

The Effect of Ethanol Administration on Spermatogenesis and the Degree of Histopathological Damage in the Testes of Wistar Rats (*Rattus norvegicus*)

Wayan Wariata^{1*} & Nyoman Bagus Aji Kresnapati²

¹Fakultas Peternakan, Universitas Mataram, Indonesia;

²Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Bumigora, Indonesia;

Article History

Received : May 22th, 2026

Revised : July 06th, 2026

Accepted : August 14th, 2026

*Corresponding Author:

Wayan Wariata, Fakultas
Peternakan Universitas
Mataram, Mataram, Indonesia;
Email:

wariatawayan@gmail.com

Abstract: Excessive ethanol consumption is associated with impaired male reproductive function through its detrimental effects on testicular structure and spermatogenesis. However, the mechanisms underlying ethanol-induced testicular damage, particularly those involving Leydig cells, Sertoli cells, and androgen receptor (AR) expression, remain incompletely understood. This study aimed to evaluate the effects of ethanol administration on spermatogenesis and testicular histopathological damage in Wistar rats by assessing Leydig cells, Sertoli cells, and AR expression. A post-test-only control group design was conducted using 32 male Wistar rats randomly assigned to one control group and three ethanol-treated groups receiving different doses of ethanol for 28 days. Testicular tissues were examined histologically to assess Leydig and Sertoli cells, while AR expression was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test, with statistical significance set at $p < 0.05$. Ethanol administration significantly reduced the numbers of Leydig and Sertoli cells in a dose-dependent manner ($p < 0.05$). Histopathological examination revealed progressive testicular damage characterized by germ cell degeneration, reduced cellular density, cytoplasmic vacuolization, and narrowing of the seminiferous tubule lumen. Although AR expression showed a decreasing trend, no significant differences were observed among the groups ($p > 0.05$). Ethanol exposure compromises testicular integrity by disrupting spermatogenesis through the depletion of Leydig and Sertoli cells and inducing histopathological alterations without significantly affecting AR expression. These findings provide insight into the mechanisms of ethanol-induced male reproductive toxicity and may support future strategies for preventing alcohol-related male infertility.

Keywords: Ethanol; Spermatogenesis; Leydig Cells; Sertoli Cells.

Pendahuluan

Paparan etanol yang berlebihan masih menjadi salah satu faktor yang dapat memengaruhi kesehatan reproduksi laki-laki. Konsumsi alkohol dalam jumlah tinggi dan berlangsung dalam waktu lama telah dikaitkan dengan perubahan kualitas semen, gangguan regulasi hormon reproduksi, serta penurunan potensi fertilitas. Bukti yang berasal dari penelitian pada manusia menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dapat berkaitan dengan

perubahan beberapa parameter reproduksi, termasuk volume semen dan kadar hormon reproduksi. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa sistem reproduksi jantan merupakan salah satu sistem biologis yang dapat mengalami konsekuensi akibat paparan etanol secara berulang. Meskipun demikian, respons reproduksi terhadap alkohol bersifat kompleks dan dapat dipengaruhi oleh jumlah serta pola paparannya, sehingga mekanisme yang mendasari perubahan tersebut masih memerlukan kajian lebih lanjut (Sansone et

al., 2018; Rehm et al., 2021).

Etanol yang masuk ke dalam tubuh mengalami serangkaian proses metabolisme yang menghasilkan senyawa antara, terutama asetaldehid, serta perubahan keseimbangan oksidasi-reduksi sel. Kondisi tersebut dapat meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS) ketika kapasitas sistem pertahanan antioksidan tidak lagi mampu mempertahankan keseimbangan redoks. Peningkatan ROS dapat memengaruhi membran sel, fungsi mitokondria, integritas DNA, dan kelangsungan hidup sel. Jaringan testis menjadi salah satu jaringan yang rentan terhadap gangguan oksidatif karena proses pembentukan dan pematangan sel germinal berlangsung secara aktif serta membutuhkan lingkungan seluler yang terkoordinasi. Oleh sebab itu, stres oksidatif dipandang sebagai salah satu mekanisme penting yang dapat menghubungkan paparan etanol dengan gangguan fungsi reproduksi jantan (Agarwal et al., 2021; Zhao et al., 2022).

Gangguan akibat etanol tidak hanya berkaitan dengan sel germinal, tetapi juga dapat melibatkan komponen somatik yang mempertahankan fungsi testis. Sel Leydig yang berada pada jaringan interstisial memiliki fungsi utama dalam produksi testosteron, sedangkan sel Sertoli berperan dalam menyediakan lingkungan pendukung bagi perkembangan sel germinal di dalam tubulus seminiferus. Kedua jenis sel tersebut memiliki hubungan fungsional yang erat dalam mempertahankan berlangsungnya spermatogenesis. Perubahan pada jumlah, struktur, atau fungsi salah satu komponen tersebut dapat mengganggu keseimbangan mikro lingkungan testis dan selanjutnya memengaruhi proses pembentukan spermatozoa. Kajian mengenai toksisitas reproduksi karena itu perlu mempertimbangkan kondisi sel Leydig dan Sertoli selain parameter sperma atau kadar hormon secara sistemik (O'Donnell et al., 2022).

Sel Leydig merupakan salah satu target penting dalam kajian pengaruh etanol terhadap sistem reproduksi karena sel tersebut merupakan sumber utama testosteron di dalam testis. Produksi testosteron diperlukan untuk mempertahankan kondisi intratestikular yang mendukung perkembangan sel germinal. Paparan alkohol dalam jangka panjang telah

dilaporkan berkaitan dengan perubahan fungsi steroidogenik dan jumlah sel Leydig, yang pada akhirnya dapat memengaruhi lingkungan hormonal testis. Selain perubahan pada produksi testosteron, metabolisme alkohol juga dapat memengaruhi regulasi sumbu hipotalamus–hipofisis–gonad serta proses metabolisme androgen. Dengan demikian, perubahan pada sel Leydig dapat menjadi salah satu indikator penting untuk mengevaluasi dampak biologis paparan etanol terhadap fungsi reproduksi jantan.

Di sisi lain, sel Sertoli memiliki fungsi yang sangat penting dalam mendukung keberlangsungan spermatogenesis. Sel tersebut menyediakan dukungan struktural dan metabolik bagi sel germinal serta berperan dalam mempertahankan lingkungan mikro yang diperlukan selama proses diferensiasi sel. Sel Sertoli juga berhubungan dengan pembentukan dan pemeliharaan blood-testis barrier yang berfungsi menjaga kondisi khusus di dalam tubulus seminiferus. Gangguan terhadap fungsi sel Sertoli dapat menyebabkan perubahan perkembangan sel germinal dan mengganggu proses spermatogenesis. Beberapa kajian mengenai toksisitas reproduksi menunjukkan bahwa paparan faktor lingkungan tertentu dapat memengaruhi sel Sertoli dan sel Leydig secara bersamaan, sehingga kedua komponen tersebut relevan digunakan sebagai indikator perubahan fungsi testis (Virtanen et al., 2023).

Selain keberadaan sel Leydig dan Sertoli, keberhasilan respons jaringan terhadap testosteron juga dipengaruhi oleh mekanisme androgenik pada tingkat sel. Reseptor androgen atau androgen receptor (AR) merupakan mediator penting yang memungkinkan testosteron dan androgen lainnya menghasilkan respons biologis pada jaringan target. Pada testis, aktivitas AR terutama berkaitan dengan fungsi sel somatik dan regulasi proses yang mendukung spermatogenesis. Sinyal androgen melalui AR pada sel Sertoli berperan dalam mempertahankan berbagai proses yang diperlukan untuk perkembangan normal sel germinal. Dengan demikian, perubahan pada sistem AR dapat memiliki konsekuensi terhadap fungsi reproduksi meskipun perubahan kadar testosteron tidak selalu menunjukkan pola yang sama (Li & Yang, 2022).

Hubungan antara testosteron dan AR juga

menunjukkan bahwa penilaian fungsi androgenik tidak cukup hanya dilakukan berdasarkan jumlah hormon yang tersedia. Testosteron perlu berinteraksi dengan reseptornya agar sinyal hormonal dapat diteruskan ke dalam sel dan menghasilkan respons biologis. Oleh karena itu, perubahan jumlah atau aktivitas reseptor androgen dapat memberikan informasi tambahan mengenai kemampuan jaringan dalam merespons androgen. Dalam konteks paparan etanol, kondisi ini menjadi penting karena alkohol dapat memengaruhi beberapa tingkat regulasi reproduksi sekaligus, mulai dari metabolisme androgen, fungsi sel Leydig, fungsi sel Sertoli, hingga mekanisme respons terhadap sinyal hormonal. Kajian terhadap AR bersama dengan sel Leydig dan Sertoli dapat membantu memberikan gambaran yang lebih menyeluruh mengenai respons testis terhadap paparan etanol.

Kerusakan yang terjadi pada tingkat seluler selanjutnya dapat tercermin dalam perubahan struktur jaringan testis. Tubulus seminiferus merupakan tempat utama berlangsungnya spermatogenesis sehingga perubahan pada susunan sel di dalam tubulus dapat digunakan sebagai gambaran adanya gangguan proses tersebut. Paparan bahan toksik dapat menyebabkan perubahan kepadatan sel, degenerasi komponen jaringan, perubahan bentuk sel, maupun perubahan karakteristik lumen tubulus. Pemeriksaan histopatologi memiliki keunggulan karena memungkinkan pengamatan secara langsung terhadap perubahan morfologi jaringan setelah paparan suatu bahan. Oleh karena itu, pemeriksaan histopatologi dapat digunakan sebagai pendekatan komplementer untuk menghubungkan perubahan jumlah sel dengan konsekuensi struktural pada jaringan testis.

Penggunaan beberapa indikator dalam satu penelitian menjadi semakin penting karena gangguan reproduksi akibat etanol kemungkinan tidak disebabkan oleh satu mekanisme tunggal. Penurunan jumlah sel Leydig dapat mengindikasikan gangguan pada komponen penghasil androgen, sedangkan perubahan sel Sertoli dapat menunjukkan gangguan terhadap lingkungan pendukung spermatogenesis. Pada saat yang sama, perubahan pada AR dapat memberikan

informasi mengenai respons jaringan terhadap androgen, sementara perubahan histopatologi menunjukkan konsekuensi struktural yang terjadi pada jaringan. Keempat aspek tersebut berada pada tingkat biologis yang berbeda tetapi saling berhubungan.

Pendekatan multidimensional dengan demikian dapat memberikan informasi yang lebih lengkap dibandingkan pengukuran satu parameter saja. Respons terhadap paparan etanol juga dapat berbeda bergantung pada tingkat dosis. Paparan dengan dosis rendah mungkin masih dapat dikompensasi oleh mekanisme pertahanan dan adaptasi jaringan, sedangkan peningkatan dosis dapat menghasilkan perubahan yang semakin nyata pada struktur dan fungsi sel. Pola tersebut menjadi penting dalam penelitian eksperimental karena memungkinkan identifikasi kecenderungan respons biologis terhadap peningkatan paparan. Kajian meta-analisis pada manusia juga menunjukkan bahwa pengaruh alkohol terhadap fungsi reproduksi dapat berbeda menurut tingkat konsumsi, dengan dampak yang lebih jelas pada kelompok dengan konsumsi lebih tinggi. Temuan tersebut memperkuat pentingnya pendekatan berbasis dosis dalam penelitian eksperimental untuk memahami hubungan antara intensitas paparan dan perubahan reproduksi (Nguyen-Thanh et al., 2023).

Sejumlah penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa konsumsi alkohol dapat berhubungan dengan perubahan fungsi reproduksi melalui berbagai jalur, termasuk stres oksidatif, perubahan regulasi hormonal, gangguan fungsi sel somatik testis, dan perubahan kualitas sperma. Namun, hasil penelitian mengenai parameter reproduksi tertentu tidak selalu menunjukkan pola yang seragam. Perbedaan tersebut dapat terjadi karena variasi dosis, lama paparan, karakteristik hewan uji, metode pengukuran, maupun parameter biologis yang digunakan. Beberapa penelitian lebih banyak menitikberatkan pada kualitas sperma dan kadar hormon, sementara penelitian lainnya mengevaluasi perubahan histologis jaringan. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa masih diperlukan pendekatan yang menghubungkan perubahan seluler dengan respons androgenik dan gambaran struktur jaringan dalam satu model eksperimental

Berdasarkan telaah tersebut, masih terdapat keterbatasan informasi mengenai respons sel Leydig, sel Sertoli, dan reseptor androgen secara bersamaan terhadap pemberian etanol pada beberapa tingkat dosis. Pengamatan terhadap ketiga parameter tersebut dapat memberikan informasi mengenai apakah paparan etanol terutama memengaruhi komponen penghasil androgen, komponen pendukung spermatogenesis, atau kemampuan jaringan dalam merespons sinyal androgen. Informasi tersebut menjadi penting karena perubahan pada masing-masing komponen tidak selalu terjadi dalam intensitas yang sama. Dengan membandingkan beberapa tingkat paparan, pola perubahan pada masing-masing parameter dapat diamati secara lebih jelas dan selanjutnya dikaitkan dengan perubahan morfologi jaringan testis.

Dengan demikian, penelitian mengenai pengaruh etanol terhadap komponen seluler testis memiliki relevansi tidak hanya untuk menggambarkan adanya kerusakan jaringan, tetapi juga untuk memahami mekanisme biologis yang mungkin mendasari gangguan reproduksi. Pendekatan yang mengintegrasikan pengamatan sel Leydig, sel Sertoli, reseptor androgen, dan kondisi histopatologi memungkinkan interpretasi hasil dilakukan dari perspektif struktural maupun fungsional. Informasi tersebut diharapkan dapat memperkaya pemahaman mengenai respons testis terhadap paparan etanol serta memberikan dasar bagi penelitian selanjutnya mengenai mekanisme toksisitas reproduksi akibat alkohol.

Berdasarkan celah penelitian tersebut, penelitian ini bertujuan menganalisis pengaruh pemberian etanol terhadap jumlah sel Leydig, sel Sertoli, dan reseptor androgen pada testis tikus Wistar (*Rattus norvegicus*). Novelty penelitian ini terletak pada analisis terpadu terhadap tiga indikator utama fungsi reproduksi, yaitu sel Leydig, sel Sertoli, dan reseptor androgen, pada berbagai tingkat dosis etanol dalam satu rancangan penelitian. Pendekatan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai mekanisme kerusakan testis akibat paparan etanol serta memperkuat dasar ilmiah dalam pengembangan strategi pencegahan gangguan reproduksi jantan.

Bahan dan Metode

Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Peternakan Universitas Mataram pada Bulan Desember 2023.

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium dengan menggunakan rancangan *Post-test Only Control Group Design*. Sebanyak 32 ekor tikus wistar jantan dibagi secara acak ke dalam empat kelompok perlakuan, dengan masing-masing kelompok terdiri atas 8 ekor tikus. Perlakuan yang diberikan adalah sebagai berikut:

P0 (Kontrol) : tikus diberikan aquades secara peroral selama 28 hari.

P1 : tikus diberikan etanol murni dosis 1 ml/kg berat badan/hari secara peroral selama 28 hari.

P2 : tikus diberikan etanol murni dosis 2 ml/kg berat badan/hari secara peroral selama 28 hari.

P3 : tikus diberikan etanol murni dosis 3 ml/kg berat badan/hari secara peroral selama 28 hari.

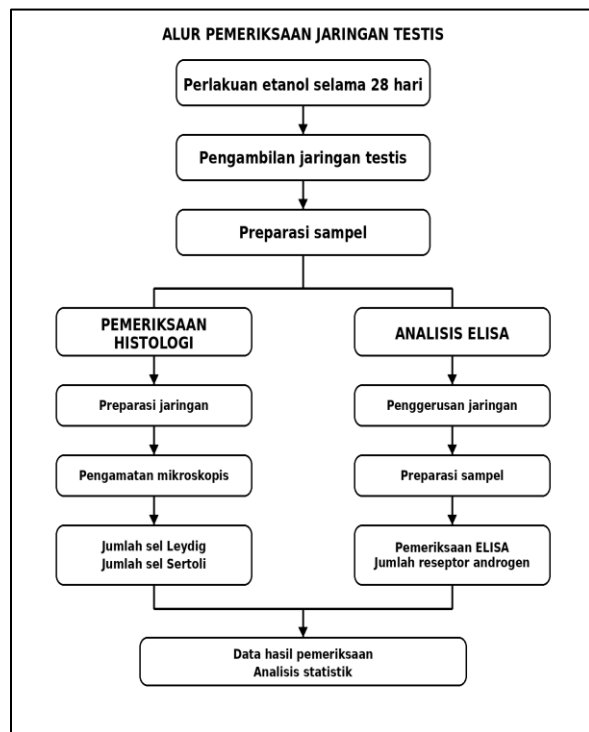
Prosedur Penelitian

Setelah masa perlakuan selama 28 hari selesai, seluruh tikus dikorbankan untuk pengambilan organ testis. Jaringan testis selanjutnya dipersiapkan untuk pemeriksaan histologi dan analisis reseptor androgen menggunakan metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Pemeriksaan histologi dilakukan untuk mengamati jumlah sel Leydig dan sel Sertoli, sedangkan analisis ELISA digunakan untuk menentukan jumlah reseptor androgen pada jaringan testis. Tahapan pemeriksaan secara ringkas disajikan pada Tabel 1. Tahapan tersebut dapat digambarkan pada gambar 1.

Tabel 1. Tahapan Pemeriksaan Jaringan Testis

Tahap	Sampel	Pemeriksaan	Parameter
1	Tikus setelah 28 hari perlakuan	Pengambilan organ	Jaringan testis
2	Jaringan testis	Preparasi histologi	Preparat jaringan

Tahap	Sampel	Pemeriksaan	Parameter
3	Preparat histologi	Pengamatan mikroskopis	Sel Leydig dan Sel Sertoli
4	Jaringan testis	Preparasi dan ELISA	Reseptor androgen
5	Data hasil pemeriksaan	Analisis statistik	Perbedaan antar kelompok



Gambar 1. Alur Penelitian

Variabel Penelitian

Variabel yang diamati dalam penelitian ini meliputi:

- Jumlah sel Leydig testis tikus wistar.
- Jumlah sel Sertoli testis tikus wistar.
- Jumlah reseptor androgen testis tikus wistar.

Analisis Data

Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan dianalisis secara statistik. Uji normalitas dilakukan menggunakan uji Shapiro-Wilk, sedangkan uji homogenitas menggunakan Levene's test. Data yang berdistribusi normal dianalisis menggunakan Analysis of Variance (ANOVA), sedangkan data yang tidak berdistribusi normal dianalisis menggunakan uji Kruskal-Wallis. Apabila terdapat perbedaan nyata antarperlakuan, maka dilanjutkan dengan uji lanjutan (post hoc test) untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan.

Hasil dan Pembahasan

Pengaruh Pemberian Etanol terhadap Sel Leydig, Sel Sertoli, dan Reseptor Androgen Testis Tikus Wistar

Hasil analisis statistik terhadap jumlah sel Leydig, sel Sertoli, dan reseptor androgen testis tikus wistar setelah pemberian etanol selama 28 hari menunjukkan adanya perbedaan respons pada masing-masing parameter penelitian. Data lengkap hasil uji Anova dan Kruskal-Wallis disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Statistik Sel Leydig, Sel Sertoli, dan Reseptor Androgen pada Testis Tikus Wistar Pasca Etanol 28 Hari

Parameter	Perlakuan				Nilai Z	P
	P0 (K)	P1	P2	P3		
Sel Leydig (Jumlah sel)	19,45±1,37	18,05±1,26	13,63±1,12	11,85±0,45	77,0	0,001**
Sel Sertoli (Jumlah sel)	20,80±0,63	20,15±0,64	18,45±1,19	16,15±0,56	2,7	0,050**
Reseptor Androgen (ng/g berat testis)	54,50±24,74	53,23±13,37	38,36±19,45	35,36±19,37	5,1	0,160*

Hasil penelitian, rerata jumlah sel Leydig pada kelompok kontrol (P0) sebesar 19,45±1,37 sel, sedangkan pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing sebesar 18,05±1,26 sel;

13,63±1,12 sel; dan 11,85±0,45 sel. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pemberian etanol memberikan pengaruh yang nyata terhadap penurunan jumlah sel Leydig ($p < 0,05$).

Penurunan jumlah sel Leydig semakin jelas seiring meningkatnya dosis etanol yang diberikan.

Sel Leydig merupakan sel interstisial testis yang berfungsi menghasilkan hormon testosteron. Penurunan jumlah sel Leydig menunjukkan adanya gangguan pada fungsi reproduksi jantan akibat paparan etanol. Kondisi ini diduga berkaitan dengan meningkatnya stres oksidatif akibat metabolisme etanol yang menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). ROS dapat merusak membran sel, protein, dan organel sel sehingga menyebabkan degenerasi hingga kematian sel. Temuan ini sejalan dengan penelitian Maneesh et al. (2005) yang menyatakan bahwa pemberian etanol mampu meningkatkan peroksidasi lipid dan menurunkan kapasitas antioksidan testis sehingga memicu apoptosis sel germinal.

Parameter jumlah sel Sertoli, rerata kelompok kontrol (P0) sebesar $20,80 \pm 0,63$ sel, sedangkan pada kelompok P1, P2, dan P3 berturut-turut sebesar $20,15 \pm 0,64$ sel; $18,45 \pm 1,19$ sel; dan $16,15 \pm 0,56$ sel. Analisis statistik menunjukkan adanya penurunan jumlah sel Sertoli yang signifikan pada kelompok perlakuan dosis sedang dan tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Sel Sertoli memiliki fungsi penting dalam mendukung proses spermatogenesis melalui penyediaan nutrisi, perlindungan, dan regulasi perkembangan sel germinal. Penurunan jumlah sel Sertoli mengindikasikan terganggunya proses pembentukan spermatozoa. Semakin tinggi dosis etanol yang diberikan, semakin besar tingkat kerusakan yang terjadi pada sel Sertoli. Hal ini menunjukkan bahwa etanol bersifat toksik terhadap jaringan testis, terutama melalui mekanisme stres oksidatif dan hipoksia seluler.

Berbeda dengan jumlah sel Leydig dan Sertoli, rerata jumlah reseptor androgen testis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol memiliki rerata reseptor androgen sebesar $54,55 \pm 24,74$ ng/g jaringan testis, sedangkan kelompok P1, P2, dan P3 berturut-turut sebesar $53,23 \pm 13,37$ ng/g; $38,36 \pm 19,45$ ng/g; dan $35,36 \pm 19,37$ ng/g. Secara statistik, penurunan tersebut tidak berbeda nyata ($p > 0,05$).

Meskipun secara statistik tidak signifikan, terdapat kecenderungan penurunan jumlah reseptor androgen seiring meningkatnya dosis

etanol. Hal ini diduga karena kerusakan yang terjadi masih terbatas pada membran dan sitoplasma sel, sedangkan inti sel yang mengandung reseptor androgen belum mengalami kerusakan berat. Dengan demikian, jumlah reseptor androgen relatif masih dapat dipertahankan meskipun telah terjadi penurunan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli.

Mekanisme kerusakan akibat etanol diduga berkaitan dengan metabolisme etanol melalui enzim alcohol dehydrogenase (ADH) dan cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) yang menghasilkan asetaldehid dan ROS. Senyawa-senyawa tersebut dapat memicu terbentuknya adduct protein dan peroksidasi lipid membran sel sehingga menyebabkan kerusakan jaringan testis. Selain itu, peningkatan rasio NADH/NAD⁺ akibat metabolisme etanol juga berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif dan hipoksia seluler. Kondisi ini menyebabkan degenerasi sel Leydig dan sel Sertoli yang akhirnya mengganggu spermatogenesis. Penjelasan tersebut sesuai dengan pendapat Avalos dan Molina (2010) serta Zakhari (2010) mengenai dampak toksik etanol terhadap sel tubuh.

Gambaran Histopatologi Testis Tikus Wistar

Hasil analisis statistik terhadap jumlah sel Leydig, sel Sertoli, dan reseptor androgen testis tikus wistar setelah pemberian etanol selama 28 hari menunjukkan adanya perbedaan respons pada masing-masing parameter penelitian. Data lengkap hasil uji Anova dan Kruskal-Wallis disajikan pada Tabel 1.

Berdasarkan hasil penelitian, rerata jumlah sel Leydig pada kelompok kontrol (P0) sebesar $19,45 \pm 1,37$ sel, sedangkan pada kelompok perlakuan P1, P2, dan P3 masing-masing sebesar $18,05 \pm 1,26$ sel; $13,63 \pm 1,12$ sel; dan $11,85 \pm 0,45$ sel. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pemberian etanol memberikan pengaruh yang nyata terhadap penurunan jumlah sel Leydig ($p < 0,05$). Penurunan jumlah sel Leydig semakin jelas seiring meningkatnya dosis etanol yang diberikan.

Sel Leydig merupakan sel interstisial testis yang berfungsi menghasilkan hormon testosteron. Penurunan jumlah sel Leydig menunjukkan adanya gangguan pada fungsi reproduksi jantan akibat paparan etanol. Kondisi ini diduga berkaitan dengan meningkatnya stres oksidatif akibat metabolisme etanol yang

menghasilkan Reactive Oxygen Species (ROS). ROS dapat merusak membran sel, protein, dan organel sel sehingga menyebabkan degenerasi hingga kematian sel. Temuan ini sejalan dengan penelitian Maneesh et al. (2005) yang menyatakan bahwa pemberian etanol mampu meningkatkan peroksidasi lipid dan menurunkan kapasitas antioksidan testis sehingga memicu apoptosis sel germinal.

Parameter jumlah sel Sertoli, rerata kelompok kontrol (P0) sebesar $20,80 \pm 0,63$ sel, sedangkan pada kelompok P1, P2, dan P3 berturut-turut sebesar $20,15 \pm 0,64$ sel; $18,45 \pm 1,19$ sel; dan $16,15 \pm 0,56$ sel. Analisis statistik menunjukkan adanya penurunan jumlah sel Sertoli yang signifikan pada kelompok perlakuan dosis sedang dan tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p < 0,05$).

Sel Sertoli memiliki fungsi penting dalam mendukung proses spermatogenesis melalui penyediaan nutrisi, perlindungan, dan regulasi perkembangan sel germinal. Penurunan jumlah sel Sertoli mengindikasikan terganggunya proses pembentukan spermatozoa. Semakin tinggi dosis etanol yang diberikan, semakin besar tingkat kerusakan yang terjadi pada sel Sertoli. Hal ini menunjukkan bahwa etanol bersifat toksik terhadap jaringan testis, terutama melalui mekanisme stres oksidatif dan hipoksia seluler.

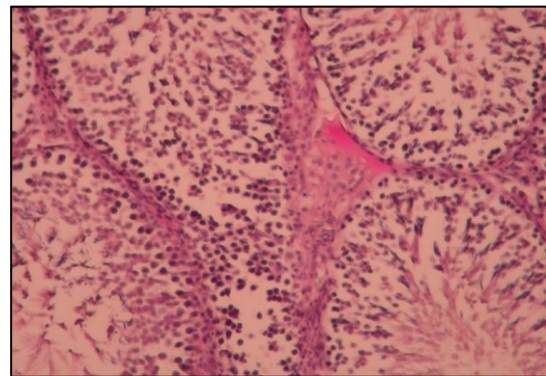
Berbeda dengan jumlah sel Leydig dan Sertoli, rerata jumlah reseptor androgen testis tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antar kelompok perlakuan. Kelompok kontrol memiliki rerata reseptor androgen sebesar $54,50 \pm 24,74$ ng/g jaringan testis, sedangkan kelompok P1, P2, dan P3 berturut-turut sebesar $53,23 \pm 13,37$ ng/g; $38,36 \pm 19,45$ ng/g; dan $35,36 \pm 19,37$ ng/g. Secara statistik, penurunan tersebut tidak berbeda nyata ($p > 0,05$).

Meskipun secara statistik tidak signifikan, terdapat kecenderungan penurunan jumlah reseptor androgen seiring meningkatnya dosis etanol. Hal ini diduga karena kerusakan yang terjadi masih terbatas pada membran dan sitoplasma sel, sedangkan inti sel yang mengandung reseptor androgen belum mengalami kerusakan berat. Dengan demikian, jumlah reseptor androgen relatif masih dapat dipertahankan meskipun telah terjadi penurunan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli.

Mekanisme kerusakan akibat etanol

diduga berkaitan dengan metabolisme etanol melalui enzim alkohol dehidrogenase (ADH) dan cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) yang menghasilkan asetaldehid dan ROS. Senyawa-senyawa tersebut dapat memicu terbentuknya adduct protein dan peroksidasi lipid membran sel sehingga menyebabkan kerusakan jaringan testis. Selain itu, peningkatan rasio NADH/NAD⁺ akibat metabolisme etanol juga berkontribusi terhadap terjadinya stres oksidatif dan hipoksia seluler. Kondisi ini menyebabkan degenerasi sel Leydig dan sel Sertoli yang akhirnya mengganggu spermatogenesis. Penjelasan tersebut sesuai dengan pendapat Avalos dan Molina (2010) serta Zakhari (2010) mengenai dampak toksik etanol terhadap sel tubuh.

Gambar 2 kelompok kontrol (P0), struktur histologis testis umumnya masih dalam batas normal, tubulus seminiferous tampak bulat atau oval dengan susunan sel spermatogenic yang teratur dari membrane basal hingga lumen. Epitel germinal terlihat utuh dan padat, serta lumen tubulus penuh berisi spermatozoa. Dan tidak tampak vakuolisasi sitoplasma yang jelas dan penyempitan lumen tubulus seminiferous.



Gambar 2. Histopatologi testis tikus wistar kelompok kontrol P0

Berdasarkan Gambar 3, kelompok tikus yang memperoleh perlakuan etanol menunjukkan perubahan struktur histologis testis dibandingkan dengan kelompok kontrol. Perubahan yang diamati meliputi berkurangnya kepadatan sel germinal, susunan sel yang kurang teratur, serta adanya indikasi degenerasi sel. Epitel tubulus tampak mengalami penipisan pada beberapa bagian dan ditemukan vakuolisasi pada sitoplasma. Lumen tubulus juga menunjukkan perubahan berupa penyempitan dan berkurangnya spermatozoa yang terdapat di

dalamnya. Perubahan tersebut menunjukkan adanya respons jaringan testis terhadap paparan etanol yang dapat memengaruhi organisasi normal tubulus seminiferus.

Perubahan struktur histologis tersebut menunjukkan bahwa paparan etanol dapat memengaruhi kondisi mikro lingkungan jaringan testis. Berkurangnya kerapatan sel germinal dan ketidakteraturan susunan sel pada tubulus seminiferus dapat menggambarkan terganggunya proses perkembangan sel germinal selama spermatogenesis. Proses spermatogenesis berlangsung melalui tahapan perkembangan yang teratur di dalam tubulus seminiferus sehingga perubahan pada susunan dan kepadatan sel dapat menjadi gambaran adanya gangguan pada kondisi jaringan. Vakuolisasi sitoplasma yang ditemukan pada beberapa bagian jaringan juga dapat menunjukkan adanya perubahan kondisi sel sebagai respons terhadap paparan etanol. Dengan demikian, perubahan morfologi yang diamati memberikan gambaran bahwa etanol dapat memengaruhi organisasi jaringan testis selain perubahan pada parameter seluler yang diamati dalam penelitian ini.

Salah satu mekanisme yang dapat berperan dalam terjadinya perubahan tersebut adalah peningkatan tekanan oksidatif akibat metabolisme etanol. Metabolisme etanol menghasilkan asetaldehid dan dapat meningkatkan pembentukan reactive oxygen species (ROS). Apabila pembentukan ROS melebihi kapasitas sistem pertahanan antioksidan, keseimbangan oksidatif sel dapat terganggu dan menyebabkan perubahan pada membran maupun komponen intraseluler. Jaringan testis relatif rentan terhadap gangguan oksidatif karena proses spermatogenesis berlangsung secara aktif dan melibatkan berbagai aktivitas metabolik. Oleh karena itu, adanya perubahan kepadatan sel, ketidakteraturan susunan jaringan, dan vakuolisasi pada kelompok perlakuan dapat dipertimbangkan sebagai gambaran morfologis yang konsisten dengan adanya tekanan seluler akibat paparan etanol. Namun, mekanisme tersebut tidak dapat dipastikan hanya berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan memerlukan pemeriksaan molekuler atau biokimia untuk membuktikannya.

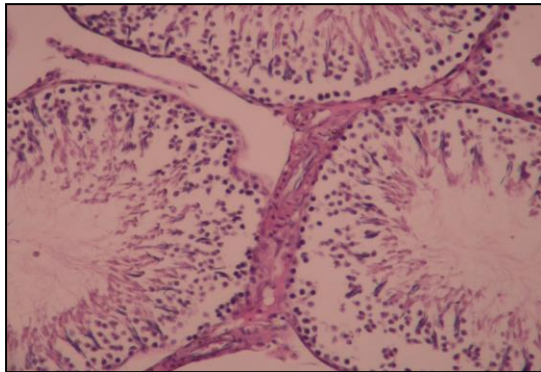
Perubahan histologis pada tubulus seminiferus juga dapat dikaitkan dengan fungsi sel Sertoli sebagai salah satu komponen penting

dalam mempertahankan lingkungan mikro testis. Sel Sertoli memberikan dukungan struktural dan metabolik bagi perkembangan sel germinal selama proses spermatogenesis. Gangguan terhadap kondisi jaringan yang mendukung fungsi sel tersebut berpotensi memengaruhi susunan dan kepadatan sel germinal di dalam tubulus. Dalam penelitian ini, perubahan histologis pada kelompok perlakuan dapat dipertimbangkan bersama dengan perubahan jumlah sel Sertoli yang diperoleh dari pemeriksaan mikroskopis. Keterkaitan kedua temuan tersebut memberikan gambaran bahwa paparan etanol berpotensi memengaruhi komponen pendukung spermatogenesis sekaligus organisasi jaringan testis.

Selain perubahan pada sel germinal dan komponen pendukungnya, penyempitan lumen tubulus serta berkurangnya spermatozoa yang terlihat pada kelompok perlakuan dapat menunjukkan adanya perubahan pada proses pembentukan dan pelepasan spermatozoa. Secara normal, perkembangan sel germinal berlangsung secara bertahap menuju lumen tubulus seminiferus sebelum spermatozoa dilepaskan. Perubahan susunan epitel dan kepadatan sel dapat mengganggu lingkungan yang diperlukan untuk berlangsungnya tahapan tersebut. Temuan histopatologi ini juga dapat dipertimbangkan bersama dengan perubahan jumlah sel Leydig yang diamati dalam penelitian. Sel Leydig berperan dalam produksi androgen yang diperlukan untuk mempertahankan lingkungan hormonal intratestikular, sehingga perubahan pada komponen tersebut berpotensi berkaitan dengan perubahan fungsi jaringan reproduksi.

Secara keseluruhan, gambaran histopatologi pada kelompok perlakuan menunjukkan adanya perubahan morfologis testis setelah pemberian etanol, terutama berupa perubahan kepadatan dan susunan sel germinal, vakuolisasi, perubahan epitel tubulus, penyempitan lumen, serta berkurangnya spermatozoa. Temuan tersebut memperkuat hasil pengamatan terhadap parameter seluler yang menunjukkan adanya perubahan pada sel Leydig dan sel Sertoli. Dengan demikian, pemeriksaan histopatologi memberikan informasi tambahan mengenai konsekuensi struktural paparan etanol pada jaringan testis. Meskipun demikian, hubungan sebab-akibat antara perubahan morfologi dan mekanisme molekuler tertentu

masih perlu dikonfirmasi melalui pemeriksaan tambahan, seperti penanda stres oksidatif, apoptosis, atau analisis molekuler terkait fungsi androgenik.



Gambar 3. Histopatologi testis tikus wistar kelompok perlakuan (perbesaran 100 X).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa pemberian etanol secara oral selama 28 hari pada tikus wistar jantan berpengaruh terhadap proses spermatogenesis, yang ditandai dengan penurunan jumlah sel Leydig dan sel Sertoli seiring dengan meningkatnya dosis etanol yang diberikan. Penurunan tersebut menunjukkan adanya kerusakan pada jaringan testis akibat stres oksidatif yang dipicu oleh metabolisme etanol. Namun demikian, pemberian etanol tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap jumlah reseptor androgen testis. Dengan demikian, konsumsi etanol dalam dosis tinggi berpotensi mengganggu fungsi reproduksi jantan melalui kerusakan sel-sel penyusun testis, khususnya sel Leydig dan sel Sertoli.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kepada Fakultas Peternakan Universitas Mataram atas kontribusi pendanaan.

Referensi

Avalos, S.M., and Molina, A.S. (2010). Cellular and Mitochondrial Effects of Alcohol Consumption. *International Journal of Environmental Research and Publik Health*. Available from:

www.mdpi.com/journal/ijerph. Diakses 28 Oktober 2011.

- Bakta, I.M. (2004). *Metodologi Penelitian, Bahan Ajar*. Denpasar: Univertsitas Udayana.
- Brinkmann, A.O. (2009). *Androgen Physiology: Receptor and Metabolic Disorder*. Netherlands: Endocrinology and Reproduction, Department of Reproduction and Development.
- Cohem-Kerem, R. and Koren. (2003). Antioxidant and Fetal Protection Against Ethanol Teratogenecity. I. A Review of Experimental Data and Implications to Humans. *Neurotoxicology and Teratology* 25:1-9. [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(02\)00324-0](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(02)00324-0)
- Despopoulos, A., Silbernagl, S. 2003. *Colour Atlas of Physiology*. 5th edition. Stuttgart-New York: Thieme.
- Fawcett, D.W., and Jensh, D.D. (2002). *Bloom & Fawcett Concise Histology*. Second ed. New York: Oxford University Press Inc.p.269-282.
- Fityatun, U., Alam, G., Aliyah, Yusrini, Y.D., Rahma, L. dan Lallo, S. (2021). Pengaruh pemberian kombinasi ekstrak etanol rimpang temu putih, rimpang bangle dan daun pare terhadap kadar ALT, AST dan profil hematologi tikus putih. *MMF*: 25(2): 69-72. <https://repository.unhas.ac.id/id/eprint/2242/>
- Ganong, W.F. (2002). *Fisiologi Kedokteran*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.p. 417-425.
- Hawari, D. (2003). *Penyalahgunaan dan Ketergantungan Narkotika, Alkohol dan Zat adiktif*. Jakarta: FKUI.
- Jameson, J.L. (2006). *Harrison's Endocrinology*. New York USA: The Mc Graw Hill Companies.
- Kajander, O.A., Kupari, M., Laippala, P., Savolanien, V. Pajarinen, J., Pandila, A., and Karhunen, P.J. (2007). Dose Dependent but Non Linear Effects of Alcohol on the Left and Right Ventricle. *Heart.bmj.Com*.
- Kusumawati, D. (2004). *Bersahabat dengan Hewan Coba*. Yogyakarta : Gajah Mada University Press.
- Madiyono, B., Moeslichan, S., Sastroasmoro, S.,

-
- Budiman, I dan Purwanto, S.H. (2002). *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi 2. Jakarta: CV. Agung Seto.p.259-287.
- Maneesh, M., Jayalekshmi, H., Dutta, S., Chakrabarti, A., and Vasudevan, D.M. (2005). Role of Oxidative Stress in Ethanol Induced Germ Cell Apoptosis – An Experimental Study in Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 20 (2) 62-67.
<https://link.springer.com/article/10.1007/bf02867402>
- Maria, N.D. (2023). Pengaruh pemberian ekstrak etanol herba *Mimosa pudica* L. terhadap indeks organ limpa dan gambaran histologis limpa tikus wistar jantan. *Journal of Basic Medical Veterinary* vol, 12 No. 1, 23-32.
- Mukono, H.J. (2005). *Toksikologi Lingkungan*. Surabaya: Penerbit Airlangga University Press.
- Oliva, S.U., Messias, A.G, Silva., D.A., Pereira, O.C., Gerardin, D.C., and Kempinas, W.G. (2006). Impairment of Adult Male Reproductive function in Rats Exposed to Ethanol Since Puberty. *Reprod Toxicol* 22(4).599-605.
- Pangkahila, W. (2007). *Male Reproduction, Bahan Ajar*. Denpasar: Universitas Udayana.
- Rehm, A, Likas J, Swartz K. (2023). Alcohol in The Body. *bmj.com*. BMJ vol. 330.
- Sansone, R.J, Bucks W, Joy S. (2018). *The Testis in Endocrinology and Metabolism*. Third Edition International Edition.
- Solomon, E.P. (2009). *Introduction to Human Anatomy and Physiology*. Third ed. Saunders an Imprint of Elsevier Inc.p.280-283.
- Sugiyono, (2000). *Statistik Untuk Penelitian*. Cetakan ke-3. Bandung: CV. Alfabeta p.212-218.
- WHO, (2011). *List of Countries by Alcohol Consumption*. New York.