



MODUL
MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI (MKPD)

**STEROIDOGENESIS: KAJIAN REPRODUKSI PRIA,
MEKANISME STEROIDOGENESIS SERTA FAKTOR-
FAKTOR YANG MEMPENGARUHI**

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

2019

PETUNJUK UMUM

1. Tujuan Melakukan Praktikum

Memahami steroidogenesis serta faktor-faktor yang mempengaruhi.

Membandingkan pendapat-pendapat/teori-teori yang ada dan kemudian mengambil kesimpulan akhir.

Membantu dalam mempelajari efek yang ditimbulkan / diharapkan.

2. Cara Pelaksanaan

Modul digunakan sebagai pegangan dalam pelaksanaan pembelajaran secara mandiri.

Pada setiap kegiatan selalu dilakukan pencatatan pada buku catatan harian (log book).

Pada setiap pelaksanaan perkuliahan, selalu difasilitasi oleh dosen.

3. Penilaian/Evaluasi

Penilaian dilakukan terhadap proses dan hasil akhir pembelajaran yang dilakukan. Pada akhir pelaksanaan pembelajaran dilakukan pembuatan tinjauan pustaka.

4. Aturan Pelaksanaan

Tidak diperkenankan terlambat hadir saat kegiatan perkuliahan.

Mengirimkan surat keterangan apabila berhalangan hadir saat kegiatan perkuliahan.

STEROIDOGENESIS

PENGANTAR

Kesehatan sistem reproduksi dan seksual memiliki kaitan yang sangat erat dengan kesejahteraan fisik, mental, dan sosial bagi setiap individu (Glasier *et al.*, 2006). Beberapa kasus memperkirakan bahwa kejadian disfungsi seksual (SD) mampu mempengaruhi sekitar 52% pria yang telah berusia di atas 40 tahun dan penurunan tingkat kesuburan pada pria yang masih berusia kurang dari 30 tahun di seluruh dunia (Feldman *et al.*, 1994). Penurunan fungsi reproduksi pada pria dapat ditunjukkan dengan penurunan kualitas dan jumlah spermatozoa yang dapat digunakan sebagai biomarker kesehatan reproduksi pria (Eisenberg *et al.*, 2016). Penyakit dan gaya hidup seperti kardiovaskuler, obesitas, depresi, kecemasan, dan kebiasaan merokok merupakan beberapa contoh faktor resiko yang bersifat “klasik” yang memiliki korelasi dengan masalah sistem reproduksi dan seksual (Perez-Garcia *et al.*, 2020).

Spermatogenesis adalah proses kompleks yang dikontrol oleh endokrin dan regulatory factors lainnya Spermatogenesis difasilitasi oleh keberadaan hormon-hormon yang lain, tetapi hanya hormon testosteron yang berperan sangat penting dalam memelihara dan menjaga spermatogenesis. Hormon testosteron dihasilkan oleh sel Leydig pada testis melalui serangkaian proses steroidogenesis. Testosteron dihasilkan dengan merubah kolesterol melalui proses steroidogenesis yang diinisiasi oleh protein StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*). Protein StAR bekerja di bawah stimulasi hormon LH dalam mobilisasi dan transport kolesterol ke iner membran dari mitokondria sel Leydig (Beattie *et al.*, 2013). Proses steroidogenesis dapat terhambat melalui inhibisi kerja protein StAR karena terganggunya poros hipotalamus-hipofise-testis sehingga menurunkan sekresi LH (Jia, 2011; Qu *et al.*, 2019). Selain menstimulasi kerja sel leydig untuk steroidogenesis, LH bersama androgen juga mengambil peran penting dalam proliferasi dan diferensiasi sel Leydig (Svechnikov, Landreh, *et al.*, 2010).

Saat ini, pemantauan penyakit dengan menggunakan pendekatan biomarker dan molekuler sudah banyak dilakukan di dalam bidang kesehatan. Salah satu pendekatan yang dapat dilakukan dalam pemantauan kesehatan reproduksi dan seksual adalah melalui pemahaman pola steroidogenesis. Proses Steroidogenesis diatur pada berbagai tingkatan, terutama pada tingkat transkripsi gen yang mengkode enzim steroidogenik serta beberapa faktor pendamping hingga pasca-translasi protein yang terkait dengan Steroidogenesis.

Mekanisme yang mempengaruhi turunnya steroidogenesis pada laki-laki meliputi menurunnya jumlah sel Leydig, menurunnya produksi cAMP, menurunnya jumlah protein StAR dan P450scc serta embentukan radikal bebas (Svechnikov *et al.*, 2010; Qu *et al.*, 2019).

Untuk memahami sistem reproduksi pria kaitannya dengan kajian infertilitas akibat menurunnya steroidogenesis serta sekresi testosteron maka perlu untuk dikaji tentang organ reproduksi pria, testis, spermatogenesis, sel Leydig, mekanisme steroidogenesis, protein StAR, faktor yang mempengaruhi serta pemeriksaan aktifitas steroidogenesis serta beberapa penemuan penting terkait yang telah dipublikasikan.

1. Infertilitas pada pria

Sekitar 10% dari pasangan suami-istri mengalami infertilitas. Faktor penyebab infertilitas berasal dari suami, istri, atau keduanya. Faktor lain dari kedua belah pihak sebesar 30-40%. Menurut penelitian yang dilakukan Lim dan Ratnam, faktor penyebab yang berasal dari suami sebesar 33%, sedangkan hasil penelitian WHO pada 1989 sebesar 40%. Penelitian yang dilakukan Arsyad terhadap 246 pasangan infertil di Palembang menunjukkan infertilitas yang disebabkan faktor pria sebesar 48,4% (Khaidir, 2006).

Laboratorium klinik sangat berperan dalam diagnosis dan penatalaksanaan pria infertil. Pemeriksaan laboratorium yang merupakan tulang punggung laboratorium andrologi dan laboratorium rumah sakit atau *Assisted Reproductive Technology* (ART) adalah analisis sperma dan pemeriksaan hormon. Analisis sperma dipakai untuk diagnosis evaluasi pre/post terapi medikal maupun surgikal infertilitas pria. Analisis sperma dipakai juga di laboratorium forensik guna penanggulangan kasus perkosaan, kasus penolakan orangtua terhadap bayinya, dan untuk menyaring pengaruh bahan racun/ obat yang toksik pada organ reproduktif. Saat ini, banyak diminta pemeriksaan DNA untuk penanggulangan perkosaan. Dengan demikian, pada masa mendatang diramalkan permintaan analisis sperma akan meningkat.

Fertilitas berasal dari kata fertil yang berarti subur. Dalam hal ini fertilitas pria diartikan sebagai kemampuan untuk dapat menghamili wanita. Syarat suatu sperma yang baik / normal adalah sesuai dengan parameter spermatozoa normal. Bila sebagian besar parameter tersebut (terutama jumlah dan motilitas spermatozoa) tidak sesuai, maka spermatozoa tidak akan dapat membuahi sel telur. Keadaan seperti ini disebut infertilitas. Infertilitas Adalah suatu keadaan pasangan suami istri yang telah kawin satu tahun atau lebih (menurut WHO 2 tahun) dan telah melakukan hubungan seksual secara teratur dan adekuat tanpa memakai kontrasepsi tapi tidak memperoleh kehamilan atau keturunan (Utami, 2009).

2. Organ Reproduksi Pria

Organ genitalia pria dibedakan menjadi organ genitalia interna dan organ genitalia eksterna. Organ genitalia interna terdiri dari testis, epididimis, duktus deferens, funiculus spermaticus, dan kelenjar seks tambahan. Organ genitalia eksterna terdiri dari penis, uretra, dan skrotum. Berikut penjelasan singkatnya.

a. Testis

Testis berbentuk seperti telur yang berukuran 4x3 cm yang dikelilingi oleh jaringan ikat kolagen (tunica albuginea). Tunika albuginea akan memberikan septa ke dalam parenkim testis dan membagi menjadi beberapa lobulus. Setiap lobulus mengandung 1-4 tubulus seminiferus. Tubulus seminiferus merupakan tempat produksi sperma. Pada ujung tubulus seminiferus ini terdapat tubulus rektus yang menghubungkan tubulus seminiferus dengan rete testis. Rete testis terdapat dalam jaringan ikat mediastinum yang dihubungkan oleh 10-20 duktus eferens yang ke distal menyatu pada duktus epididimis (Foley, 2001). Kajian mengenai testis akan dijelaskan tersendiri dalam sub bab berikutnya.

b. Epididimis dan duktus deferens

Epididimis adalah saluran yang berkelok-kelok dengan panjang sekitar 4-6 meter yang terdiri dari caput, corpus, dan cauda. Di dalam epididimis, spermatozoa akan matang sehingga menjadi motil dan fertil. Setelah melalui epididimis yang merupakan tempat penyimpanan sperma sementara, sperma akan menuju duktus deferens. Duktus deferens/vas deferens adalah suatu saluran lurus berdinding tebal yang akan menuju uretra pars prostatica. Duktus deferens bersama pembuluh darah dan saraf, dalam selubung jaringan ikat disebut funiculus spermaticus yang akan melalui kanalis inguinalis (Ziser, 2005).

c. Kelenjar seks tambahan

Kelenjar seks tambahan terdiri dari sepasang vesikula seminalis, prostat, dan sepasang kelenjar bulbourethral. Vesikula seminalis terletak di bagian dorsal vesika urinaria dan menghasilkan sekitar 60% dari volume cairan semen. Sekresi dari vesikula seminalis mengandung fruktosa, prostaglandin, fibrinogen, dan vitamin C. Fruktosa memiliki fungsi sebagai sumber energi primer untuk sperma, sedangkan prostaglandin memiliki fungsi merangsang kontraksi otot polos sehingga memudahkan transfer sperma. Saluran dari masing-masing vesikula seminalis bergabung dengan duktus deferens pada sisi yang sama untuk membentuk duktus ejakulatorius. Dengan demikian, sperma dan cairan semen masuk uretra bersama selama ejakulasi. Kelenjar prostat terletak di bawah dasar vesika urinaria. Kelenjar prostat mengeluarkan cairan basa yang menetralkan sekresi vagina yang asam, enzim

pembekuan, dan fibrinolisin. Kelenjar bulbouretral terletak di dalam otot perineal dan menghasilkan cairan mukoid untuk pelumas (Ziser, 2005; Davenport, 2009).

d. Penis dan uretra

Penis terbagi menjadi radix, corpus, dan glans penis. Penis terdiri dari 3 massa silindris yaitu dua corpora cavernosa yang dipisahkan oleh septum dan terletak di dorsal serta satu corpus spongiosum yang mengelilingi uretra dan terletak di ventral. Glans penis adalah ujung terminal dari corpus spongiosum yang membesar dan menutupi ujung bebas kedua corpora cavernosa penis. Preputium adalah lipatan kulit yang retraktil pada glans penis yang akan dipotong dalam sirkumsisi. Uretra terdiri dari 3 bagian yaitu uretra prostatika, uretra membranosa, dan uretra spongiosa (Ziser, 2005).

e. Skrotum

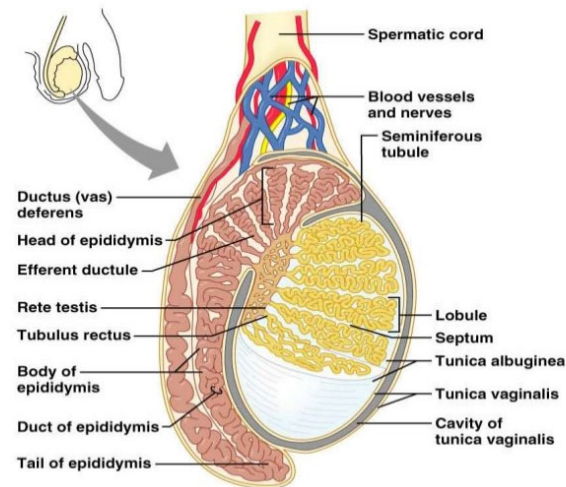
Skrotum adalah kantung kulit yang menggantung di luar rongga perut, antara kaki dan dorsal penis. Terdiri dari 2 kantung yang masing-masing diisi oleh testis, epididimis, dan bagian caudal funiculus spermaticus. Dalam kondisi normal, suhu skrotum 3°C lebih rendah dari suhu tubuh agar dapat memproduksi sperma yang sehat (Foley, 2001).

3. Testis

Testis adalah organ reproduksi pada hewan jantan dan pria. Manusia (pria) mempunyai dua testis yang dibungkus dengan skrotum. Pada mamalia, testis terletak di luar tubuh, dihubungkan dengan tubulus spermatikus dan terletak di dalam skrotum. Ini sesuai dengan fakta bahwa proses spermatogenesis pada mamalia akan lebih efisien dengan suhu lebih rendah dari suhu tubuh (< 37°C). Testis dibungkus oleh lapisan fibrosa yang disebut tunika albuginea. Pada tubulus spermatikus terdapat otot kremaster yang apabila berkontraksi akan mengangkat testis mendekati ke tubuh. Bila suhu testis akan diturunkan, otot kremaster akan berelaksasi dan testis akan menjauhi tubuh. Fenomena ini dikenal dengan refleksi kremaster (Foley, 2001; Ziser, 2005).

Ukuran testis bergantung pada produksi sperma (banyaknya spermatogenesis), cairan intersisial, dan produksi cairan dari sel Sertoli. Pada umumnya, kedua testis tidak sama besar. Dapat saja salah satu terletak lebih rendah dari yang lainnya. Hal ini diakibatkan perbedaan struktur anatomis pembuluh darah pada testis kiri dan kanan. Testis memiliki dua fungsi utama yaitu tempat spermatogenesis dan steroidogenesis. Spermatogenesis terjadi dalam suatu struktur yang disebut tubulus seminiferus. Tubulus ini berlekuk-lekuk dalam lobulus yang semua duktusnya kemudian meninggalkan testis dan masuk kedalam

epididimis. Produksi androgen oleh sel Leydig yang terdapat dalam ruang interstisial (Svechnikov, Landreh, *et al.*, 2010).



Gambar 2.1 Organ testis pria (Davenport, 2009)

Tubulus seminiferus dikelilingi oleh membrane basal. Di dekat sisi medial membran ini terdapat sel progenitor yang memproduksi sperma. Epitel mengandung spermatozoa yang sedang berkembang disebut epitel seminiferus atau epitel germinal. Pada potongan melintang testis spermatisit dalam tubulus berada dalam berbagai tahap pematangan. Di antara spermatisit terdapat sel sertoli. Sel ini merupakan satu-satunya sel nongerminal dalam tubulus seminiferus. Sel ini berperan secara metabolik dan struktural untuk menjaga spermatozoa yang sedang berkembang. Semua sel sertoli berhubungan dengan membrane basal pada satu kutubnya dan mengelilingi spermatozoa yang sedang berkembang pada kutub yang lain. Sel sertoli memiliki “jari-jari” sitoplasma yang besar yang dapat mengelilingi banyak spermatozoa pada satu waktu (Ziser, 2005; Odeh *et al.*, 2014).

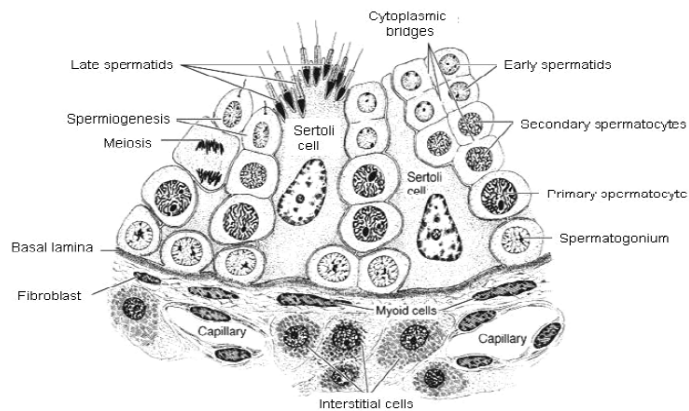
Berbagai zat yang secara normal terdapat dalam sirkulasi dipisahkan dalam cairan di tubulus seminiferus. Fenomena ini menyerupai apa yang terjadi dalam otak sebagai akibat adanya sawar darah otak. Pada testis ternyata juga memiliki sawar darah testis (*blood testis barrier*), yang dasar ultrastrukturnya merupakan persambungan erat (*tight junction*) antara sel-sel sertoli terdekat. Sawar yang terbentuk ini membagai epitel germinal menjadi kompartmen basal yang mengandung spermatogonium dan kompartmen luminal yang mengandung sel germinal matang (Foley, 2001)

Perkembangan spermatozoa dalam epitel seminiferus pada sebagian besar mamalia merupakan kejadian yang teratur dan sangat kompleks. Pada manusia tampaknya sedikit tidak teratur namun tetap mengikuti prinsip-prinsip umum yang ditemukan pada spesies lain.

Pada spesies lain jumlah pembelahan yang dialami spermatogonium A tetap. Pada manusia terjadi empat kali pembelahan mitosis. Waktu yang diperlukan oleh spermatogonium A untuk berkembang menjadi spermatozoa yang siap masuk dalam epididimis juga tetap dan spesifik pada setiap spesies. Pada manusia dibutuhkan sekitar 64 ± 4 hari. Setelah spermatisit berlanjut ke tahap pematangan spermatisit bergerak maju di sepanjang tubulus seminiferus. Spermatozoa (sel benih yang sudah siap untuk diejakulasikan), akan bergerak dari tubulus menuju rete testis, duktus efferen, dan epididimis. Bila mendapat rangsangan seksual, spermatozoa dan cairannya (semua disebut air mani) akan dikeluarkan ke luar tubuh melalui vas deferens dan akhirnya, penis (Sharma and Agarwal, 2011; Hess, 2014).

4. Sel Leydig

Hormon testosteron dan spermatozoa adalah dua produk utama dari testis. Spermatogenesis berlangsung di dalam tubulus seminiferus sedangkan testosteron diproduksi oleh sel Leydig yang letaknya pada ruang antara tubulus seminiferus (interstitial). Sel Leydig bisa dalam jumlah tunggal atau bergerombol. Selain sel Leydig, pada ruang interstitial juga terdapat sel-sel seperti makrofag, sel master, fibroblast, saraf, dan sel-sel endothelium. Sel Leydig dikelilingi oleh fibroblast, makrofag dan jaringan pengikat (Lara *et al.*, 2018).

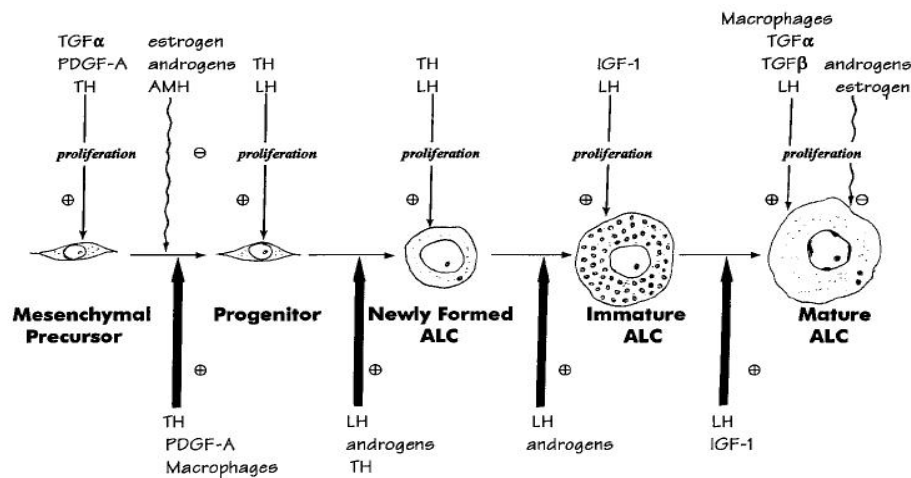


Gambar 2.2 Struktur dan letak sel Leydig (sel interstitial) pada testis.

Sel Leydig berbentuk polyhedral dengan ukuran diameter 15 hingga $20\mu\text{m}$. Sitoplasma dari sel Leydig merupakan tempat berlangsungnya steroidogenesis, dimana terdapat banyak organel retikulum endoplasma halus dan mitokondria. Glikogen, lipid droplet dan kristal-kristal lain juga dapat ditemukan pada sitoplasma sel Leydig (Svechnikov, Landreh, *et al.*, 2010). Terdapat pendapat bahwa peningkatan jumlah lipid droplet, kristal-

kristal, dan vakuola pada sitoplasma sel Leydig menunjukkan menurunnya kualitas sel Leydig yang terjadi akibat proses penuaan (*aging*) (Odeh *et al.*, 2014)

Pada tikus, diferensiasi sel leydig pada postnatal dimulai sekitar minggu kedua setelah kelahiran, yaitu hari ke-10. Dimana perkembangannya terdiri dari beberapa tahap yaitu; pertama proliferasi sel-sel prekursor, diferensiasi sel-sel prekursor menjadi sel-sel progenitor, diferensiasi sel-sel progenitor menjadi bentukan baru (*newly formed*) sel leydig, kemudian berkembang menjadi sel leydig muda dan terakhir menjadi sel leydig dewasa. Jumlah sel leydig sebelum dan pada masa pubertas bertambah oleh dua mekanisme yaitu diferensiasi dari sel-sel mesenkim (*precursor*) dan pembelahan mitosis dari bentukan baru sel leydig (Chamindrani Mendis-Handagama and Siril Ariyaratne, 2001; Odeh *et al.*, 2014)



Gambar 2.3 Skema perkembangan sel Leydig (Sumber: Chamindrani Mendis-Handagama & Siril Ariyaratne, 2001)

5. Steroidogenesis

Steroidogenesis adalah proses pembentukan hormon steroid baik itu di kelenjar adrenal, testes dan ovarium. Pada laki-laki steroidogenesis terutama berlangsung di testes oleh sel Leydig. Hipofisis anterior mensekresi LH, yang akan berikatan dengan reseptor pada membran sel Leydig, LH kemudian menginduksi sintesis cAMP dari ATP. cAMP mengkatalisis sintesis protein kinase A, yang diperlukan untuk membawa kolesterol dari sitoplasma ke mitokondria. StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) dan PBR (Peripheral Benzodiazepine Receptor) membawa kolesterol dari membran luar mitokondria ke membran dalamnya (Haider, 2007). Pengangkutan kolesterol di inisiasi awalnya oleh StAR kemudian oleh PBR melewati gerbang membran sel mitokondria. Kemudian enzim P450_{scc} (side-chain cleavage) yang terletak pada matriks membran dalam mitokondria

mengkonversi kolesterol menjadi pregnenolon. Pregnenolon kemudian dibawa ke SER (Smooth Endoplasmic Reticulum) dimana testosteron akan terbentuk melalui tahapan-tahapan yang memerlukan enzim-enzim steroidogenik (Odeh *et al.*, 2014). Pada proses penuan, kadar serum hormon testosteron menurun yang ditandai dengan adanya perubahan pada komposisi tubuh, tenaga, kekuatan otot, fisik, fungsi seksual, kognitif dan mood. Menurunnya kadar serum testosteron terutama disebabkan oleh menurunnya kemampuan sel Leydig untuk memproduksi hormon testosteron disertai juga dengan meningkatnya atau tidak berubahnya konsentrasi LH. Faktor-faktor yang 3 mempengaruhi turunnya steroidogenesis pada laki-laki meliputi: (1) Menurunnya jumlah sel Leydig, (2) Menurunnya produksi cAMP, (3) Menurunnya produksi proteim StAR dan P450scc, (4) Terbentuknya radikal bebas (Beattie *et al.*, 2013).

Perkembangan studi yang telah berhasil menemukan dan mengidentifikasi enzim steroidogenic dan gennya, telah mampu memberikan pengetahuan baru mengenai diagnose penyakit seperti hipertensi dan sindrom ovarium polikistik menggunakan pendekatan ini. Sehingga, hingga saat ini pemahaman steroidogenesis memiliki kaitan yang erat dengan bidang kedokteran, fisiologi, dan farmakologi (Miller and Auchus, 2011). Daftar gen manusia yang mengkode enzim steroidogenic beserta fungsinya disajikan pada Tabel berikut ini.

Tabel 2.1. Daftar gen manusia yang mengkode enzim dan steroidogenic serta peranannya

Enzyme	Gene	Gene size (kb)	Function	Reference
StAR	STAR	8	Steroidogenesis, transport kolesterol menjadi sitokrom P450scc pada membrane mitokondria bagian dalam	(Arakane <i>et al.</i> , 1998)
P450scc	CYP11A1	30	Katalisis sintesis dari kolesterol hormone seks dan hormone steroid lainnya seperti estrogen, testosterone, aldosterone, dan kortison.	(Komoda and Matsunaga, 2015)
P450c11 β	CYP11B1	9.5	Hilangnya aktivitas enzyme ini akan menyebabkan hermafroditisme, penurunan estradiol, penurunan hormone testosterone yang berujung kepada fertilitas pria Biosintesis neurosteroid yang diekspresikan di otak	(Mellon and Deschepper, 1993)
P450c11AS	CYP11B2	9.5	Ekspresi gen hanya terjadi di zona glomerulosa adrenal dan memiliki peranan penting dalam steroidogenesis adrenal.	(Fardella <i>et al.</i> , 1996)
P450c17	CYP17A1	6.6	Regulator sintesis androgen dan satu-satunya enzim yang memiliki kapasitas untuk mengkonversi precursor C21 menjadi precursor androgen, 17-ketosteroid.	(Qin and Rosenfield, 1998)

P450c21	CYP21A2	3.4	Sintesis kortisol, serta penurunan enzim ini menyebabkan penyakit hiperplasia adrenal kongenital.	(Hu and Chung, 1990)
P450aro	CYP19A1	130	Mengatur protein pengikat kalsium, calbindin (CALB) yang memiliki potensi dalam menentukan struktur otak dimorfik seksual	(Lephart, Lund and Horvath, 2001)
3 β HSD1	HSD3B1	8	Sintesis intratumoral androgen poten dari precursor ekstragonad	(Almassi <i>et al.</i> , 2018)
3 β HSD2	HSD3B2	8	Biosintesis steroid adrenal dan gonad dan defisiensi/mutase gen dan enzim ini akan menyebabkan penyakit langka berupa hiperplasia adrenal kongenital.	(Baquedano <i>et al.</i> , 2015)
11 β HSD2	HSD11B2	6.2	Regulasi tekanan darah, menonaktifasi steroid 11-hidroksi di dalam ginjal sehingga mampu melindungi reseptor mineralokortikoid nonselektif (MR) dari okupasi oleh glukokortikoid	(Ferrari and Krozowski, 2000)
11 β HSD1	HSD11B1	7	Regulasi konversi dari kortison tidak aktif menjadi kortisol aktif. Sehingga, enzim ini dianggap sebagai marker efektif untuk pengobatan diabetes.	(Sakkiah <i>et al.</i> , 2012)
17 β HSD1	HSD17B1	3.3	Sintesis estradiol dan saat ini diketahui sebagai inaktivasi dihidrotestosteron (DHT) yang menunjukkan fungsi ganda dalam proliferasi sel kanker payudara	(Aka <i>et al.</i> , 2012)
17 β HSD2	HSD17B2	63	Memetabolisme Estrogen estradiol	(Bulun <i>et al.</i> , 2010)
17 β HSD3	HSD17B3	67	Marker yang digunakan dalam evaluasi endokrin pada pasien prapubertas dengan mengukur kadar androtenedion dan testosteron	(Mendonca <i>et al.</i> , 2014)
17 β HSD6 (RoDH)	HSD17B6	24.5	Pengaturan dalam homeostasis retinoid pada mata	(Sahu and Maeda, 2016)
AKR1C1	AKR1C1	14.3	Mempercepat metabolisme progesterone menjadi 20 α -hidroksiprogesteron dalam fibroblast serviks. Peningkatan gen ini mampu berdampak kemungkinan terjadinya kelahiran premature.	(Ye, Guo and Ge, 2014)
AKR1C2	AKR1C2	13.8	Progesteron reseptor	(Ji <i>et al.</i> , 2004)
AKR1C3	AKR1C3	13.0	Memproduksi testotestosterone intratumoral dan 17 β -estradiol dengan mengurangi precursor androgen dan estrogen	(Zeng <i>et al.</i> , 2017)
AKR1C4	AKR1C4	22.1	Fungsi spesifik yang berkaitan dengan hati da dikaitkan pula dengan hipomanik pada pria.	(Deyashiki <i>et al.</i> , 1994; Johansson <i>et al.</i> , 2011, 2012)
5 α -Reductase 1	SRD5A1	36	Trans-aktivasi reseptor androgen dan inhibitor dalam pengobatan penyakit prostat jinak	(Azzouni and Mohler, 2012)
5 α -Reductase 2	SRD5A2	56	Produksi testotestosterone dan kekurangan enzim ini berdampak terhadap kesuburan pria	(Kang <i>et al.</i> , 2014)
SULT2A1	SULT2A1	17	Berkontribusi dalam aktivasi metabolic prokarsinogen dan banyak diekspresikan di hati, usus kecil, dan korteks adrenal.	(Thomae <i>et al.</i> , 2002)
PAPSS2	PAPSS2	85	Berkontribusi secara fisiologis dalam	(Baranowski, Arlt)

			aktivasi androgen	and Idkowiak, 2018)
P450-oxidoreductase	POR	69	Metabolisme hormone steroid dan defisiensi enzim ini mampu menyebabkan gangguan perkembangan seksual	(Pandey and Sproll, 2014)
Ferredoxin	FDX1	35	Regulator utama steroidogenesis mitokondria yang dicoba dalam kelenjar interrenal zebrafish	(Griffin <i>et al.</i> , 2016)
Ferredoxin reductase	FDXR	11	Biogenesis steroid	(Shi <i>et al.</i> , 2012)
Cytochrome <i>b5</i>	CYB5A	32	Meregulasi steroidogenesis dan memiliki sejumlah fungsi dalam kondisi klinis	(Storbeck <i>et al.</i> , 2013)
H6PDH	H6PD	36.5	Sintesis glukokortikoid dan kemungkinan memiliki peran lainnya dalam transfer electron untuk enzim steroidogenic P450	(Foster <i>et al.</i> , 2013)

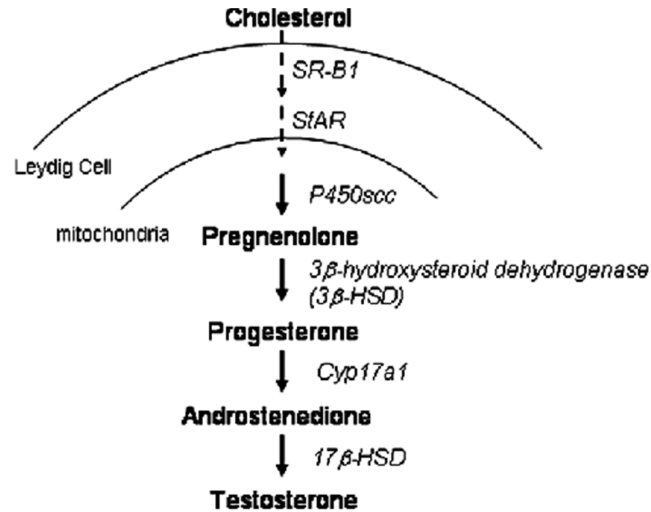
Note: Enzyme, gene, dan gene size bersumber dari Miller and Auchus (2011)

6. Protein StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*)

Protein StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*) merupakan protein yang bertugas mengangkut kolesterol ke dalam mitokondria sel Leydig testis pada proses steroidogenesis. Dapat dikatakan bahwa titik penting dari proses steroidogenesis adalah saat memasukkan kolesterol sebagai bahan dasar hormon steroid, yang ada dalam sitoplasma sel ke dalam mitokondria (Yu *et al.*, 2019). Mekanisme pasti bagaimana StAR mengangkut kolesterol ke dalam mitokondria masih belum jelas. Beberapa hipotesis muncul seperti StAR mengangkut kolesterol ke dalam mitokondria secara langsung. Ada yang mengatakan StAR berikatan terlebih dahulu dengan kolesterol sebelum berperan seperti sebuah saluran untuk mengangkut kolesterol yang ukurannya terlalu besar. StAR juga dapat mempromosikan pembentukan situs kontak antara membran mitokondria luar dan dalam untuk memungkinkan masuknya kolesterol. Pendapat lain menunjukkan bahwa StAR bertindak dalam hubungannya dengan PBR (*peripheral benzodiazepine receptor*), menyebabkan pergerakan Cl⁻ keluar dari mitokondria untuk memfasilitasi pembentukan situs kontak (Cui and Guan, 2016).

Pada laki-laki steroidogenesis terutama berlangsung di testis oleh sel Leydig. Hipofisis anterior mensekresi LH, yang akan berikatan dengan reseptor pada membran sel Leydig, LH kemudian menginduksi sintesis cAMP dari ATP. cAMP mengkatalisis sintesis protein kinase A, yang diperlukan untuk membawa kolesterol dari sitoplasma ke mitokondria. StAR dan PBR membawa kolesterol dari membran luar mitokondria ke membran dalamnya. Pengangkutan kolesterol di inisiasi awalnya oleh StAR kemudian oleh PBR melewati gerbang membran sel mitokondria. Kemudian enzim P450_{sc} (*side-chain cleavage*) yang

terletak pada matriks membran dalam mitokondria mengkonversi kolesterol menjadi pregnenolon. Pregnenolon kemudian dibawa ke SER (smooth endoplasmic reticulum) dimana testosteron akan terbentuk melalui tahapan-tahapan yang memerlukan enzim-enzim steroidogenik (Haider, 2007).



Gambar 2.4 Peran protein StAR dalam steroidogenesis
(Clewel *et al.*, 2010)

7. Hormon testosteron

Testosteron merupakan hormon steroid yang termasuk dalam kelompok hormon androgen. Pada mamalia testosteron disekresikan secara utama oleh testis pada hewan jantan dan ovarium pada hewan betina walaupun sebagian kecil disekresikan oleh kelenjar adrenal. Hormon testosteron merupakan hormon seks utama pada hewan jantan dan merupakan steroid anabolik. Dan pada umumnya tubuh pria memproduksi hormon testosteron 40-60 kali lebih besar dari pada wanita. Testosteron juga berada dalam bentuk dehidrotestosteron dan androstenedion. Dehidrotestosteron dan androstenedion adalah bentuk androgen lemah. Baik dalam testis maupun dalam adrenal androgen dapat dibentuk dari kolesterol atau langsung dari asetil koenzim A (Ho, 2011).

Testosteron disintesis oleh sel-sel interstisial Leydig pada testis melalui kontrol hormon lutein (*Luteinizing Hormone/LH*), yang disekresi oleh kelenjar hipofise. Untuk mempertahankan testosteron pada tingkat yang tepat maka kecepatan produksi harus seimbang dengan metabolisme dan sekresi. Sekresi testosteron berada di bawah kontrol LH. LH merangsang sel Leydig melalui peningkatan pembentukan siklik adenosin monofosfat (cAMP). Siklik AMP meningkatkan pembentukan kolesterol dan ester-ester kolestril dan

perubahan kolestrol menjadi pregnenolon melalui pengaktifan protein kinase A. Kecepatan sekresi testosteron 4 -9 mg/hari (13,9 -31,2 nmol/hari) pada pria dewasa normal (Lima *et al.*, 2000).

Pada pria setelah pubertas, kadar testosteron serum berkisar antara 300 sampai 1000 ng/dL (rata-rata 611±186 ng/dL). Pada pria, 98 % testosteron terikat pada protein plasma, yang meliputi albumin dan *steroid hormone – binding globulin* (SHBG). Sisanya yang 2 % merupakan testosteron bebas (*free testosterone*) karena mengalir dalam keadaan tidak terikat pada protein apapun yang mengalir dalam darah. Testosteron yang terikat, secara biologis kurang berarti dibandingkan dengan testosteron bebas. Testosteron yang terikat pada SHBG sebagian besar tidak berfungsi pada proses fisiologis. Persentase testosteron yang terikat pada SHBG bervariasi di antara individu, tetapi pada umumnya sekitar 40 – 80 persen dari testosteron yang mengalir (Ho, 2011).

Testosteron yang tidak terikat dalam jaringan dengan cepat diubah terutama oleh hati, menjadi androsteron dan dehidroepiandrosteron dan secara serempak dikonjugasikan sebagai glukoromida dan sulfat (terutama glukoromida) semua diekskresikan baik ke usus dalam empedu atau ke dalam urin melalui ginjal. Testosteron secara umum berfungsi pada maskulinisasi tubuh pria. Fungsi testosteron dapat dijabarkan secara ringkas yaitu (Bird and Zilioli, 2020):

1. Efek pada sistem reproduksi sebelum lahir.
2. Efek pada jaringan spesifik seks setelah lahir.
3. Efek lain yang terkait dengan reproduksi.
4. Efek pada karakteristik seks sekunder.
5. Efek yang tidak berkaitan dengan reproduksi.

Pada saat janin testosteron yang berasal dari plasenta menginisiasi pembentukan duktus wolffian dan membentuk organ genitalia interna pria (epididimis, vasdeferens dan vesikula seminalis). Testosteron diubah menjadi dehidrotestosteron sehingga menstimulasi pembentukan genitalia eksterna seperti skrotum dan penis. Selain itu pembentukan kelenjar prostat juga dipengaruhi oleh hormon testostosterone. Pada saat pubertas (umur 10-13 tahun) terjadi peningkatan sekresi GnRH oleh hipotalamus. Dengan ini terjadi peningkatan sekresi hormon FSH dan LH oleh hipofise. Testis membesar dan LH menstimulasi sel Leydig memproduksi hormon testosteron. Hormon FSH mempengaruhi sel sertoli dalam menjaga spermatogenesis (Plant, 2015). Perkembangan tanda-tanda kelamin sekunder pria seperti tumbuh rambut pada bagian tertentu, dada lebih membidang, pertumbuhan otot, dan volume

suara memberat, dorongan seksual, perkembangan perilaku kognitif, kepribadian sosial, emosi juga berada di bawah pengaruh hormon testosteron (Bird and Zilioli, 2020).

8. Faktor-faktor yang mempengaruhi Steroidogenesis

Beberapa faktor yang dapat mengganggu proses steroidogenesis sehingga menurunkan sekresi testosteron antara lain jumlah sel Leydig, produksi cAMP, keberadaan protein StAR, enzim P450_{scc}, serta radikal bebas. Penjelasan dan contoh singkat masing-masing faktor tersebut seperti berikut.

a. Jumlah sel Leydig

Menurunnya produksi hormon testosteron diduga disebabkan oleh menurunnya jumlah dan juga fungsi sel Leydig. Sel Leydig yang terletak pada bagian interstisial testis merupakan tempat terjadinya steroidogenesis. Jumlah sel Leydig dapat menurun oleh karena pengaruh paparan radikal bebas maupun penuaan. Penelitian pada tikus tua ditemukan terjadi penurunan pada jumlah dan volume sel Leydig, kemampuan sel Leydig yang diisolasi pada testis tikus tua menunjukkan penurunan dalam produksi hormon testosteron dibandingkan dengan sel Leydig yang diisolasi pada tikus muda (Zirkin and Tenover, 2012). Penelitian pada mencit (*Mus musculus*) yang diberikan ekstrak pare (*Momordica charantia L.*) menyebabkan penurunan jumlah sel Leydig yang diikuti penurunan sekresi hormon testosteron secara bermakna (Hapsari *et al.*, 2019).

b. Produksi cAMP (cyclic adenosine monophosphate)

Hal ini bisa dibuktikan pada penelitian yang mengisolasi sel Leydig dari testis tikus muda dan tua. Sel Leydig diinkubasi dengan sentrifugal elutriation dan gradien sentrifugasi densitas Percoll kemudian secara *in vitro* dirangsang dengan pemberian LH. Hasilnya kapasitas sel Leydig tua memproduksi testosteron secara signifikan menurun dibandingkan dengan sel Leydig yang masih muda. Selain itu produksi cAMP pada sel Leydig tikus tua ditemukan menurun secara signifikan pada waktu 0-20 menit setelah diberikan rangsangan LH secara maksimal. Tetapi setelah 3 jam kemudian produksi cAMP pada kedua tikus tidak ditemukan berbeda (Chen *et al.*, 2009).

c. Protein StAR

Titik penting dari proses steroidogenesis adalah saat memasukkan kolesterol yang ada dalam sitoplasma sel ke dalam mitokondria. Mekanisme pasti bagaimana StAR mengangkut kolesterol ke dalam mitokondria masih belum jelas. Beberapa hipotesis muncul seperti StAR mengangkut kolesterol ke dalam mitokondria secara langsung. Ada yang mengatakan StAR berikatan terlebih dahulu dengan kolesterol sebelum berperan seperti sebuah saluran untuk

mengangkut kolesterol yang ukurannya terlalu besar. StAR juga dapat mempromosikan pembentukan situs kontak antara membran mitokondria luar dan dalam untuk memungkinkan masuknya kolesterol. Pendapat lain menunjukkan bahwa StAR bertindak dalam hubungannya dengan PBR, menyebabkan pergerakan Cl keluar dari mitokondria untuk memfasilitasi pembentukan situs kontak (Qiu *et al.*, 2017).

d. Enzim P450scc

Cholesterol side-chain cleavage yang sering disebut sebagai P450scc, di mana "scc" adalah singkatan dari side chain cleavage. P450scc adalah enzim mitokondria yang mengkatalisis konversi kolesterol menjadi pregnenolon. Ini adalah reaksi pertama dalam proses steroidogenesis di semua jaringan mamalia yang mengkhususkan diri dalam produksi berbagai hormon steroid. P450scc adalah anggota dari superfamili sitokrom P450 enzim (keluarga 11, subfamili A, polipeptida 1). Nama gen CYP11A1 (Hanukoglu, 1992). Luo *et al.*, 2001 melakukan penelitian pada tikus muda (berusia 4 bulan), usia pertengahan (14 bulan) dan tua (24 bulan). Sel Leydig pada masing-masing grup kemudian diisolasi dan diukur kadar hormon testosteronnya sebelum dan sesudah diberikan LH. Kemudian protein StAR dan P450scc dianalisis dengan menggunakan Western Blot Analisis. Hasil yang didapat adalah terjadi penurunan signifikan produksi testosteron pada tikus usia pertengahan dan tua dibandingkan dengan usia muda. Setelah diberikan LH terjadi peningkatan produksi hormon testosteron pada tikus muda sebanyak 30 kali, tikus usia pertengahan 40 kali, dan tikus usia tua sebanyak 33 kali. Jumlah StAR mRNA (1,7 kb) pada sel Leydig tikus usia pertengahan dan tua menurun secara signifikan sebanyak 29% dan 50% dibandingkan dengan tikus muda. Begitu juga dengan protein P450scc sebanyak 38% dan 54% (Luo *et al.*, 2001).

e. Radikal bebas

Adanya akumulasi radikal bebas yang menyebabkan defisit pada fungsi sel Leydig merupakan penjelasan yang dapat diterima karena dua alasan. Pertama oksigen reaktif merusak komponen penting pada jalur steroidogenesis, dan kedua senyawa oksigen reaktif sendiri dihasilkan selama proses steroidogenesis itu sendiri. Beberapa penelitian melaporkan efek paparan radikal bebas dapat menghambat mekanisme steroidogenesis. Induksi peroksidasi lipid pada testis tikus selama steroidogenesis mengakibatkan menurunnya aktifitas enzim-enzim steroidogenesis (Peltola *et al.*, 1996). Diet hiperkolesterol menyebabkan stres pada retikulum endoplasma sel Leydig tikus sehingga menghambat steroidogenesis dan menurunkan sekresi testosteron (Yu *et al.*, 2019).

9. Pemeriksaan StAR

Untuk mengevaluasi steroidogenesis dapat dilakukan dengan memeriksa ekspresi protein StAr (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*) dengan tahapan pertama pengambilan jaringan testis pada hewan coba, sampel jaringan dipotong dengan ketebalan 5 mm seberat 20 mg kemudian direndam dalam larutan RNAlater menggunakan tabung eppendorf dengan perbandingan 1:20 selama 24 jam dalam suhu 4°C. Sampel diambil dari larutan kemudian dimasukkan ke dalam tabung eppendorf baru dan disimpan pada suhu -20°C.

Tahapan ekstraksi, sampel kemudian dihancurkan dan homogenisasi dimasukkan ke dalam tabung eppendorf, dengan menambahkan buffer RLT 600 ul, dan dihomogenisasi dengan jarum 20 G minimal 5x sedot-keluarkan. Lysate disentrifuge selama 3 menit dengan kecepatan penuh dan supernatant diambil secara hati-hati dan dimasukkan ke dalam tabung eppendorf baru dan ditambahkan ethanol 50% 1:1. Campuran diambil (maksimal 700 ul, termasuk presipitat yang mungkin ada) ke dalam RNA spin column, lalu centrifuge 15 detik 8000 x g. 700 ul buffer RW1 ditambahkan ke dalam spin column, centrifugeselama 15 detik pada 8000 x g, kemudian ditambahkan 500 ul buffer RPE ke dalam spin column, dan dicentrifuge 15 detik pada 8000 x g. Tambahkan 500 ul buffer RPE ke dalam spin column, centrifuge 2 menit pada 8000 x g. Spin column dipindahkan ke dalam collection tube 2 ml baru, centrifuge selama 1 menit pada kecepatan maksimal. Spin column dipindahkan pada tabung 1,5 ml, tambahkan 35-50 ul RNAase free-water langsung pada membrane spin column, centrifuge selama 1 menit pada 8000 xg. Simpan pada -20°C sebelum dilanjutkan pada langkah berikutnya.

Kuantifikasi Relatif 1-step qRT-PCR dilakukan dengan menggunakan primer: Forward Gen StAR CTGCTAGACCAGCCCATGGA. Reverse Gen TGATTTTCCTTGACATTTGGGTTC (Min and Lee, 2018). Amplifikasi dilakukan dalam total volume 20µl, terdiri dari 100 ngRNA dari sampel, Kapa Sybr Fast 2X, Kapa RT mix (50X), distilled water sampai 20 ul. Amplifikasi dilakukan pada mesin thermal cycler selama 40 siklus menggunakan protokol sebagai berikut: 42°C selama 5 menit, 95°C selama 5 menit, 95°C selama 3 detik, dan 60°C selama 20 detik. Produk PCR difraksinasi menggunakan 1,2% agarosa gel untuk memeriksa ukuran dan kualitas. Nilai kuantitatif hasil PCR real-time diperoleh dari metode kurva standar relatif (Min and Lee, 2018; Yu *et al.*, 2019).

10. Pemeriksaan hormon testosteron

Testosteron merupakan hormon seks yang memainkan peran penting pada fisiologi tubuh manusia. Testosteron terutama disintesis pada organ gonad (testis pada laki-laki). Sintesis testosteron diatur secara sentral oleh aksis hipotalamus- hipofisis. Terdapat mekanisme umpan balik negatif dalam hal ini. Rendahnya kadar testosteron ini dikenal dengan istilah hipotestosteron. Hal ini menyebabkan berbagai manifestasi klinis, tidak hanya dibidang reproduksi, tetapi juga berbagai bidang lainnya termasuk di bidang metabolik dan endokrin. Hipotestosteron ini dapat terjadi akibat kelainan primer pada gonad (hipergonadotropik hipogonadisme) ataupun karena kelainan sekunder pada hipotalamus atau hipofisis (hipogonadotropik hipogonadisme) (Plant, 2015).

Pemeriksaan kadar testosteron dapat dilakukan dengan metode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Darah diambil (misal pada tikus melalui sinus orbitalis atau mencit melalui vena lateralis pada ujung ekor) kemudian dimasukan ke tabung effendorf dan disentrifugasi dengan kecepatan 3500 rpm selama 10 menit. Serum darah kemudian digunakan untuk analisis kadar hormon testosteron. Pengujian kadar hormon menggunakan kit hormon testosteron untuk darah tikus. Pengukuran hasil kadar hormon reproduksi dilakukan dengan menggunakan metode *Enzim Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) dengan *Testosterone ELISA Kit (DRG Testosterone ELISA EIA-1559, DRG Instruments GmbH, Jerman)*. Hasil dibaca pada panjang gelombang 450 nm dengan spektrofotometer (*Microlab*) (Eia- and Mar, 2009).

11. Penelitian biomarker terkait Steroidogenesis

Saat ini, mekanisme molekuler sudah mengarah kepada penggunaan biomarker dalam memahami fungsi steroidogenesis pada Testis. Beberapa factor pertumbuhan seperti fibroblast 9 (FGF9) juga dilaporkan mampu digunakan sebagai indicator perkembangan gonad awal dan fungsi steroidogenesis testis selama proses kematangan seksual (Gao *et al.*, 2018). Fungsi gen steroidogenesis juga dapat dilihat dari efek histon H3K9 tri-metilasi (H3K9me3) pada testis tikus pasca paparan arsenic selama jangka waktu Panjang. Fungsi gen steroidogenic seperti Lhr, Star, P450scc, Hsd3b, Cyp17b, dan Arom mengalami penurunan pasca paparan arsenic, namun meningkatkan histon H3K9me3 methytransferase. Hasil ini menunjukkan bahwa paparan arsenic mampu menekan ekspresi gen steroidogenic dengan mengaktivasi status H3K9me3 dalam proses penghambatan steroidogenesis pada testis tikus (Alamdar *et al.*, 2019). Berikut merupakan beberapa hasil laporan penelitian mengenai efek beberapa bahan toksikan terhadap steroidogenesis pada testis.

Table 2.2. Efek beberapa paparan toksikan, obat, dan bahan kimia lainnya terhadap Steroidogenesis testis pada beberapa penelitian hewan (*Animal trial*).

No	Animal subject	Material induction (dose & duration)	Results	References
1	Marmut Jantan	Paparan aluminium (300 mg AlCl ₃ /L) dan Fluorida (150 mg NaF/L) secara oral selama 13 minggu	Paparan F mampu meginduksi penurunan testosterone dan jumlah sperma serta downregulasi gen Steroidogenesis seperti StAR dan P450scc. Al hanya mampu melemahkan efek toksisitas F sampai batas waktu tertentu.	(Dong <i>et al.</i> , 2016)
2	Tikus jantan	Paparan tembaga sulfat pentahidrat (CuSO ₄ .5H ₂ O, 200 mg/kg, p.o) diberikan selama 90 hari. Serta tiga kelompok diberikan pengobatan dengan ekstrak <i>Tribulus terrestris</i> (TTE) (10 mg/kg, p.o); Enalapril (30 mg/kg, p.o), dan Losartan (10 mg/kg, p.o).	TTE dan Enalapril mampu melindungi kerusakan steroidogenesis testis yang diakibatkan oleh kelebihan paparan Cu, sehingga mampu dikembangkan sebagai obat profilaksis pilihan dalam menghadapi hipertensi dan disfungsi testis.	(Arafa <i>et al.</i> , 2019)
3	Domba jantan berumur 3 bulan (masa peri-pubertas)	Sebanyak delapan domba jantan digunakan sebagai control dan delapan lainnya diberikan minyak biji rami (LO) (4% bahan kering dari total pakan) selama 81 hari	Pemberian LO mampu meningkatkan perkembangan testis (tubulus seminiferous dan jumlah Sel Sertoli) selama masa peri-pubertas dengan mengatur ekspresi gen terkait Steroidogenesis pada testis domba jantan.	(Li <i>et al.</i> , 2017)
4	Hamster emas jantan	Hamster jantan terkena kondisi fotoperiodik yang berbeda yaitu kritis (CP; 12.5L: 11.5D); hari pendek- (SD; 8L:16D) dan hari Panjang- (LD; 16L:8D) selama 10 minggu	Fotoperiodik melalui pengaturan sirkulasi dan tingkat melatonin local serta ekspresi gen MT1R di testis mampu menyempurnakan proses steroidogenesis sehingga mampu memperbaiki status reproduksi hamster emas jantan.	(Mukherjee and Haldar, 2014)
5	Tikus jantan	Paparan Bisphenol A (BPA) diberikan secara oral dengan dosis 0.005; 0.5; 50;	BPA mampu mengganggu persinyalan insulin dan proses transportasi glukosa pada testis tikus yang mengakibatkan	(D'Cruz <i>et al.</i> , 2012)

		dan 500 µg/kg berat badan/hari) selama 45 hari.	gangguan fungsi testis.	
6	Tikus Wwistar jantan	Pemberian tert-butylhydroquinone (tBHQ) (50 mg/kg bb/hari) selama 14 hari terhadap injeksi tunggal Cisplatin (Cis) (7 mg/kg bb, secara intraperitoneal pada hari ke-8)	Cis memicu peningkatan regulasi gen NF-kB, TNF-α, IL-10, dan IL-1β, penurunan proliferasi sel germinal testis, steroidogenesis testis (ekspresi StAR, CYP11A1, 3β-HSD dan 17β-HSD dan protein), penurunan hormone perangsang folikel, luteinizing, dan testosterone. Cis juga memicu penurunan jumlah sperma, motilitas, viabilitas, morfologi dan skor Johnsen. Namun, induksi dengan tBHQ mampu menurunkan stress oksidatif dengan peningkatan regulasi gen Nrf2, menekan inflamasi, apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel germinal testis, steroidogenesis dan kualitas sperma.	(Nna <i>et al.</i> , 2020)
7	Tikus jantan	Perlakuan vitamin D3 pada tikus yang diinduksi d-gal	Vitamin D3 mampu meregulasi penanda steroidogenic testis dengan meningkatkan CYP19A1 dan menurunkan ekspresi AR pada testis tikus tua dan normal dengan induksi d-gal.	(Jeremy, Gurusubramanian and Roy, 2019)
8	Kerang jantan (<i>Chlamys farreri</i>)	Paparan Benzo[a]pyrene (BaP) (0, 0.38, dan 3.8 µg/L) melalui tahapan gametogenesis awal, gametogenesis akhir, dan pematangan)	BaP mampu mengganggu jalur steroidogenesis, merusak spermatogenesis, dan menyebabkan kerusakan histologis yang mampu berpotensi merusak stabilitas kerrang dan ekosistem laut dalam jangka Panjang.	(Yang <i>et al.</i> , 2020)
9	Tikus Sprague Dwaley pubertas	Induksi Dexmedetomidine (DEX) (0.015-1.5 µM) selama 3 jam.	DEX dapat secara langsung menghambat aktivitas enzim steroidogenic dan menurunkan ekspresi gen Cyp17a1 dan Srd5a1, serta meningkatkan produksi ROS yang menyebabkan produksi androgen menjadi rendah pada Sel Leydig yang belum matang sempurna.	(Wang <i>et al.</i> , 2019)
10	Tikus jantan	Tikus jantan diinduksi streptozocin dan nicotinamide (60 mg/kg + 120 mg/kg). Ekstrak	Penurunan berat badan, LH serum dan kadar testosterone, ekspresi gen terkait Steroidogenesis yaitu Star, perubahan stereologis testis, dan peningkatan kadar FBS pada kelompok diabetes. <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni secara	(Gholizadeh <i>et al.</i> , 2019)

Stevia rebaudina Bertoni (400 mg/kg) signifikan meningkatkan berat badan, volume testis, jumlah dan motilitas sperma dan berpotensi sebagai bahan obat system reproduksi.

Kesimpulan

Dari kajian dia atas dapat disimpulkan beberapa hal antara lain:

1. Fertilitas pria sangat tergantung dari kesehatan organ-organ reproduksi serta proses fisiologi reproduksi seperti mekanisme steroidogenesis yang normal.
2. Steroidogenesis dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain jumlah sel Leydig, produksi cAMP, Protein StAR, dan radikal bebas.
3. Penelitian biomarker steroidogenesis penting dilakukan untuk menentukan patomeknisme penurunan sekresi homon testosteron pada pria.

DAFTAR PUSTAKA

- Aka, J. A. *et al.* (2012) '17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 modulates breast cancer protein profile and impacts cell migration', *Breast Cancer Research*, 14(3), p. R92. doi: 10.1186/bcr3207.
- Alamdar, A. *et al.* (2019) 'Enhanced histone H3K9 tri-methylation suppresses steroidogenesis in rat testis chronically exposed to arsenic', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 170, pp. 513–520. doi: 10.1016/j.ecoenv.2018.12.035.
- Almassi, N. *et al.* (2018) 'HSD3B1 and Response to a Nonsteroidal CYP17A1 Inhibitor in Castration-Resistant Prostate Cancer', *JAMA Oncology*, 4(4), p. 554. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3159.
- Arafa, M. H. *et al.* (2019) 'Protective effects of tribulus terrestris extract and angiotensin blockers on testis steroidogenesis in copper overloaded rats', *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 178, pp. 113–122. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.04.012.
- Arakane, F. *et al.* (1998) 'The mechanism of action of steroidogenic acute regulatory protein (StAR): StAR acts on the outside of mitochondria to stimulate steroidogenesis', *Journal of Biological Chemistry*, 273(26), pp. 16339–16345. doi: 10.1074/jbc.273.26.16339.
- Azzouni, F. and Mohler, J. (2012) 'Role of 5 α -reductase inhibitors in benign prostatic diseases', *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 15(3), pp. 222–230. doi: 10.1038/pcan.2012.1.
- Baquedano, M. S. *et al.* (2015) 'A Novel Missense Mutation in the HSD3B2 Gene, Underlying Nonsalt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia. New Insight Into the Structure-Function Relationships of 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type II', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(1), pp. E191–E196. doi: 10.1210/jc.2014-2676.
- Baranowski, E. S., Arlt, W. and Idkowiak, J. (2018) 'Monogenic Disorders of Adrenal Steroidogenesis', *Hormone Research in Paediatrics*, 89(5), pp. 292–310. doi: 10.1159/000488034.
- Beattie, M. C. *et al.* (2013) 'Aging and Luteinizing Hormone Effects on Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Rat Leydig Cells¹', *Biology of Reproduction*, 88(4). doi: 10.1095/biolreprod.112.107052.
- Bird, B. M. and Zilioli, S. (2020) 'Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science', *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*, (January). doi: 10.1007/978-3-319-16999-6.
- Bulun, S. *et al.* (2010) '17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 Deficiency and Progesterone Resistance in Endometriosis', *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(01), pp. 044–050. doi: 10.1055/s-0029-1242992.
- Chamindrani Mendis-Handagama, S. M. L. and Siril Ariyaratne, H. B. (2001) 'Differentiation of the Adult Leydig Cell Population in the Postnatal Testis¹', *Biology*

of Reproduction, 65(3), pp. 660–671. doi: 10.1095/biolreprod65.3.660.

- Chen, H., Ge, R.-S. and Zirkin, B. R. (2009) 'Leydig cells: From stem cells to aging', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 306(1–2), pp. 9–16. doi: 10.1016/j.mce.2009.01.023.
- Clewell, R. A. *et al.* (2010) 'Assessing the relevance of in vitro measures of phthalate inhibition of steroidogenesis for in vivo response', *Toxicology in Vitro*. Elsevier Ltd, 24(1), pp. 327–334. doi: 10.1016/j.tiv.2009.08.003.
- Cui, L. and Guan, Q. B. (2016) 'Regulation of lipid metabolism in rat leydig cells testosterone synthesis and proliferation', *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(5), pp. 8224–8229.
- D'Cruz, S. C. *et al.* (2012) 'Bisphenol A impairs insulin signaling and glucose homeostasis and decreases steroidogenesis in rat testis: An in vivo and in silico study', *Food and Chemical Toxicology*, 50(3–4), pp. 1124–1133. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.041.
- Davenport, T. L. (2009) 'Reproductive physiology', *The Mango, 2nd Edition: Botany, Production and Uses*, pp. 97–169. doi: 10.5005/jp/books/11278_2.
- Deyashiki, Y. *et al.* (1994) 'Molecular cloning of two human liver 3 α -hydroxysteroid/dihydrodiol dehydrogenase isoenzymes that are identical with chlordecone reductase and bile-acid binder', *Biochemical Journal*, 299(2), pp. 545–552. doi: 10.1042/bj2990545.
- Dong, C. *et al.* (2016) 'Effects of fluoride and aluminum on expressions of StAR and P450scc of related steroidogenesis in guinea pigs' testis', *Chemosphere*, 147, pp. 345–351. doi: 10.1016/j.chemosphere.2015.12.064.
- Eia-, D. R. G. T.- β E. and Mar, R. (2009) 'DRG Testosterone ELISA (EIA-1559)', *DRG International Inc.*, 2009(July), pp. 1–14.
- Eisenberg, M. L. *et al.* (2016) 'Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data', *Fertility and Sterility*, 105(3), pp. 629–636. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.011.
- Fardella, C. E. *et al.* (1996) 'Gene conversion in the CYP11B2 gene encoding P450c11AS is associated with, but does not cause, the syndrome of corticosterone methyloxidase II deficiency.', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(1), pp. 321–326. doi: 10.1210/jcem.81.1.8550772.
- Feldman, H. A. *et al.* (1994) 'Impotence and Its Medical and Psychosocial Correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study', *Journal of Urology*, 151(1), pp. 54–61. doi: 10.1016/S0022-5347(17)34871-1.
- Ferrari, P. and Krozowski, Z. (2000) 'Role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in blood pressure regulation', *Kidney International*, 57(4), pp. 1374–1381. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00978.x.
- Foley, G. L. (2001) 'Mechanisms of Male Reproductive Organ Toxicity Overview of Male Reproductive Pathology', *Toxicologic Pathology*, 29(1), pp. 49–63.

- Foster, C. A. *et al.* (2013) 'Evidence that adrenal hexose-6-phosphate dehydrogenase can effect microsomal P450 cytochrome steroidogenic enzymes', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1833(9), pp. 2039–2044. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.05.001.
- Gao, X. *et al.* (2018) 'Role of FGF9 in sheep testis steroidogenesis during sexual maturation', *Animal Reproduction Science*, 197, pp. 177–184. doi: 10.1016/j.anireprosci.2018.08.026.
- Gholizadeh, F. *et al.* (2019) 'The protective effect of Stevia rebaudiana Bertoni on serum hormone levels, key steroidogenesis enzymes, and testicular damage in testes of diabetic rats', *Acta Histochemica*, 121(7), pp. 833–840. doi: 10.1016/j.acthis.2019.08.001.
- Glazier, A. *et al.* (2006) 'Sexual and reproductive health: a matter of life and death', *The Lancet*, 368(9547), pp. 1595–1607. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69478-6.
- Griffin, A. *et al.* (2016) 'Ferredoxin 1b (Fdx1b) Is the Essential Mitochondrial Redox Partner for Cortisol Biosynthesis in Zebrafish', *Endocrinology*, 157(3), pp. 1122–1134. doi: 10.1210/en.2015-1480.
- Haider, S. G. (2007) 'Leydig cell steroidogenesis: Unmasking the functional importance of mitochondria', *Endocrinology*, 148(6), pp. 2581–2582. doi: 10.1210/en.2007-0330.
- Hapsari, F., Putri, D. and Tehupuring, B. C. (2019) 'Potensi Ekstrak Buah Pare (Momordica Charantia L .) Terhadap Jumlah Sel Leydig Dan Hormon Testosteron Mencit (Mus musculus) Jantan Bitter Melon (Momordica charantia L .), *Ovozoa*, 8(1), pp. 32–35.
- Hess, R. A. (2014) 'Spermatogenesis , Overview', (January 1998).
- Ho, C. K. M. (2011) 'Testosterone testing in adult males', *Malaysian Journal of Pathology*, 33(2), pp. 71–81.
- Hu, M.-C. and Chung, B. (1990) 'Expression of Human 21-Hydroxylase (P450c21) in Bacterial and Mammalian Cells: A System to Characterize Normal and Mutant Enzymes', *Molecular Endocrinology*, 4(6), pp. 893–898. doi: 10.1210/mend-4-6-893.
- Jeremy, M., Gurusubramanian, G. and Roy, V. K. (2019) 'Vitamin D3 mediated regulation of steroidogenesis mitigates testicular activity in an aged rat model', *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 190, pp. 64–75. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.016.
- Ji, Q. *et al.* (2004) 'Selective Loss of AKR1C1 and AKR1C2 in Breast Cancer and Their Potential Effect on Progesterone Signaling', *Cancer Research*, 64(20), pp. 7610–7617. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1608.
- Jia, X. (2011) 'Natural Flavonoids in StAR Gene Expression and Testosterone Biosynthesis in Leydig Cell Aging', *Basic and Clinical Endocrinology Up-to-Date*. doi: 10.5772/16574.
- Johansson, A. G. M. *et al.* (2011) 'AKR1C4 gene variant associated with low euthymic serum progesterone and a history of mood irritability in males with bipolar disorder',

Journal of Affective Disorders, 133(1–2), pp. 346–351. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.009.

- Johansson, A. G. M. *et al.* (2012) ‘Polymorphisms in AKR1C4 and HSD3B2 and differences in serum DHEAS and progesterone are associated with paranoid ideation during mania or hypomania in bipolar disorder’, *European Neuropsychopharmacology*, 22(9), pp. 632–640. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.01.007.
- Kang, H.-J. *et al.* (2014) ‘The effect of 5 α -reductase-2 deficiency on human fertility’, *Fertility and Sterility*, 101(2), pp. 310–316. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.128.
- Khaidir, M. (2006) ‘Penilaian tingkat fertilitas dan penatalaksanaannya pada pria’, *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*, pp. 30–34.
- Komoda, T. and Matsunaga, T. (2015) ‘Metabolic Pathways in the Human Body’, in *Biochemistry for Medical Professionals*. Elsevier, pp. 25–63. doi: 10.1016/B978-0-12-801918-4.00004-9.
- Lara, N. L. M. *et al.* (2018) *Testis physiology-overview and histology*, *Encyclopedia of Reproduction*. Elsevier Inc. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.64567-1.
- Lephart, E. D., Lund, T. D. and Horvath, T. L. (2001) ‘Brain androgen and progesterone metabolizing enzymes: biosynthesis, distribution and function’, *Brain Research Reviews*, 37(1–3), pp. 25–37. doi: 10.1016/S0165-0173(01)00111-4.
- Li, W. *et al.* (2017) ‘Supplementation with dietary linseed oil during peri-puberty stimulates steroidogenesis and testis development in rams’, *Theriogenology*, 102, pp. 10–15. doi: 10.1016/j.theriogenology.2017.07.002.
- Lima, N. *et al.* (2000) ‘Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat’, *International Journal of Obesity*, 24(11), pp. 1433–1437. doi: 10.1038/sj.ijo.0801406.
- Luo, L., Chen, H. and Zirkin, B. R. (2001) ‘Leydig cell aging: Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and cholesterol side-chain cleavage enzyme’, *Journal of Andrology*, 22(1), pp. 149–156. doi: 10.1002/j.1939-4640.2001.tb02165.x.
- Mellon, S. H. and Deschepper, C. F. (1993) ‘Neurosteroid biosynthesis: genes for adrenal steroidogenic enzymes are expressed in the brain’, *Brain Research*, 629(2), pp. 283–292. doi: 10.1016/0006-8993(93)91332-M.
- Mendonca, B. B. *et al.* (2014) ‘46,XY DSD due to 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 Deficiency’, in *Genetic Steroid Disorders*. Elsevier, pp. 191–197. doi: 10.1016/B978-0-12-416006-4.00013-2.
- Miller, W. L. and Auchus, R. J. (2011) ‘The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders’, *Endocrine Reviews*, 32(1), pp. 81–151. doi: 10.1210/er.2010-0013.
- Min, T. S. and Lee, K. H. (2018) ‘Effects of nandrolone decanoate on expression of steroidogenic enzymes in the rat testis’, *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 31(5), pp. 658–671. doi: 10.5713/ajas.17.0899.

- Mukherjee, A. and Haldar, C. (2014) 'Photoperiodic regulation of melatonin membrane receptor (MT1R) expression and steroidogenesis in testis of adult golden hamster, *Mesocricetus auratus*', *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 140, pp. 374–380. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.08.022.
- Nna, V. U. *et al.* (2020) 'Tert-butylhydroquinone preserve testicular steroidogenesis and spermatogenesis in cisplatin-intoxicated rats by targeting oxidative stress, inflammation and apoptosis', *Toxicology*, 441, p. 152528. doi: 10.1016/j.tox.2020.152528.
- Odeh, H. M. *et al.* (2014) 'Regulation of the Proliferation and Differentiation of Leydig Stem Cells in the Adult Testis1', *Biology of Reproduction*, 90(6), pp. 1–7. doi: 10.1095/biolreprod.114.117473.
- Pandey, A. V. and Sproll, P. (2014) 'Pharmacogenomics of human P450 oxidoreductase', *Frontiers in Pharmacology*, 5. doi: 10.3389/fphar.2014.00103.
- Peltola, V., Markku, I. and Huhtaniemi, A. (1996) 'of Lipid in the Rat Testis *', 137(1).
- Perez-Garcia, L. F. *et al.* (2020) 'Male Sexual Health and Reproduction in Cutaneous Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review', *Sexual Medicine Reviews*. doi: 10.1016/j.sxmr.2020.07.004.
- Plant, T. M. (2015) '60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary–gonadal axis', *Journal of Endocrinology*, 226(2), pp. T41–T54. doi: 10.1530/joe-15-0113.
- Qin, K. and Rosenfield, R. L. (1998) 'Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 145(1–2), pp. 111–121. doi: 10.1016/S0303-7207(98)00177-4.
- Qiu, Y. *et al.* (2017) 'Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) overexpression attenuates HFD-induced hepatic steatosis and insulin resistance', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(4), pp. 978–990. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.026.
- Qu, X. *et al.* (2019) 'ROS-induced GATA4 and GATA6 downregulation inhibits StAR expression in LPS-treated porcine granulosa-lutein cells', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019. doi: 10.1155/2019/5432792.
- Sahu, B. and Maeda, A. (2016) 'Retinol Dehydrogenases Regulate Vitamin A Metabolism for Visual Function', *Nutrients*, 8(11), p. 746. doi: 10.3390/nu8110746.
- Sakkiah, S. *et al.* (2012) 'Identification of Important Chemical Features of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type1 Inhibitors: Application of Ligand Based Virtual Screening and Density Functional Theory', *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), pp. 5138–5162. doi: 10.3390/ijms13045138.
- Sharma, R. and Agarwal, A. (2011) 'Sperm Chromatin', *Sperm Chromatin*. doi: 10.1007/978-1-4419-6857-9.
- Shi, Y. *et al.* (2012) 'Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important

- for iron-sulfur cluster biogenesis', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, 1823(2), pp. 484–492. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.11.002.
- Storbeck, K.-H. *et al.* (2013) 'Cytochrome b5: Novel roles in steroidogenesis', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 371(1–2), pp. 87–99. doi: 10.1016/j.mce.2012.11.020.
- Svechnikov, K., Izzo, G., *et al.* (2010) 'Endocrine disruptors and leydig cell function', *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010. doi: 10.1155/2010/684504.
- Svechnikov, K., Landreh, L., *et al.* (2010) 'Origin, development and regulation of human leydig cells', *Hormone Research in Paediatrics*, 73(2), pp. 93–101. doi: 10.1159/000277141.
- Thomae, B. A. *et al.* (2002) 'Human sulfotransferase SULT2A1 pharmacogenetics: genotype-to-phenotype studies', *The Pharmacogenomics Journal*, 2(1), pp. 48–56. doi: 10.1038/sj.tpj.6500089.
- Utami, S. (2009) 'Etiologi Infertilitas pada Pria Akibat dari Mutasi DNA Mitokondria (mtDNA)', *Jkm*, 9(1), pp. 85–94.
- Wang, Y. *et al.* (2019) 'Effects of dexmedetomidine on the steroidogenesis of rat immature Leydig cells', *Steroids*, 149, p. 108423. doi: 10.1016/j.steroids.2019.05.015.
- Yang, Y. *et al.* (2020) 'Benzo[a]pyrene exposure disrupts steroidogenesis and impairs spermatogenesis in diverse reproductive stages of male scallop (*Chlamys farreri*)', *Environmental Research*, 191, p. 110125. doi: 10.1016/j.envres.2020.110125.
- Ye, L., Guo, J. and Ge, R.-S. (2014) 'Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases', in, pp. 349–390. doi: 10.1016/B978-0-12-800095-3.00013-4.
- Yu, C. *et al.* (2019) 'HC diet inhibited testosterone synthesis by activating endoplasmic reticulum stress in testicular Leydig cells', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), pp. 3140–3150. doi: 10.1111/jcmm.14143.
- Zeng, C.-M. *et al.* (2017) 'Aldo-Keto Reductase AKR1C1–AKR1C4: Functions, Regulation, and Intervention for Anti-cancer Therapy', *Frontiers in Pharmacology*, 8. doi: 10.3389/fphar.2017.00119.
- Zirkin, B. R. and Tenover, J. L. (2012) 'Aging and declining testosterone past, present, and hopes for the future', *Journal of Andrology*, 33(6), pp. 1111–1118. doi: 10.2164/jandrol.112.017160.
- Ziser (2005) 'Introduction to Anatomy & Physiology : Reproductive System', *Ziser Lecture Notes*, pp. 1–11.

Lampiran



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS UDAYANA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN

Alamat : Jl. PB Sudirman Denpasar Bali 80223

Telepon : (0361) 222510 Fax. (0361) 246656

Laman : <https://www.unud.ac.id/>

SILABUS
MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI

A. IDENTITAS MATA KULIAH

Nama Mata Kuliah : Steroidogenesis: Kajian Reproduksi Pria,
Mekanisme Steroidogenesis Serta Faktor-Faktor
Yang Mempengaruhi
sks : 2
Semester : II
Dosen : Dr. dr. Bagus Komang Satriyasa, M. Repro.

B. DESKRIPSI MATA KULIAH:

Mata kuliah ini bertujuan untuk memberikan pengetahuan tentang konsep infertilitas pada pria, organ reproduksi pria, testis, sel Leydig, steroidogenesis protein STAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), hormon testosteron faktor-faktor yang mempengaruhi steroidogenesis, pemeriksaan STAR, pemeriksaan testosteron dan penelitian biomarker terkait steroidogenesis.

C. STRATEGI PERKULIAHAN

Perkuliahan ini diberikan dengan tatap muka, ceramah, mengkaji artikel-artikel penelitian terakhir, mempelajari peta konsep materi dan penugasan terstruktur.

D. MATERI PERKULIAHAN

Pertemuan	Materi	Metode Belajar	Waktu Tatap Muka	Alat Pembelajaran	Dosen
Minggu ke-1,	Pendahuluan	Ceramah, diskusi, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu Ke-2	Sistem Reproduksi manusia	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu Ke-3	Organ Reproduksi Pria	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu Ke-4	Infertilitas Pada Pria	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-5	Testis & Sel Leydig	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu Ke-6	Steroidogenesis	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-7	Materi 1-6	Evaluasi tengah semester	100'		Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-8	protein STAR (<i>steroidogenic acute regulatory protein</i>)	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-9	Hormon testosteron	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa,

					M.Si.
Minggu ke-10	Pemeriksaan Hormon Testosteron	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-11	Faktor-faktor yang mempengaruhi Steroidogenesis	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-12	Marker steroidogenesis	Mengkaji artikel penelitian, tugas terstruktur	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.
Minggu ke-13	Kajian 8-12	Evaluasi Akhir Semester	100'	Laptop, handout, artikel	Prof. Dr. dr. I Wayan Putu Sutirta Yasa, M.Si.

E. REFERENSI PERKULIAHAN

1. Beattie, M. C. *et al.* (2013) 'Aging and Luteinizing Hormone Effects on Reactive Oxygen Species Production and DNA Damage in Rat Leydig Cells¹', *Biology of Reproduction*, 88(4). doi: 10.1095/biolreprod.112.107052.
2. Bird, B. M. and Zilioli, S. (2020) 'Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science', *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*, (January). doi: 10.1007/978-3-319-16999-6.
3. Bulun, S. *et al.* (2010) '17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-2 Deficiency and Progesterone Resistance in Endometriosis', *Seminars in Reproductive Medicine*, 28(01), pp. 044–050. doi: 10.1055/s-0029-1242992.
4. Chamindrani Mendis-Handagama, S. M. L. and Siril Ariyaratne, H. B. (2001) 'Differentiation of the Adult Leydig Cell Population in the Postnatal Testis¹', *Biology of Reproduction*, 65(3), pp. 660–671. doi: 10.1095/biolreprod65.3.660.
5. Chen, H., Ge, R.-S. and Zirkin, B. R. (2009) 'Leydig cells: From stem cells to aging', *Molecular and Cellular Endocrinology*, 306(1–2), pp. 9–16. doi: 10.1016/j.mce.2009.01.023.
6. Yang, Y. *et al.* (2020) 'Benzo[a]pyrene exposure disrupts steroidogenesis and impairs spermatogenesis in diverse reproductive stages of male scallop (*Chlamys farreri*)', *Environmental Research*, 191, p. 110125. doi: 10.1016/j.envres.2020.110125.
7. Ye, L., Guo, J. and Ge, R.-S. (2014) 'Environmental Pollutants and Hydroxysteroid Dehydrogenases', in, pp. 349–390. doi: 10.1016/B978-0-12-800095-3.00013-4.
8. Yu, C. *et al.* (2019) 'HC diet inhibited testosterone synthesis by activating endoplasmic reticulum stress in testicular Leydig cells', *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(5), pp. 3140–3150. doi: 10.1111/jcmm.14143.