



MODUL
MATA KULIAH PENUNJANG DISERTASI (MKPD)
SPERMATOGENESIS

PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

2019

PETUNJUK UMUM

1. Tujuan Melakukan Praktikum

Memahami spermatogenesis.

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.

SPERMATOGENESIS

PENGANTAR

Paparan rokok merupakan faktor eksogen yang dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada reproduksi pria. Stres oksidatif telah diidentifikasi sebagai salah satu dari banyak mediator infertilitas laki-laki dengan menyebabkan disfungsi sperma. Stres oksidatif merupakan suatu kondisi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas atau *Reactive Oxygen Species* (ROS) dengan antioksidan, dimana kadar radikal bebas lebih tinggi dibandingkan antioksidan. *Reactive Oxygen Species* pada sistem reproduksi dapat menyebabkan penurunan motilitas dan morfologi spermatozoa.

Radikal bebas yang berinteraksi dengan Polyunsaturated fatty acid (PUFA) pada membran sel juga menimbulkan kerusakan pada membran sel Leydig dan sel sertoli. Menurut Halliwell & Gutteridge (2015), kerusakan pada membran dapat menonaktifkan ikatan membran dengan reseptor atau enzim sehingga mengganggu fungsi normal sel. Rusaknya sel Leydig dan sel sertoli dapat mempengaruhi kerja hormon LH, FSH dan testosteron. Ikatan antara LH dengan reseptor LH pada bagian membran sel dapat terhambat, yang mengakibatkan sel Leydig tidak dapat mensekresi hormon testosteron secara optimal. Ikatan FSH dengan reseptor FSH yang terhambat dapat menyebabkan terhambatnya perkembangan sel sertoli sebagai penghasil androgen binding protein (ABP) yang menjadi carrier testosteron. Menurunnya jumlah ABP tersebut berbanding lurus dengan penurunan jumlah testosteron yang berperan dalam spermatogenesis. Penurunan hormon LH, FSH dan testosteron menyebabkan kegagalan proses spermatogenesis sehingga terjadi penurunan jumlah spermatozoa. Menurut Igwebuike *et al.*, (2011), menurunnya jumlah LH akan mereduksi testosteron intratestikuler yang diikuti oleh penurunan FSH sehingga produksi sperma menjadi terhambat.

Penelitian yang dilakukan oleh Collodel *et al.*, 2010 mengemukakan bahwa terdapat penurunan kualitas spermatozoa yang dilihat dari pH, volume, motilitas dan konsentrasi spermatozoa pada pria yang merokok dalam kategori sedang (>10-20 rokok perhari). Fitriani & Sari (2010) melaporkan bahwa semakin lama pemaparan asap rokok maka semakin dapat menurun kualitas spermatozoa.

2.1 Spermatogenesis Pada Manusia

Spermatogenesis merupakan perkembangan spermatogonium menjadi spermatozoa. Perkembangan ini diawali dari *Primordial Germ Cell* (PGC) membentuk sel tunas spermatogonia. Dari populasi sel tunas ini muncul sel – sel dalam interval yang teratur untuk membentuk spermatogonia tipe A. Sel tipe A mengalami pembelahan mitotik dan menghasilkan spermatogonia tipe B, kemudian membelah membentuk spermatosit primer (meiosis I), dan menjadi spermatosit sekunder kemudian menjadi spermatid dan akhirnya menjadi spermatozoa (Sadler, 2010). Pada manusia spermatogenesis berlangsung dalam waktu rata-rata 74 hari (Sharma & Agarwal, 2011).

Spermatogenesis terjadi secara berkala pada tubulus seminiferus, sehingga peristiwa tersebut disebut juga daur epitel seminifer. Daur ini diawali dengan spermatositogenesis, meiosis kemudian spermiogenesis dan berakhir dengan spermiasi, yaitu lepasnya spermatozoa ke lumen tubulus. Pada epitel seminiferus terdapat sel-sel Sertoli yang merupakan sel berbentuk segitiga menyelimuti sel-sel germinal dengan cabang-cabang sitoplasmanya (Susilawati, 2011; Ludwig & Frick, 2012).

Sel Sertoli memegang peranan dalam koordinasi spermatogenesis, yaitu memberikan nutrisi untuk metabolisme sel-sel germinal sebelum dilepas ke lumen tubulus, juga berperan pada sistem endokrin dengan menghasilkan *Androgen Binding Protein* (ABP) yang berfungsi sebagai pengikat testosteron, membentuk inhibin yang berperan sebagai umpan balik negatif

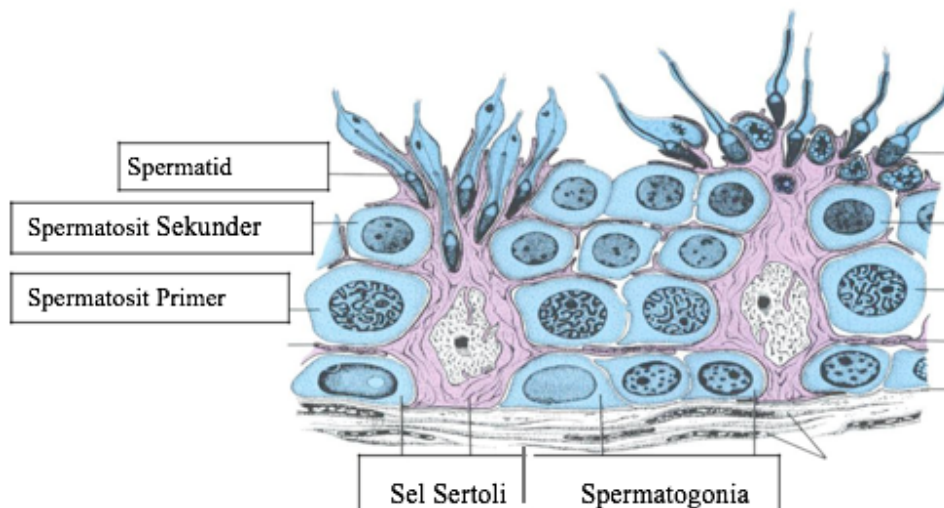
terhadap sekresi *Folicle Stimulating Hormone* (FSH), memfagositosis sel-sel germinal yang mengalami degenerasi dan *residual body* serta membentuk *blood testis barrier* (Susilawati, 2011; Ludwig & Frick, 2012).

Faktor – faktor yang mempengaruhi proses spermatogenesis (Neto *et al*, 2016) yaitu :

- a. Faktor dalam (endogen): hormonal, psikologis, genetik, umur, radikal bebas.
- b. Faktor luar (eksogen): bahan kimia, suhu, radiasi, nutrisi, trauma, polusi.

SPERMATOGENESIS

Spermatogonia → Spermatisit Primer → Spermatisit Sekunder → Spermatisit



Gambar 2.1 Spermatogenesis Pada Manusia

(Sumber : Sadler, 2010)

2.1.1 Tahap-tahap Spermatogenesis Pada Manusia

Pada potongan melintang tubulus seminiferus terlihat sejumlah besar sel epitel germinal, yang disebut spermatogonia. Spermatogonia terus menerus mengalami mitosis untuk memperbanyak diri dan sebagian dari spermatogonia berdiferensiasi melalui tahap-tahap perkembangan tertentu untuk membentuk spermatozoa.

Tahap spermatogenesis dibagi menjadi tiga fase yaitu spermatositogenesis, meiosis, dan spermiogenesis (Susilawati, 2011; Ludwig & Frick, 2012).

2.1.1.1 Spermatositogenesis

Pada tahap ini, spermatogonia *A-dark* (Ad) yaitu spermatogonium dengan kromatin warna gelap dan tebal dengan bagian tengah yang terang, sitoplasma yang menempel dekat basal lamina tubulus seminiferus. Spermatogonia Ad kemudian mengalami pembelahan mitosis untuk mengisi kembali spermatogonia yang terpakai dan juga memproduksi spermatogonia *A-pale* (Ap) yang memiliki kromatin pucat serta satu sampai dua nukleoli yang menempel pada membran nukleus.

Spermatogonia *A-pale* (Ap) mengalami mitosis lebih lanjut dan berdiferensiasi menjadi spermatogonia B yang memiliki gumpalan kromatin berwarna gelap. Kromosom diploid yang berpasangan (46 kromosom pada manusia) tetap dipertahankan selama mitosis dan pembaharuan sel induk pada tahap proliferasi spermatogenesis.

Spermatogonia B mengalami mitosis lagi untuk memproduksi spermatosit preleptoten atau *resting primer spermatocyte*. Sel ini memasuki fase meiosis yang paling panjang dari spermatogenesis (\pm 24 hari pada manusia). Spermatogonium tidak terpisah secara lengkap selama mitosis, karena kelompok sel induk ini tetap berhubungan satu sama lain melalui jembatan sitoplasma yang tipis dan mengalami perkembangan lanjutan di dalam sintitiumnya dengan cara yang sinkron sepanjang proses spermatogenesis.

2.1.1.2 Meiosis

Pada fase meiosis terjadi pembelahan dari spermatosit primer menjadi spermatosit sekunder dan diikuti dengan terjadinya reduksi jumlah kromosomnya. Dalam fase meiosis ini ada dua tahap yaitu meiosis I dan meiosis II. Pada meiosis I, setelah sintesis DNA dan pembentukan kromatid sejenis lengkap, spermatosit preleptoten memasuki profase (profase I). Selama profase, ukuran sel induk dan nukleusnya meningkat secara progresif, bentuk nukleus

yang menunjukkan perubahan penting dari kromosom adalah dasar untuk mengklarifikasikan spermatosit primer.

Tahap-tahap urutan profase adalah leptoten I, zygoten I, pakhten I, diploten I, dan diakinesis I. Pada spermatosit leptoten, kromosom menjadi padat, tetapi tidak berpasangan dan nampak seperti filamen halus dan benang kromatin berbintik-bintik dalam nukleus. Spermatosit zygoten, sedikit lebih besar ditunjukkan oleh benang kromatin yang panjang dan lebih tebal, mulai tampak seperti karangan bunga, karena kromosom mengumpul pada satu sisi nukleus. Pada spermatosit pakhten, kromosom sudah lengkap berpasangan dan bertahan sampai sekitar dua minggu. Setiap kromosom terdiri dari kromatid sejenis yang bergabung pada sentromernya.

Pada spermatosit diploten, pasangan kromosom telah berpisah hampir disepanjang lengannya, kecuali pada tempat dimana kiasma berlokasi. Bila dibandingkan spermatosit pakhten, spermatosit diploten merupakan tipe sel induk yang terbesar. Dengan nukleus yang lebih besar dan daerah yang lebih terang diantara tonjolan pita kromatin. Selama diakinesis I kromosom terus memendek untuk mencapai pepadatan maksimal dan terlepas seluruhnya dari membran nukleus. Setelah masa profase I yang panjang, tahap selanjutnya adalah meiosis I berjalan secara cepat. Diakinesis I akan segera diikuti oleh metafase I. Pada tahap ini membran nukleus mulai memisah, timbul benang-benang spindel dan pasangan kromosom mensejajarkan diri pada poros ekuatorial sel dengan berorientasi pada sentromer di kutub yang berbeda. Pasangan kromosom homolog tersebut selanjutnya berpisah, sedangkan sentromer dengan kromatid sejenis bergerak menuju kutub sel yang berlawanan selama anafase I. Pada telofase I, kromosom haploid akan berkelompok pada sel yang berlawanan. Setelah tahap ini, sel akan membelah membentuk dua spermatosit sekunder yang masing-masing berisi pasangan haploid, dengan kromatid sejenis yang masih bergabung pada sentromernya. Spermatosit sekunder berbentuk spheris dan lebih kecil dari spermatosit primer. Nukleusnya bulat dan

berwarna lebih gelap, berisi pola kromatid yang relatif lebih homogen dengan beberapa gumpalan kromatid yang besar. Spermatisit sekunder, waktu hidup pendek lebih kurang delapan jam, gambaran kurang spesifik sehingga secara histologik sulit diidentifikasi.

Pada meiosis II, menempuh fase-fase sama seperti meiosis I, tetapi profase disini tidak lagi terbagi-bagi dalam sub fase. Selesai meiosis I terbentuk spermatisit II, dan selesai meiosis II terbentuk spermatid. Meiosis berlangsung cepat, sehingga sulit menemukannya dalam sediaan mikroteknik testis.

2.1.1.3 Spermiogenesis

Spermiogenesis merupakan tahap transformasi, yaitu tahap perubahan bentuk dan komposisi spermatid yang bundar menjadi bentuk cebong yang memiliki kepala, leher, dan ekor serta berkemampuan untuk bergerak. Spermiogenesis dibagi dalam 4 fase yaitu fase golgi, fase *cap* (tutup), fase akrosom, dan fase pematangan atau maturasi (Susilawati, 2011; Ludwig & Frick, 2012).

1. Fase golgi, terbentuk butiran proakrosom dalam alat golgi spermatid. Butiran ini akan bersatu membentuk satu bentukan dengan akrosom disebut granula akrosom. Granula ini melekat ke salah satu sisi inti yang bakal jadi bagian depan spermatozoa.
2. Pada fase *cap* (fase tutup), granula akrosom bertambah besar, pipih dan menuju bagian inti, sehingga akhirnya terbentuk semacam tutup (*cap spermatozoa*).
3. Pada fase akrosom, terjadi redistribusi bahan akrosom. Nukleoplasma berkondensasi, inti spermatid memanjang dengan batas kaudal menyempit dan membentuk sudut, sehingga inti kelihatan lebih pipih dan tutup (*cap*) mengitari bagian dalam inti. Bahan-bahan akrosom menyebar dan berada pada bagian ventral inti, pemanjangan dan pemipihan inti berlangsung terus sehingga bagian anterior spermatid menjadi sempit. Selanjutnya terjadi perubahan ujung kaudal spermatid dari bentuk bundar menjadi agak pipih.

4. Pada fase maturasi (pematangan), bentuk spermatid sudah hampir sama dengan spermatozoa dewasa, terjadi penyempurnaan akrosom, bentuk inti serta maturasi dinding spermatozoa. Selanjutnya melepaskan diri dari epitel seminiferus menuju ke lumen menjadi spermatozoa bebas.

2.1.2 Peran Testosteron pada Spermatogenesis

Testosteron sebagai androgen utama yang diproduksi oleh sel-sel interstitial Leydig, berperan dalam regulasi spermatogenesis, yaitu memacu pertumbuhan dan diferensiasi sel-sel spermatogenik. Di samping itu testosteron juga berperan dalam menstimulasi pertumbuhan serta memelihara struktur dan fungsi organ-organ reproduksi (termasuk saluran dan kelenjar), serta memunculkan dan mempertahankan ciri kelamin jantan sekunder (Gofur *et al.*, 2014).

Testosteron haruslah berikatan dengan reseptor androgen untuk bisa menjalankan fungsinya. Reseptor androgen termasuk dalam kelompok reseptor hormon superfamily 2 intraseluler (antara lain mineralokortikoid, glukokortikoid dan hormon tiroid). Reseptor tersebut memiliki mekanisme kerja yang sama yaitu berikatan dengan sekuen DNA spesifik dan menginduksi stimulasi sintesis RNA. Reseptor androgen ini juga memiliki 3 domain fungsional utama, seperti juga yang dimiliki oleh reseptor steroid lain pada superfamily yang sama. Domain tersebut yaitu N-terminal domain, DNA binding domain dan C-terminal hormon binding domain. Fungsi dari ketiga domain tersebut adalah berpartisipasi dalam regulasi transkripsi (Kicman, 2010).

2.2 Mencit

2.2.1 Nilai Fisiologis Mencit

Data biologis mencit laboratorium menurut Smith dan Mangkoewidjojo (1988) adalah sebagai berikut: lama hidup 1 - 3 tahun, lama produksi ekonomis 9 bulan, lama bunting 19-21 hari, kawin sudah beranak 1-24 jam, umur disapih 21 hari, umur dewasa 35 hari, umur

dikawinkan 8 minggu, siklus estrus 4-5 hari, lama estrus 12-24 jam, berat badan dewasa 20-40 gram jantan dan 18-35 gram betina, jumlah anak rata-rata 6 ekor, bisa mencapai 15 ekor, perkawinan kelompok 4 betina dan satu jantan.

2.2.2 Spermatogenesis Mencit

Tempat terjadinya spermatogenesis adalah epitel germinal tubulus seminiferus (Schuster, 2012). Spermatogenesis pada mencit memerlukan waktu 35,5 hari setelah menempuh 4 kali daur epitel seminiferus. Lama satu daur epitel seminiferus pada mencit adalah 207 ± 6 jam (Errera & Forssberg, 2013).

Pada mamalia spermatogenesis berlangsung melalui tiga tahap yaitu spermatositogenesis, meiosis, dan spermiogenesis. Pada tahap spermatositogenesis, spermatogonia mengalami pembelahan beberapa kali sehingga menghasilkan spermatogonia tipe A2, A3, dan A4. Spermatogonia tipe A4 mengalami pembelahan dan menghasilkan spermatogonia intermediet yang selanjutnya akan membelah menghasilkan spermatogonia tipe B, spermatogonia ini akan mengalami mitosis membentuk spermatosit primer yang pada tahap praleptoten memasuki fase istirahat (Schuster, 2012).

Tipe A adalah induk stem cell yang mampu mengalami mitosis sampai menjadi sperma. Spermatogonia tipe A yang paling besar dan mengandung inti kromatin yang mirip partikel debu halus dan nukleolus kromatin tunggal terletak eksentrik. Kromosom metafasanya panjang dan tipis. Dapat meningkat, melalui spermatogonia intermediate menjadi spermatogonia B yang lebih kecil, lebih banyak, dan mengandung inti kromatin serpihan kasar di atas atau dekat permukaan dalam membran inti. Terdapat plasmosom mirip nukleolus yang terletak di tengah. Kromosom metafase biasanya pendek, bulat, dan mirip kacang. Spermatogonia tipe B membelah dua untuk meningkatkan jumlahnya atau berubah menjadi spermatosit primer, lebih jauh dari membran dasar. Diperkirakan lamanya dari metafase spermatogonia menjadi profase meiosis sekitar 3 sampai 9 hari, menuju metafase kedua selama 4 hari atau kurang, dan menuju

sperma imatur selama 7 hari atau lebih. Maka, waktu dari metafase spermatogonia menjadi sperma imatur paling sedikit 10 hari (Errera & Forssberg, 2013).

Sel tipe A pertama kali muncul 3 hari setelah kelahiran. Ketika jumlahnya meningkat, sel germinal primordial yang merupakan asalnya dan kemudian berada di samping membran dasar, akan berkurang jumlahnya. Pembelahan meiosis dalam testis mulai 8 hari setelah kelahiran. Tanda pertama bahwa spermatogonia B akan metamorfosis menjadi spermatosit primer adalah pembesaran dan bergerak menjauhi membran dasar. Spermatosit primer membelah menjadi 2 spermatosit sekunder yang lebih kecil, yang kemudian membelah menjadi 4 spermatid. Mereka mengalami metamorfosis radikal menjadi sperma matur dengan jumlah yang sama, kehilangan sitoplasmanya dan berubah bentuk (Errera & Forssberg, 2013)

Tahap meiosis terdiri atas dua fase yaitu meiosis I dan meiosis II. Masing-masing tahap tersebut akan mengalami tahap profase, metaphase, anaphase dan telofase. Tahap profase pada meiosis I meliputi subtahap leptoten, zigoten, pakhiten, diploten, dan diakinesis. Hasil akhir dari meiosis I adalah spermatosit sekunder. Spermatosit sekunder memasuki tahap meiosis II dan mengalami pembelahan sampai terbentuk spermatid yang haploid.

Spermiogenesis adalah tahap transformasi dimana spermatid mengalami perubahan bentuk dari bundar menjadi spermatozoa yang terdiri dari kepala, leher, dan ekor. Pada tahap ini terjadi perubahan morfologi dan fungsional tanpa diikuti pembelahan sel lagi (Schuster, 2012).

Fase spermiogenesis dibagi menjadi empat fase, yaitu:

1. Fase golgi, yaitu terjadi pembentukan kantong akrosom yang selanjutnya akan menjadi bagian kranial spermatid
2. Fase *cap*, yaitu terbentuk semacam tudung (kap) yang meliputi bagian kranial inti
3. Fase akrosom, yaitu terjadi redistribusi bahan akrosom, kondensasi inti, inti spermatid memanjang dengan batas kaudal menyempit dan membentuk sudut sehingga inti nampak

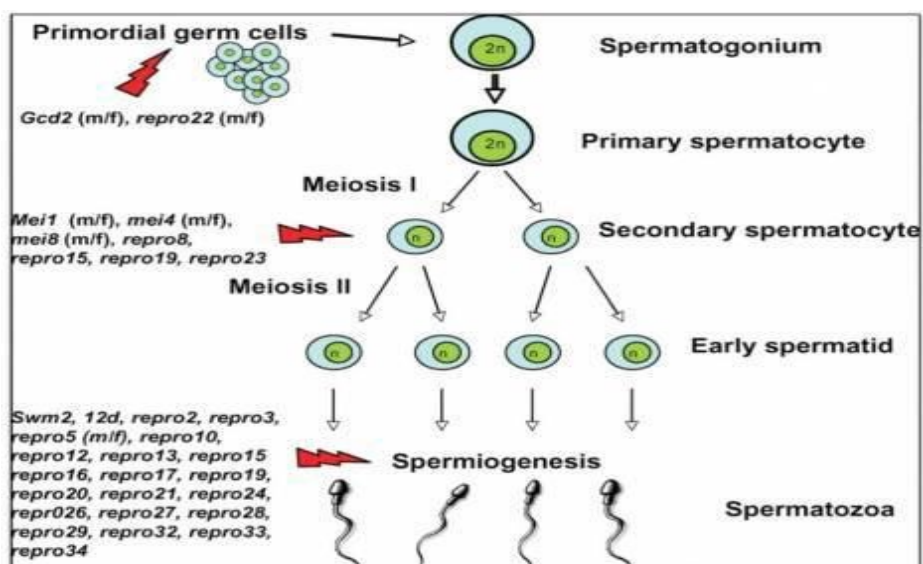
lebih pipih dan tudung (kap) mengitari bagian dalam inti. Bahan-bahan akrosom menyebar dan berada dibagian ventral inti. Ujung kaudal spermatid bertambah pipih sampai spermatid mencapai panjang maksimal

4. Fase maturasi, yaitu morfologi spermatid sudah meyerupai spermatozoa dewasa. Setelah itu spermatozoa akan melepaskan diri dari epitel tubulus seminiferus menuju lumen sampai menjadi spermatozoa bebas.

Spermiogenesis pada mencit terdiri dari 16 tingkat yaitu:

1. Tahap 1, diawali dengan pembentukan spermatid yang baru yang merupakan hasil pembelahan meiosis yang kedua, pada daerah golgi timbul beberapa struktur yang bulat yang disebut idiosom.
2. Tahap 2, terlihat adanya granula proakrosom pada idiosom, jumlah granula biasanya dua dimana yang satu biasanya lebih besar
3. Tahap 3, terjadi penggabungan granula proakrosom sehingga terbentuk granula akrosom yang besar yang berbatasan dengan nukleus.
4. Tahap 4, terjadi pembesaran granula dan letaknya lurus di atas nukleus.
5. Tahap 5, ditandai dengan bertambah pipihnya kap (tudung) dan bergerak menuju ke samping nukleus perpanjangannya.
6. Tahap 6, pertumbuhan kap (tudung) mengalami kemajuan yang cukup pada permukaan luar nukleus.
7. Tahap 7, terjadi pertumbuhan pada bagian depan kap terus berlangsung sampai menutup sepertiga sampai setengah bagian inti dan disebut sebagai *head cap*.
8. Tahap 8, dimulai dengan tahap akrosom. Sistem akrosom bergerak ke arah basal nukleus dan nukleus spermatid memanjang.
9. Tahap 9, ditandai dengan perubahan bentuk nukleus spermatid nyata, yaitu ujung kaudal menyempit dan membentuk sudut sehingga terlihat lebih pipih.

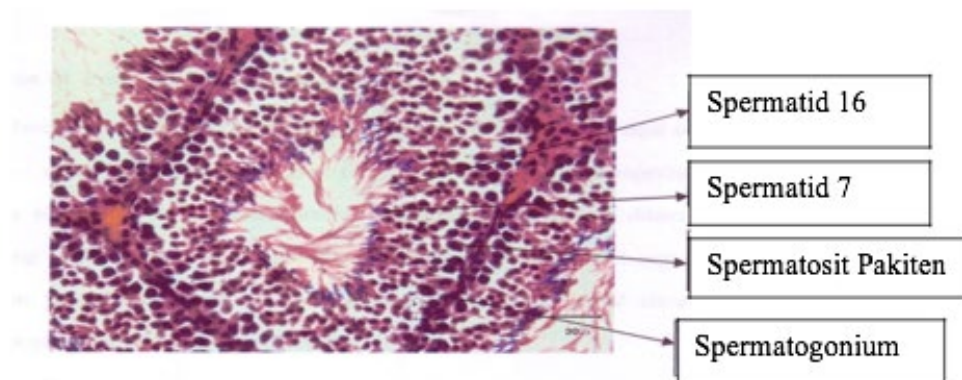
10. Tahap 10, bahan-bahan akrosom telah berada pada dinding dorsal inti, pemanjangan dan pemipihan inti berjalan terus sehingga spermatid menjadi sempit pada bagian depan.
11. Tahap 11, terjadi perubahan ujung kaudal spermatid bentuk bundar sampai menjadi agak pipih.
12. Tahap 12, spermatid telah mencapai panjang yang maksimum, akrosom telah menutup seperempat bagian anterior spermatid dan tampak seperti struktur bentuk biji di atas nukleus.
13. Tahap 13, bentuk spermatid sudah hampir sama dengan spermatozoa dewasa, yaitu mengalami pemendekan drastis hampir 20%.
14. Tahap 14, terjadi penyempurnaan akrosom, bentuk dan penampakan spermatozoa dewasa telah tercapai.
15. Tahap 15, terjadi penyempurnaan bentuk inti dan perkembangan serta maturasi dinding spermatozoa.
16. Tahap 16, menggambarkan spermatozoa melepaskan diri dari epitel seminiferus menuju ke lumen menjadi spermatozoa bebas.



Gambar 2.2 Spermatogenesis Mencit (*Mus Musculus*)

(Sumber : Pramesemara, 2010)

Setelah spermatozoa dilepaskan ke lumen tubulus seminiferus, spermatozoa akan menuju ke rete testis dan vasa eferensia. Vasa eferensia mendorong spermatozoa ke arah epididimis. Berlangsungnya spermatogenesis pada tubulus seminiferus adalah karena adanya kontrol FSH dan testosteron yang melibatkan poros hipotalamus, hipofisis, dan testis. *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) merangsang sekresi LH dan FSH oleh hipofisis anterior. LH mempengaruhi spermatogenesis melalui testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig. FSH mempengaruhi spermatogenesis melalui testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig. FSH berpengaruh langsung terhadap sel sertoli dalam tubulus seminiferus. FSH meningkatkan sintesis protein pengikat hormon androgen atau *Androgen Binding Protein* (ABP). ABP merupakan glikoprotein yang mengikat testosteron. ABP disekresikan ke dalam lumen tubulus seminiferus dan dalam proses ini testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig diangkut dengan konsentrasi tinggi ke tempat spermatogenesis (Errera & Forssberg, 2013).



Gambar 2.3 Tubulus Seminiferus pada Pembesaran 400 kali

(Sumber; Pusparini, 2010)

Sel-sel spermatogenik yang diamati pada penelitian ini adalah sel Spermatogonium A, Spermatisit Pakhiten, Spermatid 7, dan Spermatid 16. Beberapa pertimbangan dalam memilih keempat sel- sel spermatogenik tersebut antara lain :

1. Keempat sel spermatogenik tersebut mewakili setiap tahapan dari spermatogenesis mencil yaitu:

- a. Spermatogonium A berada pada tahap proliferasi dimana pada tahap ini, spermatogonia *A-dark* (Ad) mengalami pembelahan mitosis untuk mengisi kembali spermatogonia yang terpakai dan juga memproduksi spermatogonia *A-pale* (Ap).
 - b. Spermatosit Pakhiten berada pada fase meiosis terjadi pembelahan dari spermatosit primer menjadi spermatosit sekunder dan diikuti dengan terjadinya reduksi jumlah kromosomnya. Dalam fase meiosis ini ada dua tahap yaitu meiosis I dan meiosis II.
 - c. Spermatid 7 dan Spermatid 16 terjadi pada tahap spermiogenesis.
2. Keempat sel spermatogenik tersebut memiliki waktu perubahan dan masa hidup lebih lama sehingga lebih mudah diamati:
- a. Spermatogonium A berlangsung sekitar 24 hari.
 - b. Spermatosit Pakhiten berlangsung sekitar 2 minggu.
 - c. Spermatid 7 dan Spermatid 16 memiliki masa hidup lebih lama.
3. Keempat sel-sel spermatogenik tersebut mempunyai bentuk yang lebih mudah diamati secara mikroskopis:
- a. Spermatogonium A yaitu sel berbentuk bulat, inti lonjong, oval, kromatin warna gelap dan tebal dengan bagian tengah yang terang, sitoplasma yang menempel dekat basal lamina tubulus seminiferus. Spermatogonia Ad kemudian mengalami pembelahan mitosis untuk mengisi spermatogonia yang terpakai dan memproduksi A pale yang memiliki kromatin pucat serta satu sampai dua nukleoli yang menempel pada membran nukleus.
 - b. Spermatosit Pakhiten, terjadi pada meiosis I, setelah sintesis DNA dan pembentukan kromatid sejenis lengkap, spermatosit preleptoten memasuki profase (profase I). Selama profase, ukuran sel induk dan nukleusnya meningkat secara progresif, bentuk nukleus yang menunjukkan perubahan penting dari kromosom adalah dasar untuk mengklarifikasikan spermatosit primer. Pada spermatosit pakhiten, kromosom

sudah lengkap berpasangan dan bertahan sampai sekitar dua minggu. Setiap kromosom terdiri dari kromatid sejenis yang bergabung pada sentromernya.

- c. Spermatid 7, dimana sel berbentuk bulat, lebih kecil dari spermatosit pakhiten, inti bulat, pucat, dan terang. Pada saat ini terjadi pertumbuhan pada bagian depan kap terus berlangsung sampai menutup sepertiga sampai setengah bagian inti dan disebut sebagai *head cap*.
- d. Spermatid 16, merupakan tahap akhir dari spermiogenesis. Sel yang menunjukkan spermatozoa yang telah lengkap sempurna, berada dekat lumen dengan ekor menghadap ke lumen. Menggambarkan spermatozoa melepaskan diri dari epitel seminiferus menuju ke lumen menjadi spermatozoa bebas.

2.3 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Spermatozoa

Asap rokok mengandung komponen-komponen yang beraneka ragam dan kebanyakan bersifat toksik bagi tubuh. Komponen yang dihisap dari asap rokok dapat berupa radikal bebas, nikotin, mutagen, atau karsinogen dan konstituen lainnya. Radikal bebas yang terdapat dalam asap rokok jumlahnya sangat banyak, dalam satu kali hisap diperkirakan terdapat 10¹⁴ molekul radikal bebas.

Riset yang dipublikasikan dalam *Cleveland's Clinical Urology News*, menunjukkan bahwa jumlah radikal bebas abnormal yang terkadang merusak sel, mungkin menjadi penyebab infertilitas pada beberapa pria. Radikal bebas mengakibatkan terbentuknya senyawa oksigen reaktif.

Dalam kondisi fisiologis, sebenarnya spermatozoa memproduksi sejumlah kecil *Reactive Oxygen Species* (ROS) yang dibutuhkan untuk kapasitasasi, reaksi akrosom, dan fertilisasi. Akan tetapi, normalnya terdapat keseimbangan antara aktivitas produksi ROS dan perombakan oleh antioksidan dalam traktus reproduksi pria. Jumlah ROS yang berlebih dapat melebihi

mekanisme pertahanan antioksidan dalam spermatozoa dan plasma semen, sehingga menimbulkan stress oksidatif. Jumlah ROS berlebih yang diproduksi oleh leukosit dan spermatozoa imatur dapat menyebabkan kerusakan pada spermatozoa normal dengan menginduksi lipid peroksidase dan kerusakan DNA spermatozoa, sehingga mengganggu proses pembelahan dan reproduksi sel. Senyawa ini juga dapat merusak asam lemak tak jenuh yang terdapat dalam fosfolipid dan glikolipid penyusun membran sel. Hal ini mengakibatkan peningkatan apoptosis sel, sehingga jumlah sel menurun (Putra, 2016).

Asap rokok mengandung berbagai zat toksik yang kompleks, beberapa dari zat tersebut adalah radikal bebas. Asap rokok dapat diuraikan menjadi gas dan partikulat. Beberapa unsur pokok pada asap rokok dalam bentuk gas adalah karbon monoksida, CO₂, NO, NO₂, dan hidrogen sianida. Beberapa unsur asap rokok dalam bentuk partikulat adalah tar, nikotin, metal, fenol/semikuinon/kuinon. Kandungan karbon monoksida dalam asap rokok dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan darah dalam membawa oksigen yang dapat mengakibatkan kematian sel karena minimnya suplai oksigen. Nikotin adalah agen oksida yang potensial dan dapat mempengaruhi integritas plasma membrane dan DNA sperma. Nikotin dalam asap rokok dapat menstimulasi medulla adrenal untuk melepaskan katekolamin yang dapat mempengaruhi system saraf pusat, sehingga mekanisme umpan balik antara hipotalamus, hipofisis anterior, dan testis terganggu. Akibatnya, proses sintesis hormone testosterone dan spermatogenesis akan terganggu. Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa paparan asap rokok selama 45 hari dapat menyebabkan berkurangnya diameter tubulus seminiferus sehingga jumlah spermatozoa yang diproduksi berkurang (Putra, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Collodel, G., Capitani, S., Pammolli, A., Giannerini, V., Geminiani, M., and Moretti, E. (2010). Semen quality of male idiopathic infertile smokers and nonsmokers: an ultrastructural study. *Journal of andrology*, 31(2), 108-113.
- Errera, M., and Forssberg, A. (Eds.). (2013). *Mechanisms in Radiobiology: Multicellular Organisms*. Elsevier.
- Fitriani, E. K., and Sari, W. 2010. The effect of cigarettes smoke exposed causes fertility of male mice (*Mus musculus*). *Jurnal Natural*, 10(2), 12-17.
- Gofur, M. R., Hossain, K. M. M., Khaton, R., & Hasan, M. R. (2014). Effect of testosterone on physio-biochemical parameters and male accessory sex glands of black bengal goat. *Int. J. Emerg. Technol. Adv. Eng.*, 4(9), 456-465.
- Halliwell, B., and Gutteridge, J. M. 2015. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford University Press, USA.
- Igwebuike, U.M., Ochiogu, B. C., Ihedinihu, J.E., Ikokide. I.K., and Idika. 2011. The Effect of Oral Administration of MSG on The testicular Morphology and Cauda Epididymal Sperm Reserves of Young and Adult Male Rats. *Veterinarski Archive Journal* 81 (4) 525 – 534.
- Kicman, A. T. (2010). Biochemical and physiological aspects of endogenous androgens. In *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis* (pp. 25-64). Springer Berlin Heidelberg.
- Ludwig, G., and Frick, J. (2012). *Spermatology: atlas and manual*. Springer Science & Business Media.
- Neto, F. T. L., Bach, P. V., Najari, B. B., Li, P. S., & Goldstein, M. (2016). Spermatogenesis in humans and its affecting factors. In *Seminars in cell & developmental biology*(Vol. 59, pp. 10-26). Academic Press.
- Putra, Y. 2016. Pengaruh rokok terhadap jumlah sel spermatozoa mencit jantan (*mus musculus*, strain jepang). *Sainstek: Jurnal Sains dan Teknologi*, 6(1), 30-42.
- Sadler, T.W. 2010. *Langman Embriologi Kedokteran*. Edisi 10. Jakarta : EGC.
- Schuster, R. (Ed.). (2012). *The ACARI: Reproduction, development and life-history strategies*. Springer Science & Business Media.
- Sharma, R., and Agarwal, A. (2011). Spermatogenesis: an overview. In *Sperm Chromatin* (pp. 19-44). Springer, New York, NY.
- Susilawati, T. (2011). *Spermatology*. Universitas Brawijaya Press.