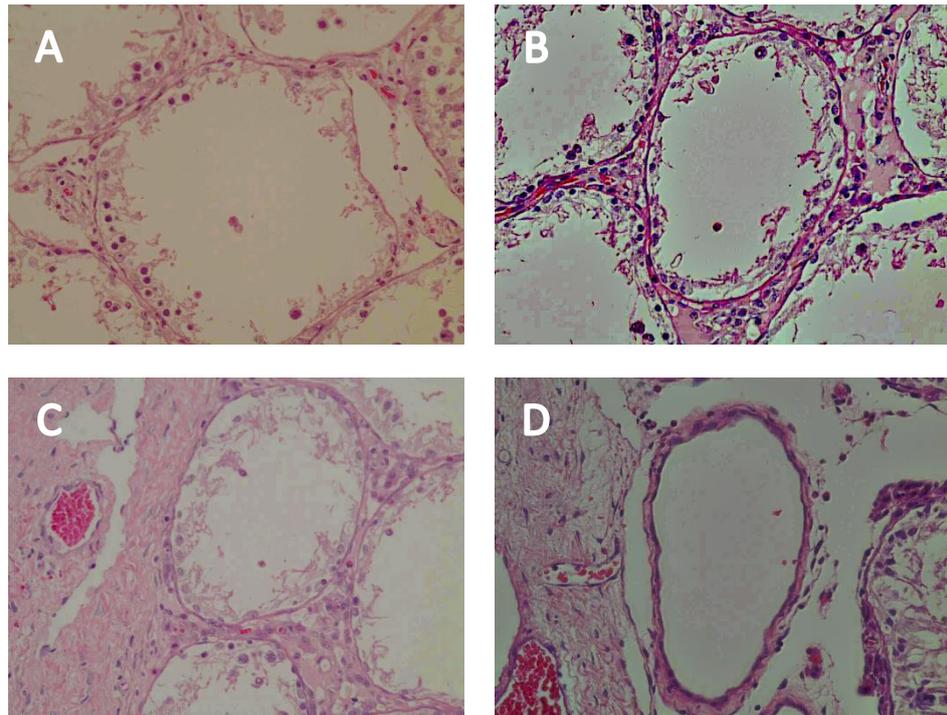
**Gambar 13.** Gambaran spermatogenesis lengkap didalam tubulus dengan perbesaran 1000x. Spermatogonium (A), spermatosit primer (B), Spermatosit sekunder (C), Spermatid (D), Spermatozoa (E).



**Gambar 14.** Gambaran tubulus testis bulat dalam 1 area. (perbesaran 40x)



**Gambar 15.** Gambaran Johnson Score dengan perbesaran 400x. Skor 10 (A), skor 9 (B), skor 8 (C), skor 7 (D), skor 6 (E), skor 5 (F)



**Gambar 16.** Gambaran Johnson Score dengan perbesaran 400x. Skor 4 (A), skor 3 (B), skor 2 (C), skor 1 (D).

Penelitian ini telah membuktikan bahwa paparan insektisida cair (mengandung transfultrin dan propoxur) menurunkan jumlah tubulus dengan kategori 1 dan peningkatan jumlah tubulus dengan kategori *Late maturity arrest* dan *Early maturity arrest*. propoxur memberikan efek berupa oxidative stress pada testis sehingga mempengaruhi proses spermatogenesis dan pembentukan hormon steroid pada testis.<sup>20</sup> Selain itu efek propoxur pada tikus wistar dapat menyebabkan menurunkan level testosterone dalam plasma, jumlah sperma di epididymis, dan motilitas dari sperma dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>20</sup>

## **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **Kesimpulan**

1. Estrogen poten menyebabkan penurunan fungsi testis yang sangat signifikan dilihat dari menurunnya jumlah tubulus dengan normal dan terjadi peningkatan jumlah tubulus abnormal secara histopatologi.
2. Insektisida yang mengandung komponen xenoestrogen yang berperan sebagai endocrine disruptor ( insektisida bakar bentuk lingkaran dan insektisida cair) memiliki efek yang sama dengan estrogen poten namun lebih rendah. Yakni, mengganggu proses spermatogenesis dan menurunkan produksi sel sperma.
3. Insektisida bakar bentuk lingkaran yang mengandung (transfluthrin) mengganggu proses spermatogenesis secara signifikan dengan meningkatnya tubulus kategori *late maturity arrest* dan memiliki pengaruh paling buruk dibandingkan dengan insektisida cair.
4. Insektisida cair memiliki efek yang mengganggu proses spermatogenesis yang signifikan dilihat melalui penurunan jumlah tubulus dengan kategori normal dan peningkatan tubulus abnormal.
5. Efek dari paparan zat estrogen dari lingkungan sangat mempengaruhi proses spermatogenesis yang terjadi di testis baik secara langsung maupun tidak langsung. Dari penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa, pengaruh zat yang mengandung estrogen berlebihan dapat mengganggu proses spermatogenesis manusia pula. Hal ini mendukung ditemukannya peningkatan kejadian infertilitas pada manusia akibat pengaruh dari lingkungan dewasa ini.

### **Saran**

1. Studi lanjutan yang dibutuhkan untuk mengetahui efek estrogen terhadap spermatogenesis adalah menghitung jumlah sperma didalam tubulus, epididymis, dan ductus deferent untuk membuktikan lebih lanjut tentang penurunan produksi sperma.
2. Hitung jenis sel dalam tubulus sperma juga bisa dilakukan untuk melihat efek estrogen terhadap sel spermatogenesis lebih mendetail.
3. Perlu dilakukan studi lanjutan untuk mengetahui efek dari zat estrogen terhadap lumen tubulus testis yang ditemukan bermacam macam dalam penelitian ini baik dari bentuk dan keutuhannya.

4. Uji dengan pengecatan lanjutan menggunakan metode immunohistokimia dibutuhkan untuk melihat adakah perkembangan sel benih menuju keganasan.
5. Penggunaan zat insektisida dalam kehidupan rumah tangga hendaknya dilakukan dengan sangat bijaksana mengingat efek jangka panjang yang dapat ditimbulkan sangat merugikan bagi kesehatan reproduksi.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. M. Thohar Arifin, Sp. BS. Phd selaku penguji dan dr. Soerjo Adji, Sp.B selaku Ketua penguji, mas arif dan pak mulyanto yang membantu pengolahan data, Fariz eka setiawan dan Azka Tajussyarof teman seperjuangan dalam penelitian ini, serta pihak-pihak lain yang telah membantu sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*. 2009; 30: 293-342.
2. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environmental health perspectives*. 1996; 104 Suppl 4: 741-803.
3. Atanassova N, McKinnell C, Turner KJ, et al. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels. *Endocrinology*. 2000; 141: 3898-907.
4. Toppari jK, M. & Virtanen, H. E. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. 2001; 7.
5. Andersson AM and Skakkebaek NE. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 1999; 140: 477-85.
6. Jensen TK, Toppari J, Keiding N and Skakkebaek NE. Do environmental estrogens contribute to the decline in male reproductive health? *Clinical chemistry*. 1995; 41: 1896-901.
7. TW S. *Langman's Medical Embryology*. Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2006; 284-285
8. Lawrence H. Bannister MMb. *Gray's Anatomy*. London: Churchill Livingstone, 1995;1847-1853
9. Nieschlag E. *Andrology : Male Reproductive Health and Dysfunction*. 2 ed. New York: Springer, 2000;254-265

10. Huhtaniemi I and Toppari J. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of testicular steroidogenesis. *Advances in experimental medicine and biology*. 1995; 377: 33-54.
11. P EV. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2008; 423-424
12. MD SEM. *Histology for Pathologists*. London: Lippincott Williams and Wilkins, 2007.
13. Robbert K. Murray. *Biokimia Harper*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC, 2001;569-571
14. Hanukoglu I. Steroidogenic enzymes: structure, function, and role in regulation of steroid hormone biosynthesis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1992; 43: 779-804.
15. Gargano L. Anabolic agents and male impotence. 2013.
16. O'Donnell L, Robertson KM, Jones ME and Simpson ER. Estrogen and spermatogenesis. *Endocrine reviews*. 2001; 22: 289-318.
17. Carreau S, Bouraima-Lelong H and Delalande C. Estrogens: new players in spermatogenesis. *Reproductive biology*. 2011; 11: 174-93.
18. Mishra DP and Shaha C. Estrogen-induced spermatogenic cell apoptosis occurs via the mitochondrial pathway: role of superoxide and nitric oxide. *The Journal of biological chemistry*. 2005; 280: 6181-96.
19. Diamanti-Kandarakis E. Endocrine-Disrupting Chemical. 2009: 293-342.
20. Oyewopo AO, Saalu, L.C., Osinubi, A.A., Imosemi, I.O., Omotoso G.O., Adefolaju G.A. The Attenuating Effect of Zinc on Propoxur-induced Oxidative Stree, Impaired Spermatogenesis and Deranged Steroidogenesis in Wistar Rat. *Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2010; 1: 178-84.
21. WHO specification and evaluation for public health pesticide : transfultrin. In: Organization WH, (ed.). 2006.
22. H.Razak A. Testicular Biopsi in Azoospermic Men: A Study of The Morphological Patterns in Duhok City and An Attemp Toward The Development of A New Evaluation System. *Reproductive biology*. 2012; 6: 53-8.