



Plagiarism Checker X Originality Report

Similarity Found: 8%

Date: Minggu, Februari 10, 2019

Statistics: 265 words Plagiarized / 3415 Total words

Remarks: Low Plagiarism Detected - Your Document needs Optional Improvement.

HAMBATAN PEMBENTUKAN SPERMATOGONIA ANAK TIKUS PADA INDUK YANG MEMEROLEH PAPARAN GENISTEIN SELAMA MASA PERIKONSEPSI Ni Nyoman Budiani¹, Ni Nyoman Suindri², Ni Komang Erny Astiti⁵ 1-3 Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Denpasar Abstrak Proses spermatogenesis dimulai dari spermatogonia. Gangguan pembentukan spermatogonia berpengaruh terhadap **kuantitas dan kualitas spermatozoa.**

Penelitian ini bertujuan untuk menemukan mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia pada anak tikus yang mendapat paparan Genistein pada masa perikonsepsi. Rancangan penelitian The Randomized Pretest-Posttest Control Group Design. Tikus Wistar betina usis 12-13 minggu dan sehat, dipilih secara acak, 16 ekor per kelompok. Kelompok treatment diberikan genistein 10 mg/kgBB/hari; Kontrol diberikan aquadest 0,3 ml. Perlakuan diberikan sejak prakonsepsi hingga penyapihan.

Ditemukan, kadar estradiol induk kelompok treatment setelah perlakuan lebih tinggi daripada sebelum perlakuan. Jumlah sel Sertoli, sel Leydig dan spermatogonia lebih tinggi pada kelompok kontrol $p,0,05$. Pemberian genistein memberikan pengaruh paling besar terhadap hambatan pembentukan spermatogonia (99%).

Simpulan: pemberian genistein selama masa perikonsepsi mampu menghambat pembentukan spermatogonia anak tikus Wistar. Kata kunci: Genistein, perikonsepsi, spermatogonia Latar Belakang Spermatogonia berkembang dari sel-sel germinal yang dibentuk pada masa janin (Prenatal). Diferensiasi sel-sel germinal primordial terjadi selama masa gametogenesis. Diferensiasi pertama membentuk gonosit, dilanjutkan dengan pembentukan spermatogonia.

Perkembangan sel-sel germinal tersebut beriringan dengan pembentukan dan perkembangan sel-sel Sertoli dan sel-sel Leydig serta sel-sel penunjang lainnya, sehingga terbentuk testis. Gangguan pembentukan dan perkembangan sel-sel germinal dapat menyebabkan infertilitas.¹ Infertilitas terjadi di seluruh dunia. **World Health Organization (WHO)** memperkirakan, sebanyak 10-15% pasangan suami istri di dunia yang mengalami infertil.

Infertil yang disebabkan oleh kelainan spermatozoa sebesar 25% dan sebesar 27% karena gangguan ovulasi.² **Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013** mendukung data tersebut. Laporan hasil survey di antaranya memuat, 43,2% pasangan suami istri tidak menggunakan kontrasepsi karena menginginkan anak.

Di antara pasangan tersebut, 15,5% **tidak pernah menggunakan kontrasepsi.**³ Kelainan spermatozoa dapat berupa kelainan morfologi, kelainan motilitas, dan konsentrasi spermatozoa yang kurang. Kerusakan pada sel-sel Sertoli maupun sel-sel Leydig menyebabkan kelainan spermatozoa yang dihasilkan, sehingga tidak mampu melakukan fertilisasi.²

Kelainan juga dapat terjadi karena gangguan mekanisme epigenetic yang mulai terjadi segera setelah konsepsi, seperti gangguan metilasi DNA yang dapat memengaruhi ketiga lapisan germinal, seperti ectoderm, mesoderm, dan endoderm.⁴ Sel-sel germinal primordial pada manusia bergerak perlahan menuju gonad primitif untuk membentuk gonad indifferent ketika masa gestasi 4-6 minggu, yang melibatkan beberapa gen, seperti Wilm'tumor supresor 1 (WT1), Steroidogenic factor 1 (SF1).

Di bawah pengaruh protein Sex Region Y (SRY) dan lokus gen Y-linked tunggal atau testis determining factor (TDF), terjadi perkembangan testis.⁵ Sel-sel Sertoli merupakan sel somatik pertama yang berdiferensiasi, kemudian disusul oleh sel-sel Leydig dan sel-sel germinal. Proses diferensiasi sel ini dapat dihambat oleh hormon estrogen.⁶

Hewan mamalia seperti tikus memiliki kesamaan fisiologi tubuh, sehingga diasumsikan mengalami proses perkembangan yang sama dengan manusia.⁷ Diferensiasi seksual embrio tikus dari indifferent gonad menjadi jantan atau betina dimulai ketika masa gestasi memasuki hari ke-13. Diferensiasi sel Sertoli terjadi pada hari ke-13,5 pascakoitus.

Sel Leydig fetus mulai muncul dan berkembang saat usia kehamilan sekitar 14,5 hari dan mulai menyekresi testosteron pada hari ke-15.^{6,8} Diferensiasi sel Leydig dipengaruhi oleh anti muleri hormone (AMH) yang dihasilkan oleh Sel Sertoli.⁹ Sel Sertoli pada kehidupan janin berfungsi untuk memberikan nutrisi kepada sel-sel germinal,

diferensiasi sel germinal, mencegah sel germinal memasuki meiosis.

Fungsi sel ini dipengaruhi oleh hormon testosteron yang dihasilkan oleh Sel Leydig janin⁹. Kerusakan pada sel Leydig dapat mengganggu diferensiasi sel germinal primordial dan perkembangan organ seks laki-laki.^{10,11} Perkembangan beserta fungsi testis selama masa janin dan neonatus dapat dihambat oleh estrogen endogen.

Reseptor estrogen β konsisten berada dalam korda seminiferus mengendalikan gametogenesis, sedangkan RE α hadir dalam Sel Leydig janin yang mengatur steroidogenesis.¹² Estrogen mengatur ekspresi gen StAR protein dan CYP11A1 yang dibutuhkan untuk menyintesis hormon seks.¹³ Salah satu senyawa yang mirip dengan estradiol adalah genistein yang merupakan bagian dari isoflavone.

Genistein memiliki struktur kimia yang mirip dengan estradiol, sehingga mampu berikatan dengan reseptor estrogen.¹⁴ Adachi, dkk menemukan, genistein menurunkan ekspresi reseptor estrogen α dan mRNA reseptor androgen.¹⁵ Kim dan Park melaporkan, suplementasi genistein tidak memengaruhi berat testis.¹⁶ Berdasarkan latar belakang tersebut, perlu diteliti tentang mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia pada anak tikus Wistar yang memperoleh paparan genistein selama masa perikonsepsi.

Tujuan Tujuan Umum Tujuan umum penulisan ini adalah untuk mengetahui mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia yang dimediasi oleh kadar estradiol induk, sel Sertoli, dan sel Leydig pada anak tikus yang mendapat paparan genistein selama masa perikonsepsi. Tujuan Khusus Tujuan khusus penelitian ini adalah sebagai berikut
Menemukan pengaruh kadar estradiol induk terhadap jumlah spermatogonia
Menemukan pengaruh jumlah sel Sertoli terhadap jumlah spermatogonia
Menemukan pengaruh jumlah sel Leydig terhadap jumlah spermatogonia
Menemukan pengaruh perlakuan terhadap jumlah spermatogonia
Rancangan/Metode Hewan coba Tikus Wistar betina usia 12-13 minggu, sehat, dipilih sebanyak 32 ekor dengan berat badan rata-rata 150 gram.

Tikus Wistar jantan berusia 16-18 minggu dipilih 16 ekor dengan berat rata-rata 190 g. Tikus tersebut diperoleh dari Laboratorium Biomedik Terpadu Universitas Udayana (UNUD). Kandang terbuat dari kotak plastik, berukuran 40 cm x 15 cm x 10 cm. Setiap kandang dilengkapi dengan tempat pakan dan minum yang dibersihkan dan diisi kembali setiap hari.

Kondisi kandang dijaga tetap bersih, kering, sirkulasi udara baik, suhu ruangan stabil, dan suasana tenang. Aklimatisasi dilakukan selama satu minggu, tikus diberikan

menyesuaikan diri dengan siklus terang-gelap, meliputi 12 jam terang: 12 jam gelap. Tikus diberikan air minum isi ulang secara ad libitum, dan pakan standar sebanyak 12-20 g per hari.

Jika ada yang sakit, tikus tersebut dikeluarkan dari sampel penelitian, kemudian diobati. Bahan kimia Genistein atau 5,7,4'-Trihydroxyisoflavone, CAS: 446-72-0, formula C₁₅H₁₀O₅, kemurnian 99% diproduksi oleh Indofine Chemical Company, Inc., Hillsborough, New Jersey, USA Rancangan penelitian Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, menggunakan rancangan The Randomized Post-test Only Control Group Design. Tikus betina di acak setelah aklimatisasi, dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kontrol (C) diberikan aquadest 0.3

mL; perlakuan (T) diberikan Genistein 10 mg/kgBB/hari. Masing-masing kelompok berjumlah 16 ekor. Perlakuan diberikan per oral melalui sonde, setiap hari pada pukul 09.00-10.00 AM. Lama perlakuan sekitar 56 hari, meliputi 14 hari sebelum dikawinkan, sekitar 21 hari selama hamil hingga anak lahir, dan 21 hari selama menyusui.

Serum tikus induk diambil sebelum diberikan perlakuan dan hari ke-8 setelah perlakuan. Darah diambil pada pukul 07.00 AM setelah diberikan anestesi untuk pemeriksaan kadar estradiol serum. Selanjutnya tikus jantan dan betina ditempatkan di dalam satu kandang, dengan perbandingan 1 jantan : 2 betina.

Tikus dinyatakan hamil setelah ditemukan plug vagina (+). Tikus hamil dikembalikan ke kandang masing-masing hingga penyapihan. Anak-anak tikus dipelihara dalam satu kandang bersama induk dan saudara-saudaranya. Anak tikus dipisahkan dari induknya setelah berusia 21 hari, dipilih secara acak masing-masing 2 ekor anak jantan per induk.

Anak jantan diperiksa untuk penelitian ini, sedangkan anak betina digunakan untuk penelitian lain. Anak tikus yang terpilih, dilakukan euthanasia dengan metode cervical dislocation. Pembedahan untuk mengambil testis anak tikus, dilanjutkan pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan ELISA Pemeriksaan estradiol serum induk (E2) menggunakan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) E-EL-0065 yang diproduksi oleh Elabscience Biotechnology Co., Ltd (Elabscience). Prosedur pemeriksaan sesuai standar pabrik.

Gonadal tissue preparation Testis yang diambil dari anak tikus jantan difiksasi dalam larutan formalin 10 %. Jaringan yang sudah difiksasi diproses, dengan pewarnaan Meyer hematoxylin-eosin (HE). Preparasi dilakukan sesuai standar di laboratorium patobiologi Fakultas Kedokteran Hewan UNUD.

Pengamatan histologi sampel Pengamatan terhadap jumlah sel Sertoli, sel Leydig, dan spermatogonia dilakukan menggunakan mikroskop merk Olympus BX 51, jumlah sel dihitung pada 10 lapangan pandang. Pengamatan dilakukan di laboratorium patobiologi Fakultas Kedokteran Hewan UNUD. Etika Penelitian ini, sebelum dilaksanakan telah dikaji oleh Komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana / Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Bali.

Analisis statistik Analisis statistik meliputi analisis deskriptif, komparatif, dan analisis jalur, Analisis data menggunakan bantuan komputer dengan tingkat kepercayaan 95 % ($p < 0,05$). Hasil dan Pembahasan Gambaran umum Rata-rata anak tikus yang dilahirkan pada kelompok kontrol sebanyak 8 ekor per induk, sedangkan pada kelompok perlakuan sebanyak 7 ekor per induk. Seluruh induk tikus menyusui anaknya hingga dilakukan penyapihan (usia 21 hari).

Perbandingan Kadar Estradiol Induk, jumlah Sel Sertoli, Sel Leydig, dan Spermatogonia Kelompok Kontrol dengan Perlakuan Plasenta berfungsi untuk membawa nutrisi dari ibu ke janin, menyintesis hormone, serta mampu sebagai barrier protektif. Penelitian yang menggunakan model perfusi plasenta ex-vivo dari manusia dengan kehamilan tunggal dan sehat oleh Balakrishnan, dkk, ditemukan bahwa genistein dapat ditransfer dari ibu ke janin.

Penurunan konsentrasi genistein secara bertahap di kompartemen ibu, saat bersamaan diikuti dengan peningkatan konsentrasi genistein di kompartemen janin¹⁷. Sementara itu, transfer genistein dari induk tikus kepada anaknya melalui air susu selama periode laktasi dalam bentuk aglikon aktif serta jumlahnya terbatas. Paparan aglikon aktif genistein lebih banyak terjadi pada masa janin 18,19.

Pemberian genistein 10 mg/kg BB/ hari kepada induk tikus Wistar sejak masa prakonsepsi hingga masa penyapihan pada penelitian ini, menunjukkan jumlah Sel Sertoli, jumlah Sel Leydig, dan jumlah spermatogonia pada kelompok T lebih rendah dari pada kelompok C. Sementara itu, kadar estradiol induk sesudah diberikan perlakuan selama satu minggu cenderung lebih tinggi pada kelompok T.

Data perbandingannya, disajikan pada tabel 1 berikut ini. Tabel 1 Perbandingan Kadar Estradiol Induk, jumlah Sel Sertoli, Sel Leydig, dan Spermatogonia Kelompok Kontrol (C) dengan Perlakuan (T) Variabel _Kontrol (C) (Rata-rata) _Perlakuan (T) (Rata-rata) _p _
_Kadar Estradiol Induk (pg/mL) __ _Pretest $358,28 \pm 34,32$ $346,27 \pm 46,85$ $0,43$ _
_Posttest $358,50 \pm 34,75$ $360,63 \pm 23,87$ $0,84$ __ _Sel Sertoli $129,87 \pm 9,75$ $111,20 \pm 5,30$ $0,00^{**}$ __ _Sel Leydig $81,73 \pm 4,96$ $54,67 \pm 1,58$ $0,00^{**}$ __ _Spermatogonia $695,47 \pm 14,72$ $484,00 \pm 11,69$ $0,00^{**}$ __ $^{**} p < 0,01$ Pretest: pengukuran sebelum diberikan

perlakuan; Posttest: pengukuran setelah diberikan perlakuan selama 7 hari, sebelum dikawinkan Kelompok Kontrol (C) diberikan Aquadest 0,3 mL; perlakuan (T) diberikan Genistein 10 mg/kg BB/hari. Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan Sharpe, dkk.

Ditemukan, bahwa kadar FSH, hormon tiroid, LH, testosteron, ikut menentukan jumlah sel Sertoli, serta efek parakrin faktor pertumbuhan. FSH meningkatkan proliferasi sel Sertoli, sedangkan hormon tiroid dapat mengubah waktu proliferasi, sehingga berpengaruh terhadap pematangan sel Sertoli. Kekurangan FSH dapat menurunkan jumlah sel Sertoli hingga 40%, sedangkan pemberian suntikan hormon FSH pada neonatal hemikastrasi, dapat meningkatkan jumlah sel Sertoli 18-49%²⁰. Hasil penelitian ini berbeda dengan temuan Napier, dkk.

Pemberian diet kedelai mengandung 510 ppm genistein dan 430 ppm daidzein sejak usia 2 hingga 22 hari (selama 20 hari), menyebabkan jumlah sel Leydig pada Kelompok Perlakuan lebih banyak dibandingkan Kontrol²¹. Perbedaan hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh dosis, lama perlakuan, dan adanya tambahan daidzein pada penelitian Napier, dkk.

Hasil serupa ditemukan oleh Meena, dkk, bahwa pemberian genistein pada usia kehamilan 12 hari hingga 19 hari, menghambat pembentukan spermatozoa. Dosis 2 mg, 20 mg, dan 100 mg/kg BB/hari, memiliki jumlah spermatozoa masing-masing lebih rendah dibandingkan kontrol²². Efek genistein terhadap kadar estradiol induk tikus, dapat dievaluasi dengan cara membandingkan kadar estradiol sebelum dengan sesudah perlakuan, seperti tabel 2 berikut ini.

Tabel 2 Perbandingan Kadar Estradiol Induk Sebelum Perlakuan dengan Sesudah Tujuh Hari Perlakuan Kelompok _Kadar Estradiol Serum Induk Tikus (pg/mL) _p __ _Pretest (sebelum perlakuan) _Posttest (Setelah 7 hari perlakuan) __ _Kontrol (C) _358,28 ± 34,32 _358,50 ± 34,75 _0,64 __ _Perlakuan (T) _346,27 ± 46,85 _360,63 ± 23,87 _0,03* __ *p<0,05

Tabel 2 memberikan informasi, bahwa Kadar estradiol serum induk jika dibandingkan antara pretest dengan posttest pada kelompok C, menunjukkan tidak ada perbedaan. Pada kelompok T, tampak rerata kadar estradiol serum induk pretest lebih rendah dibandingkan posttest.

Hal ini berarti bahwa kadar estradiol serum induk telah meningkat sebelum terjadi konsepsi. Hasil serupa ditemukan oleh Suarsana, dkk. dan Zin, dkk. Pemberian tepung tempe 2 mg; 4 mg; dan 6 mg per 200 g BB tikus per hari selama 2 bulan, cenderung meningkatkan kadar estradiol serum tikus betina normal²³. Tikus betina usia 22 hari yang diberikan genistein 10 mg/kg BB/hari selama 20 hari melalui oral (sonde), memiliki kadar estradiol yang lebih tinggi dari pada Kelompok Kontrol²⁴.

Pengaruh Genistein, Kadar Estradiol Induk, Jumlah Sel Sertoli, dan Jumlah Sel Leydig Terhadap Jumlah Spermatogonia Hubungan sebab akibat antar variabel pada penelitian ini dapat diketahui dengan melakukan analisis jalur. Hasil analisis data tersebut digambarkan dengan model yang telah diuji sesuai kriteria Goodness of Fit Index. _ Gambar1 Pengaruh Genistein, Kadar Estradiol Induk, Jumlah Sel Sertoli, dan Jumlah Sel Leydig Terhadap Jumlah Spermatogonia Gambar 1 memberikan informasi tentang mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia pada anak tikus Wistar.

Hambatan pembentukan spermatogonia dimulai dari meningkatnya kadar estradiol induk dan hambatan pembentukan sel Sertoli, dilanjutkan dengan hambatan pembentukan sel Leydig. Genistein dapat meningkatkan aktivitas enzim aromatase sehingga kadar estradiol induk meningkat. Tubuh anak menerima genistein dari ibu melalui plasenta pada masa janin dan melalui air susu ibu. Genistein dapat meningkatkan kadar estradiol endogen janin.

Kondisi tersebut dapat menghambat proliferasi sel Sertoli yang menyebabkan jumlah selnya sedikit serta tidak mampu menghasilkan anti mulerian hormone (AMH) yang cukup sehingga menghambat pembentukan sel Leydig. Estrogen endogen dapat menghambat diferensiasi maupun proliferasi sel Sertoli, sehingga jumlah sel Sertoli menurun^{18,25}. Lehraiki, dkk. menemukan, bahwa pemberian genistein 10 nM pada kultur testis janin mencit, mampu menghambat sekresi androgen pada perkembangan awal (hari ke-12,5)²⁶.

Dilaporkan juga, bahwa ekspresi mRNA enzim StAR, P450scc, P450c17, Insl-3, kadar testosteron serta jumlah sel Leydig cenderung lebih rendah pada Kelompok Perlakuan dibandingkan Kontrol, pada tikus yang diberikan genistein 1 mg/kg BB/hari menggunakan sonde pada hari ke lima kehamilan hingga postnatal hari ke tiga²⁷. Nurdiana, dkk.

menemukan, pemberian ekstrak kedelai selama dua bulan pertama kehidupan anak tikus (sejak prenatal), menyebabkan konsentrasi LH lebih rendah pada Kelompok Kontrol²⁸ Rendahnya jumlah sel Sertoli maupun sel Leydig menyebabkan jumlah spermatogonia juga rendah. Sel Sertoli sebagai perawat atau ibunya sel germinal yang berfungsi memberikan nutrisi, melindungi sel germinal dari bahaya luar, serta menghambat sel germinal memasuki fase meiosis sebelum waktunya. Fungsi sel Sertoli didukung oleh hormon testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig.

Dengan demikian, bila jumlah sel Sertoli dan sel Leydig rendah, maka jumlah spermatogonia juga rendah. Gambar ini akan diperjelas oleh uraian Tabel 3 dan Tabel 4.

serta gambar histopatologi jaringan testis. Tabel 3 Pengaruh Genistein terhadap Jumlah Sel Sertoli, Jumlah Sel Leydig, dan Jumlah Spermatogonia Variabel Dependent _Pengaruh/Efek dari Pemberian Genistein _ _Langsung _Tidak Langsung _Total _ _Kadar estradiol induk _0,04 _0 _0,04 _ _Sel Sertoli _-0,78 _0 _-0,78 _ _Sel Leydig _-1,04 _0,07 _-0,97 _ _ Tabel 3 menunjukkan bahwa jika pemberian Genistein ditingkatkan sebesar satu simpangan baku (SB), maka kadar estradiol induk meningkat sebesar 0,04 SB; jumlah sel Sertoli turun 0,78 SB; jumlah sel Leydig turun 0,97 SB; jumlah spermatogonia turun 0,91 SB.

Tabel 4 Pengaruh Kadar Estradiol Induk, Jumlah Sel Sertoli, dan Jumlah Sel Leydig Terhadap Jumlah Spermatogonia Variabel Independent _Pengaruh/Efek terhadap Spermatogonia _ _Langsung _Tidak Langsung _Total _ _Kadar estradiol induk _0,03 _0 _0,03 _ _Sel Sertoli _0,03 _-0,01 _0,02 _ _Sel Leydig _0,06 _0 _0,06 _ _Treatment _-0,91 _-0,08 _-0,99 _ _ Tabel 4 menunjukkan bahwa jumlah spermatogonia akan meningkat 0,03 SB jika kadar estradiol induk ditingkatkan satu SB; 0,02 jika jumlah sel Sertoli ditingkatkan 1 SB; dan meningkat 0,06 jika jumlah sel Leydig ditingkatkan satu SB. Jumlah spermatogonia akan meningkat 0,99 SB jika pemberian Genistein diturunkan sebanyak 1 SB. Modifikasi model analisis jalur pada penelitian ini menghasilkan empat koefisien determinasi, yang menunjukkan mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia, yaitu (1) kontribusi pemberian genistein terhadap kadar estradiol sebesar 0,1% ($r^2 = 0,001$); (2) kontribusi pemberian genistein terhadap sel Sertoli sebanyak 60% ($r^2 = 0,602$); (3) kontribusi pemberian genistein, kadar estradiol induk, dan jumlah sel Sertoli secara bersama-sama terhadap jumlah sel Leydig sebesar 94% ($r^2 = 0,94$); (4) pengaruh pemberian genistein, kadar estradiol induk, jumlah sel Sertoli, dan jumlah sel Leydig secara bersama-sama terhadap jumlah spermatogonia sebesar 99% ($r^2 = 0,987$).

Hasil analisis tersebut juga menunjukkan, bahwa ada sejumlah faktor luar yang berkontribusi terhadap peningkatan kadar estradiol induk sebesar 99,9%, hambatan pembentukan sel Sertoli sebesar 40%, sel Leydig sebesar 6%, dan spermatogonia sebesar 1%. _ Kesimpulan Mekanisme hambatan pembentukan spermatogonia pada anak tikus Wistar yang mendapat paparan genistein sejak masa prakonsepsi, konsepsi hingga pascakonsepsi/penyapihan (perikonsepsi), dimulai dari peningkatan kadar estradiol induk, kemudian hambatan pembentukan sel Sertoli dan sel Leydig.

Pengaruh yang diberikan, secara langsung dan/atau tidak langsung. Kadar estradiol induk memberi pengaruh terhadap hambatan pembentukan spermatogonia sebesar 3% Jumlah sel Sertoli memberi pengaruh terhadap hambatan pembentukan spermatogonia sebesar 2% Jumlah sel Leydig memberi pengaruh terhadap hambatan pembentukan spermatogonia sebesar 6% Pemberian genistein memberi pengaruh terhadap hambatan

pembentukan spermatogonia sebesar 99% Daftar Pustaka Fritz, M.A., Speroff, L. 2011. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Eighth Edition.

Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins. p. 199-242. Barbieri, R.L. 2014. Female Infertility. In: Strauss III, J.F. and Barbieri, R.L. editors. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunder, p.512-537 Anonim. 2013. Laporan Survei Kesehatan Dasar Tahun 2013. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. p 202-207 Uzumcu, M., Zama, A.M.,

Oruc, E., 2012. Epigenetic Mechanisms in the Actions of Endocrine-disrupting Chemicals: Gonadal Effects and Role in Female Reproduction. *Reprod Dom Anim*: 47 (Suppl. 4), 338–347. Sadler, T.W., 2014, Embriologi Kedokteran Langman, Edisi 12, Alih Bahasa: Ramadhani, D., Jakarta: EGC. Erb, C. 2006. Embryology and Teratology. In: Suckow, Weisbroth, Franklin. Editors. *The Laboratory Rat*. Second Edition. London: Elsevier Academic Press, p 818-842. Iannaccone, P.M., Jacob, H.J. 2009. Rats!.

Dis Model Mech., 2 (5-6): 206–210. Haider, S.Y. 2004. Cell Biology of Leydig Cells in the Testis. *Int Rev Cytol.*, 233:181-241 Huff, D.S. 2011. Testis. In: Ernst, L.M., Ruchelli, E.D., Huff, D.S. Editors. *Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology*. USA: Springer, p. 121-141 Clementi, C., Pangas, S.A., Matzuk, M.M. 2014. Growth Factor and Reproductin. In : Strauss III, J.F. and Barbieri, R.L. editors.

Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology : Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier Saunder, p.124-140. Weinbauer, G.F., Luetjens, C.M., Simoni, M., Nieschlag, E., 2010. Physiology of Testicular Function, In: Nieschlag, E., dkk. editors. *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction*. 3rd Edition. New York: Springer. p.11-54 Delbe, G., Levacher, C., Habert, R. 2006.

Estrogen Effects on Fetal and Neonatal Testicular Development. *Reproduction*, 132: 527-538 Craig, Z.R., Wang, W., Flaws, J. 2011. Endocrine-disrupting Chemicals in Ovarian Function: Effects on Steroidogenesis, Metabolism, and Nuclear Receptor Signaling. *Reproduction*, 142: 633-646. Chandrasekharan, S. dan Aglin, A., 2013, Pharmacokinetics of Dietary Isoflavones, *J Steroids Hormon Sci*, S12: 004. Adachi, T., Ono, Y., Koh K.B., Takashima, K.,

Tainaka, H., Matsuno, Y., Nakagawa, S., Todaka, E., Sakurai, K., Fukata, H., Iguchi, T., Komiyama, M., Mori, C. 2004. Long-term Alteration of Gene Expression Without Morphological Change in Testis After Neonatal Exposure to Genistein in Mice: Toxicogenomic Analysis Using cDNA Microarray. *Food and Chemical Toxicology*, 42 (3):

445–452 Kim, S.H., Park, M.J. 2012. Effects of Phytoestrogen on Sexual Development. Korean J.

Pediatr, 55 (8): 265-271 Balakrishnan, B., Thorstensen, E.B., Ponnampalam, A.P., Mitchel, M.D., 2010. Transplacental Transfer and Biotransformation of Genistein in Human Placenta. Placenta, 31: 506-511 Delbe, G., Levacher, C., Habert, R. 2006. Estrogen Effects on Fetal and Neonatal Testicular Development. Reproduction, 132: 527-538 Doerge, D. R., 2011.

Bioavailability of Soy Isoflavones Through Placental / Lactational Transfer and Soy Food. Toxicology and Applied Pharmacology, 254 : 145–147 Sharpe, R.M., McKinnell, C., Kivlin, C., Fisher, J.S., 2003. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood. Reproduction, 125 : 769–784. Napier, I.D., Simon, L., Perry, D., Cooke, P.S.,

Stocco, D.M., Sepehr, E., Doerge, D.R., Kemppainen, B.W., Morrison, E.E., Akingbemi, B.T., 2014. Testicular Development in Male Rats Is Sensitive to a Soy-Based Diet in the Neonatal Period. Biology of Reproduction, 90 (2) : 40, 1–12. Meena, R., Supriya, Ch., Reddy, K. P., Reddy, P.S., 2017.

Altered Spermatogenesis, Steroidogenesis and Suppressed Fertility in Adult Male Rats exposed to Genistein, a Non-Steroidal Phytoestrogen During Embryonic Development. Food and Chemical Toxicology, 99: 70-77, Suarsana, I N., Dharmawan, I N.S., Gorda, I W., Priosoeryanto, B.P., 2011. Tepung Tempe Kaya Isoflavon Meningkatkan Kadar Kalsium, Posfor dan Estrogen Plasma Tikus Betina Normal. Jurnal Veteriner, Vol. 12 (3): 229-234 Zin, S.R.M.,

Omar, S.Z., Khan. N.L.A., Musameh, N.I., Das, S., Kassim, N.M, 2013. Effects of the phytoestrogen genistein on the development of the reproductive system of Sprague Dawley rats. Clinics (Sao Paulo). 68 (2): 253-262. Brinkworth, M. H., Handelsman, D. J. 2010. Environmental Influences on Male Reproductive Health. In: Nieschlag, E., Behre, H.N., Nieschlag, S. editors.

Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction. 3rd Ed. NewYork: Springer. p. 366-383. Lehraiki, A., Chamailard, C., Krust, A., Habert, R., Levacher, C., 2011a. Genistein Impairs Early Testosterone Production in Fetal Mouse Testis Via Estrogen Receptor Alpha. Toxicology in Vitro. 25 (8): 1542-1547 Lehraiki, A., Messiaen, S., Berges, R., Canivenc-Lavier, M-C, Auger, J., Habert, R, Levacher, C., 2011b.

Antagonistic effects of gestational dietary exposure to low-dose vinclozolin and genistein on rat fetal germ cell development. Reproductive Toxicology; 31 : 424–430
Nurdiana, N., Mayangsari, E., Lestari, B., Setiawan, B., 2016. Hormonal Changes and Spermatogenesis of Male Rat Puppies Born by Mothers Consuming Soybean Extract.

Asian Pacific Journal of Reproduction, 5 (6): 506–509

INTERNET SOURCES:

<1% -

<https://pt.scribd.com/doc/251554849/Pengaruh-Jus-Buah-Jambu-Biji-Merah-Psidium-Guajava-l-Terhadap-Gambaran-Histopatologik-Testis-Mencit-Jantan-Mus-Musculus-Strain-Swiss-Yang-Dipaparkan-Swiss-Yang-Dipaparkan>

<1% - <https://docobook.com/bab-i-pendahuluan-a-latar-belakang-infertilitas.html>

<1% - <https://id.scribd.com/doc/52186303/RISKESDAS-2010>

<1% - <https://docobook.com/studi-deskriptif-gangguan-haid-pada-akseptor-kb.html>

<1% -

<http://www.biologi.unud.ac.id/ind/wp-content/uploads/2016/03/15.-Silabus-SAP-Kontrasepsi-Organogenesis-Hewan-2015-Intan.doc>

<1% -

<https://id.scribd.com/doc/296611309/Efektifitas-Kedelai-Pada-Tikus-Bunting-Dan-Menyusui-Terhadap-Pertumbuhan-Dan-Kinerja-Reproduksi>

<1% - <https://bppt-unggas-jatiwangi.blogspot.com/>

<1% - <https://sarungpreneur.com/cara-budidaya-ternak-jangkrik/>

<1% - <https://www.scribd.com/document/379686025/1-Buku-Panduan-IPDS>

1% - <https://www.sridianti.com/jenis-imunitas-pasif-aktif.html>

<1% - <http://juke.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/download/493/494>

<1% -

<http://fkh.unsyiah.ac.id/uploads/1/1b2daca937-panduan-penulisan-skripsi-2011.docx>

<1% -

https://repository.ipb.ac.id/bitstream/handle/123456789/47828/E11fmi_BAB%20II%20Tinjauan%20Pustaka.pdf?sequence=5&isAllowed=y

<1% -

<https://docplayer.info/68506540-Prosiding-seminar-nasional-biologi-2013-peran-biologi-dalam-meningkatkan-produktivitas-yang-menunjang-ketahanan-pangan.html>

<1% - http://www.academia.edu/28111885/Structural_Equation_Modeling_SEM_

<1% -

<https://www.nursingtermpapers.com/mcewen-m-wills-e-2014-theoretical-basis-for-nursing-4th-ed-philadelphia-pa-wolters-kluwer-lippincott-williams-wilkins/>

<1% - <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.5625/lar.2011.27.4.265>

1% - https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7643-8338-1_5
1% - <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/132/4/1320527.xml>
1% - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623810003564>
1% - <http://www.publish.csiro.au/rd/RD07134>
1% - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084469/>
<1% -
https://www.researchgate.net/publication/8147940_Neonatal_Estrogen_Exposure_of_Male_Rats_Alters_Reproductive_Functions_at_Adulthood
1% - <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1439-0272.1990.tb02056.x>
<1% - <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.96104s4741>
1% -
<https://www.sciencedirect.com/journal/asian-pacific-journal-of-reproduction/vol/5/issue/6>