

BAB 2

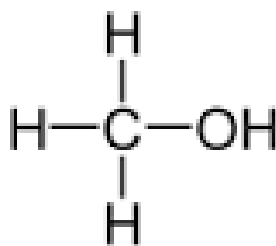
TINJAUAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Metanol

2.1.1.1 Pengertian

Metanol atau metyl alkohol diperoleh dari distalasi destruktif kayu, merupakan alkohol yang paling sederhana dengan rumus kimia CH_3OH . Metanol memiliki titik didih $64,5^\circ \text{C}$, bersifat ringan, mudah menguap, tidak bewarna dan mudah terbakar. Dalam bidang industri metanol digunakan sebagai bahan tambahan pada bensin, bahan pemanas ruangan, pelarut industri pada larutan mesin fotokopi, serta bahan makanan untuk bakteri yang memproduksi protein.^{11,12}



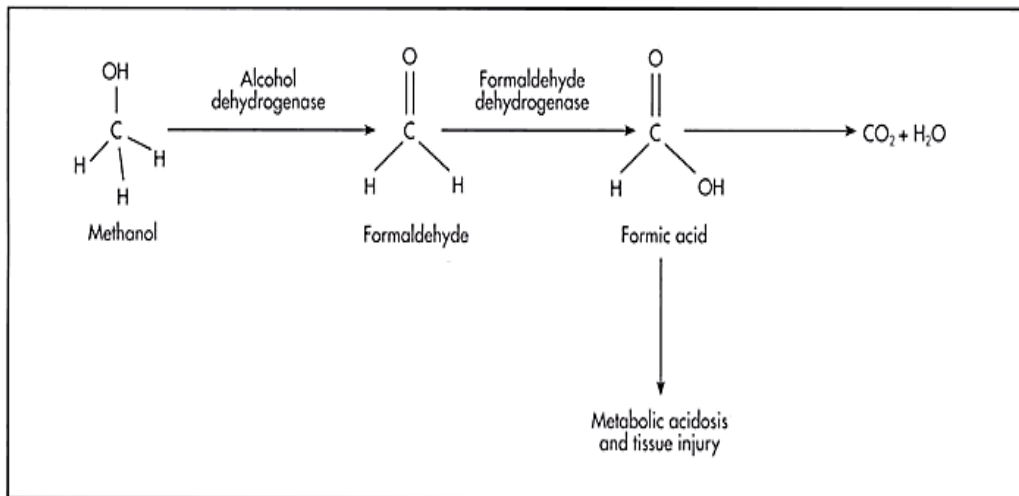
Gambar 1.Stuktur kimia metanol¹³

2.1.1.2 Farmakokinetik metanol

Metanol dapat diabsorpsi kedalam tubuh melalui saluran pencernaan, kulit dan paru-paru lalu didistribusikan secara luas dalam cairan tubuh. Metanol

secara perlahan dimetabolisme di hati. Sekitar 3% dari metanol diekskresikan melalui paru atau diekskresi melalui urin.^{11,12} Kecepatan absorpsi dari metanol tergantung dari beberapa faktor antara lain dua faktor yang paling berperan adalah konsentrasi metanol dan ada tidaknya makanan dalam saluran cerna. Untuk puncak absorpsi dari metanol yang dikonsumsi per *oral* adalah 30-60 menit.⁶ Metanol dalam bentuk larutan lebih lambat diserap dibanding dengan metanol yang murni dan adanya makanan dalam saluran cerna terutama lemak dan protein akan memperlambat absorpsi metanol dalam saluran cerna.^{8,11,12} Setelah diabsorpsi, metanol didistribusi ke seluruh jaringan dan cairan tubuh kecuali jaringan lemak dan tulang. Konsentrasi metanol di dalam darah mencapai maksimum kira-kira setengah sampai satu jam setelah metanol dikonsumsi.^{11,12}

Metanol yang telah diabsorpsi, dimetabolisme di dalam tubuh didalam hepar melalui proses oksidasi. Pada metabolisme ini, metanol akan dioksidasi menjadi formaldehida dengan bantuan enzim alkohol dehidrogenase lalu menjadi asam format dalam waktu 1-2 menit dengan bantuan enzim formaldehida dehidrogenase dan kemudian akan didetoksifikasi menjadi karbon dioksida dan air dengan mekanisme folat *dependent*.^{6,11,12} Waktu paruh dari asam format ini adalah 20 jam.⁶ Dengan adanya asam format ini akan menyebabkan keadaan asidosis metabolik di dalam tubuh.⁸



Gambar 2. Metabolisme Metanol¹⁴

Metanol diekskresi sebagian besar dalam bentuk karbon dioksida, namun sebagian kecil diekskresi masih dalam bentuk metanol melalui urin dan atau melalui udara ekspirasi.¹⁵ Waktu paruh untuk metanol dengan dosis kurang dari 100mg/kg berat badan adalah 2,5 – 3 jam.¹⁵ Namun untuk dosis yang lebih dari itu atau bahkan lebih dari 1000 mg/kg berat badan, waktu paruhnya mencapai 24 jam atau lebih.¹⁵

2.1.1.3 Farmakodinamik dan toksisitas metanol

Meningkatnya kadar asam format di dalam darah disertai menurunnya kadar bikarbonat plasma menjadi salah satu mekanisme toksisitas dari metanol. Adanya asam format ini mengganggu proses respirasi intraseluler sehingga akan menaikkan respirasi secara anaerob. Respirasi anaerob ini menghasilkan asam laktat yang menurunkan pH sehingga mengakibatkan hipoksia jaringan terjadi semakin parah.⁶

Mekanisme tidak langsung yang merugikan yaitu pengaruh metanol pada HPG-Axis. Sebelum pemberian alkohol, kadar hormon testosteron plasma pada pria dewasa berada di kisaran normal. Mendelson, J.H., et.al (1977) melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian alkohol terhadap kadar hormon testosteron dan LH pada manusia.¹⁶ Selama kenaikan kadar alkohol di dalam darah, kadar hormon testosteron mulai mengalami penurunan, namun kadar LH belum berubah secara signifikan. Pada tingkat alkohol dalam darah puncak [109 +/- 4,6 mg / 100 ml], hormon testosteron plasma dan LH secara signifikan mengalami penurunan. Saat kadar alkohol di dalam darah mulai turun, kadar hormon testosteron dan LH plasma tetap rendah. Data ini menunjukkan bahwa intoksikasi alkohol akut menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron plasma melalui mekanisme perifer yang mengatur biosintesis dan / atau biotransformasi steroid.^{16,17}

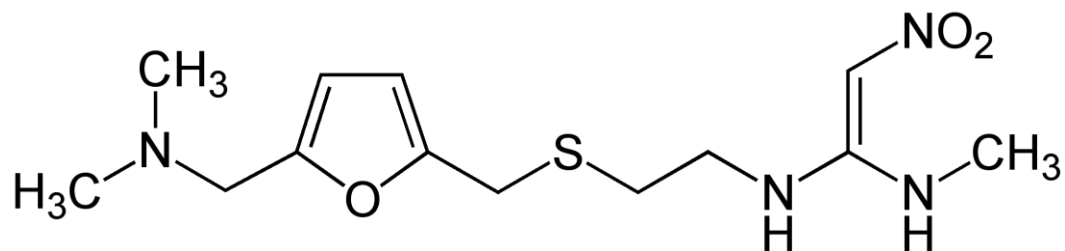
Alkohol diketahui mengganggu mekanisme umpan balik hipotalamo-pituitari-gonadal *axis* yang mengakibatkan penurunan produksi dan sekresi baik LH dan FSH dan menyebabkan kerusakan sel Sertoli dan juga sel Leydig. Sel-sel Leydig ditekan supaya tidak memproduksi hormon testosteron. Pada awalnya sebagai mekanisme *feedback* HPG-axis, kadar LH dan FSH meningkat, namun karena efek toksisitas dari alkohol ini juga berdampak langsung pada HPG-axis, pada akhirnya kadar FSH dan LH juga turun. Konsekuensi dari penurunan hormon testosteron, LH, dan FSH berakibat pada pengembangan morfologi dan pematangan spermatozoa yang abnormal, tingkat produksi sperma yang menurun, atrofi gonad, impotensi, infertilitas, dan mengurangi karakteristik seksual

sekunder laki-laki. Baik secara akut maupun kronik pada orang yang diberikan alkohol akan menyebabkan penurunan hormon testosteron, dan meningkatkan stress oksidatif yang pada akhirnya akan menurunkan parameter semen. Mekanisme terjadinya bisa secara langsung oleh efek toksisitas kepada sel-sel di testis maupun efek tidak langsung melalui mekanisme HPG-axis.^{4,16,18}

2.1.2 Ranitidin

2.1.2.1. Pengertian

Ranitidine merupakan antagonis histamin dari reseptor H₂ yang fungsinya untuk menurunkan sekresi asam lambung. Pada pasien tukak lambung, dosis yang diberikan adalah 150 mg dosis tunggal pada malam hari.¹⁹



Gambar 3.Struktur kimia ranitidin²⁰

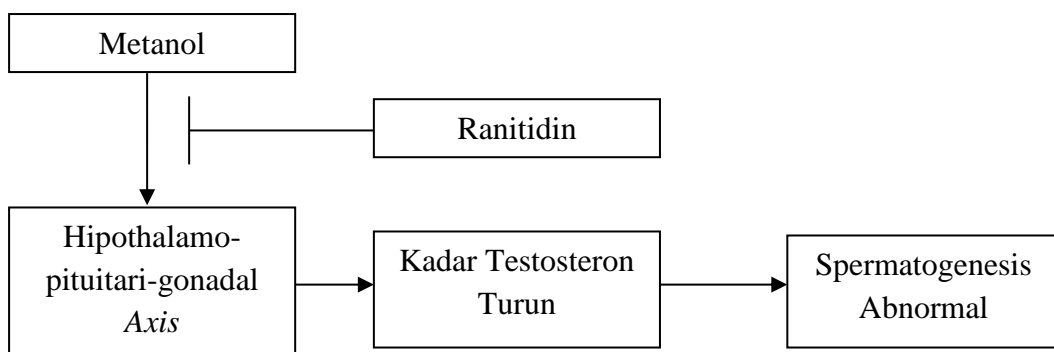
2.1.2.2. Farmakodinamik dan Farmakokinetik Ranitidin

Ranitidin bekerja menghambat reseptor histamin H₂. Reseptor histamin ini terdapat pada sel parietal di lambung yang mensekresi asam lambung. Adanya histamin akan mengaktifkan pompa proton ($H^+ / K^+ + ATPase$) yang akan membentuk cAMP dan merangsang sel parietal untuk mensekresi HCl / asam lambung. Dengan adanya antihistamin (ranitidine), maka jumlah cAMP intrasel

akan berkurang sehingga sekresi asam lambung oleh sel parietal dapat dihambat.^{21,22}

Kadar puncak ranitidin dalam plasma tercapai dalam waktu 1-2 jam setelah di konsumsi per *oral*. Setelah pemberian dengan dosis 150 mg per *oral*, kadar rerata puncak di dalam plasma adalah 400 ng/ml. Bioavailibilitas ranitidin sendiri dilaporkan sekitar 50-88%. Ranitidin diekskresi masih dalam bentuk semula tanpa perubahan struktur melalui urin dan juga diekskresi melalui hepar.²²

2.1.2.3 Efek ranitidin pada intoksikasi metanol



Gambar 4. Mekanisme toksisitas metanol dan efek ranitidin

Ranitidin diketahui mempunyai efek sebagai penghambat enzim alkohol dehidrogenase. Enzim ini digunakan dalam metabolisme metanol untuk diubah menjadi formaldehida. Formaldehida diubah menjadi asam format yang mempunyai efek toksik yaitu mengganggu HPG-Axis seperti yang telah diuraikan sebelumnya.^{9,11}

Dengan adanya penghambatan enzim alkohol dehidrogenase ini oleh ranitidin, diharapkan tidak akan terbentuk senyawa metabolit dari metanol yang bersifat toksik sehingga efek toksik dari metanol pun tidak terjadi. Pada penelitian sebelumnya oleh El Bakary, tikus diberikan metanol dengan dosis 3 g/kg per *oral*

dan 4 jam setelahnya diberikan ranitidin dengan dosis 30 mg/kg melalui intra peritoneal dan hasilnya signifikan bahwa ranitidin dapat menghambat metabolisme dari metanol.⁹

2.1.3 Perkembangan Organ Reproduksi Pria

2.1.3.1 Testis

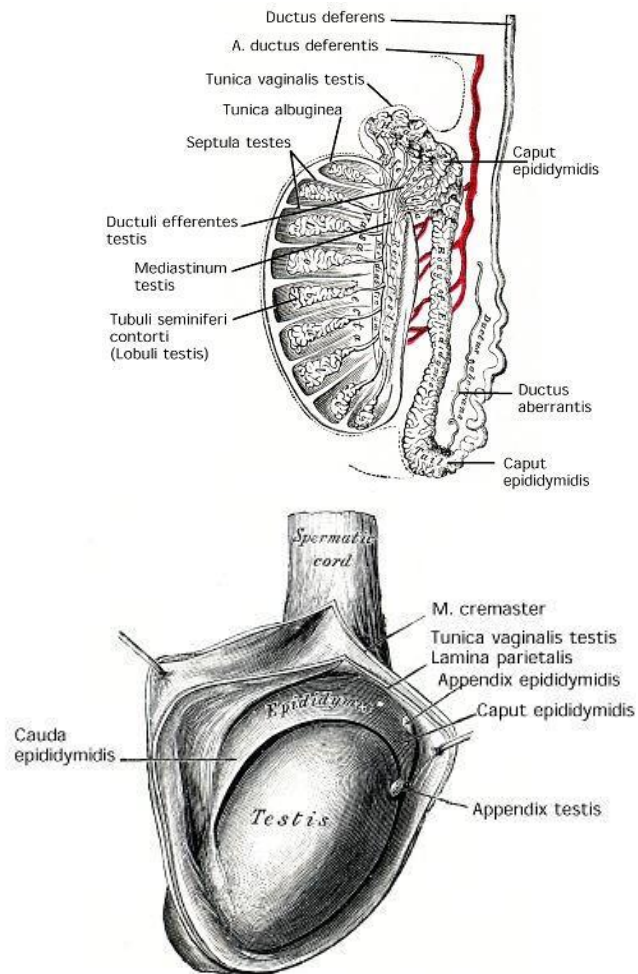
2.1.3.1.1 Anatomi dan histologi testis

Testis adalah organ reproduksi primer pada pria. Organ ini berbentuk ovoid yang mempunyai peran sebagai organ reproduksi dan kelenjar endokrin. Testis berada di dalam kantung yang disebut kavum skroti oleh jaringan skrotum yang terdiri dari: kulit, lapisan dartos, fascia spermatica externa, otot cremaster, dan fascia spermatica interna. Pada umumnya, letak testis kiri lebih rendah daripada testis kanan. Permukaan testis bagian anterior, medial, dan lateral dilapisi oleh jaringan skrotum, lapisan vaginalis lamina parietalis, lamina visceralis, sedangkan permukaan posterior hanya dilapisi sebagian serosa.²³

Testis masuk ke dalam kavum skrotum melalui proses *descensus testiculorum*. Pada waktu awal kehidupan fetal, terdapat suatu jaringan yang disebut sebagai *gubernaculum testis*. *Gubernaculum testis* ini berikatan pada tiga tempat perlekatan, yaitu: testis, bagian peritoneum, dan duktus Wolffii yang nantinya berkembang menjadi epididimis dan duktus deferens. Semuanya akan tertarik menuju ke skrotum, sehingga bagian peritoneum ini akan membentuk suatu tabung yang disebut *processus vaginalis peritonei*. Testis akan melekat pada bagian terluar tabung ini, dan tertarik menuju ke skrotum. Bagian atas dari tabung ini akan mengalami obliterasi, sedangkan bagian bawah yang menempel pada

testis akan mengalami invaginasi dan membentuk lapisan vaginalis. Testis sudah berada pada kanalis inguinalis pada umur kehamilan tujuh bulan, dan berada pada dasar skrotum setelah lahir.^{23,24}

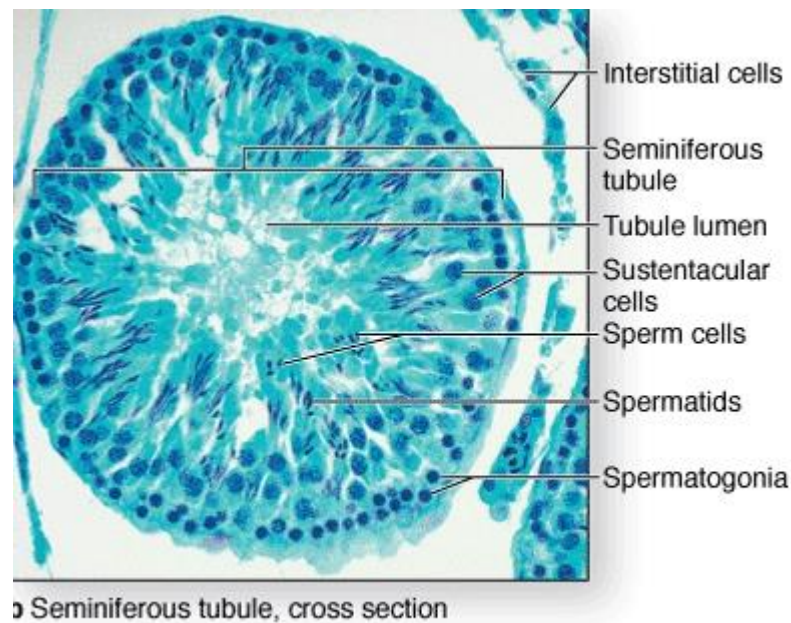
Testis memiliki tiga lapisan, dari luar ke dalam yaitu lapisan vaginalis, lapisan albuginea, dan lapisan vaskulosa.²³ Lapisan albuginea adalah lapisan jaringan ikat yang tebal dan membagi testis menjadi lobulus-lobulus kecil. Jaringan ikat ini akan menebal di bagian belakang dan membentuk *mediastinum* testis.²⁵ *Mediastinum* testis sendiri merupakan tempat masuk pembuluh darah, pembuluh limfatik, saraf, dan *rete* testis.^{23,25} *Rete* testis merupakan tempat muara dari tiap lobulus testis yang nantinya akan dibawa menuju ke epididimis melalui *ductus efferen* untuk keluar dari testis.



Gambar 5. Anatomi testis²⁶

2.1.3.1.2 Tubulus seminiferous

Tubulus seminiferous merupakan komponen fungsional utama dari testis. Ada 250-1000 tubulus seminiferous di dalam lobulus pada tiap testis. Masing-masing tubulus seminiferous memiliki epitel germinal dengan berbagai macam tahap perkembangan spermatogenik dan sel penyokongnya yaitu sel Sertoli.²⁷ Epitel germinal ini juga diperkuat oleh membran basal yang terdiri dari jaringan ikat dan elastis dan lamina propria yang tipis.²⁷



Gambar 6. Gambaran tubulus testis dilihat dengan mikroskop²⁸

2.1.3.1.2. Fisiologi testis

Sel gamet dan hormon seksual pada pria diproduksi oleh testis. Testis dibagi menjadi dua kompartemen secara morfologi yaitu kompartemen tubuler dan kompartemen interstitial yang terletak diantara kompartemen tubuler dimana keduanya bertanggung jawab dan berhubungan satu sama lain dalam menghasilkan sel sperma yang baik secara kualitas dan kuantitas. Fungsi kedua kompartemen ini tidak lepas dari regulasi oleh hipotalamus dan hipofisis.^{29,30}

Kompartemen ini terdiri dari sel yang berproliferasi dan dua jenis sel somatik yaitu sel peritubular (epitel germinal) dan sel sertoli yang tidak berproliferasi.³¹ Pada masa prepubertas sel peritubular ini tidak mengandung protein kontraktil. Dengan adanya hormon testosteron maka dapat terbentuk protein kontraktil dan juga kontraktilitas dari tubulus.^{26,31}

Sel germinativum adalah sel-sel yang berperan dalam proses spermatogenesis. Spermatogenesis adalah proses mulai dari pembelahan mitosis sel spermatogonium dan menghasilkan spermatosit primer dan spermatosit sekunder. Selanjutnya, spermatosit primer dan sekunder mengalami pembelahan meiosis yang mengurangi jumlah kromosom dan DNA. Pembelahan meiosis spermatosit sekunder menghasilkan sel spermatid yang mengandung 23 kromosom tunggal ($22+X$ atau $22+Y$). Kemudian spermatid diubah menjadi sperma dengan proses yang dinamakan spermiogenesis.³²

Spermatid yang masih dalam bentuk bulat masuk ke proses spermiogenesis. Spermiogenesis adalah suatu proses morfologik yaitu berubahnya spermatid bulat menjadi sel sperma yang memanjang. Ada 4 proses yang terjadi dalam spermiogenesis yaitu pepadatan inti dan perpindahan inti ke tepi, pembentukan akrosom, dan pembentukan *flagella* yang termasuk di dalamnya yaitu perkembangan inti dari *microtubules* (axoneme). Pada pembentukan ekor, axoneme tadi mengalami modifikasi. Terakhir, proses penyempurnaan dari proses sebelumnya yaitu spermatid melepaskan sebagian besar dari sitoplasmanya dan sisa residunya difagositosis oleh sel Sertoli.³²

Pada kompartemen interstitial terdapat sel Leydig. Sel Leydig ini berperan penting dalam pembentukan LH. Selain sel Leydig, juga terdapat sel imun, pembuluh darah, pembuluh limfe, saraf, fibroblasts, dan jaringan ikat longgar.³¹

2.1.4 Pengaruh Hormon Terhadap Testis

2.1.4.1 Pengaturan Sekresi Hormon oleh hipotalamo-pituitari aksis

2.1.4.1.1 Pengaturan Sekresi FSH dan LH oleh Hipotalamus

Kelenjar pituitari *anterior* memproduksi 2 hormon penting dalam proses spermatogenesis yaitu FSH dan LH dimana kedua hormon ini diperlukan dalam mengontrol proses steroidogenesis dan gametogenesis pada testis. Kerja dari kelenjar pituitari dalam mensekresi kedua hormon tersebut dibawah regulasi dari hipotalamus dengan cara melalui sekresi *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH). GnRH ini lalu berikatan dengan reseptor yang spesifik yang terdapat pada kelenjar pituitari *anterior* lalu disekresikannya FSH dan LH.³¹

Reseptor untuk LH dan FSH berada pada kromosom 2. FSH berfungsi untuk mengaktifkan protein G, memproduksi cAMP, dan aktivasi dari protein kinase A. Baik FSH maupun LH meningkatkan ion Ca^{2+} masuk pada sel target namun mekanisme jelasnya belum diketahui.³¹ LH akan berikatan dengan reseptor pada sel Leydig dan menstimulasi untuk menyekresi hormon testosteron.³³ Hormon testosteron ini menghambat sekresi LH dan FSH sebagai mekanisme *feedback* negatif.³¹

2.1.4.2 Metabolisme Hormon Testosteron

Hormon testosteron adalah hasil sekresi utama pada testis. Hormon testosteron dimetabolisme menjadi dihidrotestosteron (DHT) oleh enzim 5α -reductase dan selanjutnya menjadi estradiol oleh aromatase. Proses aromatase dan estrogen β reseptor terjadi pada sel Sertoli dan Sel Germinal. Testosteron berfungsi pada sistem endokrin, parakrin, maupun autokrin.³¹

2.1.4.3 Efek Hormon Androgen pada Testis

2.1.4.3.1 Efek hormon testosteron pada Testis

Target hormon testosteron pada testis adalah sel Sertoli. Pada sel Sertoli, hormon testosteron memberi sinyal untuk ekspresi gen (jalur klasik) dan mengaktivasi kinase untuk mengatur spermatogenesis (jalur non klasik). Hormon testosteron sangat diperlukan pada spermatogenesis ini. Seorang pria menjadi infertil tanpa adanya hormon testosteron³⁴.

Kehilangan hormon testosteron menyebabkan terganggunya proses spermatogenesis. Dengan rendahnya kadar hormon testosteron ini atau reseptor androgen yang rusak akan menyebabkan gangguan fertilitas melalui beberapa mekanisme antara lain terhalangnya konversi dari spermatid bulat menjadi spermatid panjang yang menyebabkan pelepasan prematur spermatid bulat dari sel Sertoli. Lalu, spermatozoa yang sudah terlebih dahulu matang tidak dapat dilepas dari sel Sertoli dan selanjutnya akan difagositosis oleh sel Sertoli. Hal ini menyebabkan penurunan jumlah sel sperma pada hitung sel sperma.³⁴

2.1.5 Pengaruh metanol dan ranitidin terhadap proses spermatogenesis

Mekanisme tidak langsung yang merugikan yaitu pengaruhnya kepada HPG-Axis. Pada beberapa laporan kasus intoksikasi metanol, ditemukan penurunan kadar hormon testosteron dan LH.¹⁷ Sebelum pemberian alkohol, kadar hormon testosteron plasma pada pria dewasa berada di kisaran normal. Selama kenaikan dari kadar alkohol di dalam darah, kadar hormon testosteron mulai mengalami penurunan, namun kadar LH belum berubah secara signifikan. Pada tingkat alkohol dalam darah puncak [109 +/- 4,6 mg / 100 ml], hormon testosteron

plasma dan LH secara signifikan mengalami penurunan. Saat kadar alkohol di dalam darah mulai turun, kadar hormon testosteron dan LH plasma tetap rendah. Data ini menunjukkan bahwa intoksikasi alkohol akut menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron plasma melalui mekanisme perifer yang mengatur biosintesis dan / atau biotransformasi steroid.^{16,17}

Alkohol diketahui mengganggu mekanisme umpan balik dari hipotalamo-pituitari-gonadal *axis* yang mengakibatkan penurunan produksi dan sekresi baik LH dan FSH juga menyebabkan kerusakan sel Sertoli dan juga sel Leydig. Sel-sel Leydig ditekan supaya tidak memproduksi hormon testosteron. Pada awalnya sebagai mekanisme *feedback* HPG-*axis*, kadar LH dan FSH meningkat, namun karena efek toksisitas dari alkohol ini juga mengenai dari HPG-*axis*, pada akhirnya kadar FSH dan LH juga turun. Konsekuensi dari penurunan hormon testosteron, LH, dan FSH akan berlanjut pada pengembangan morfologi dan pematangan spermatozoa yang abnormal, tingkat produksi sperma yang menurun, atrofi gonad, impotensi, infertilitas, dan mengurangi karakteristik seksual sekunder laki-laki. Baik secara akut maupun kronik pada orang yang diberikan alkohol akan menyebabkan penurunan hormon testosteron, dan meningkatkan stress oksidatif yang pada akhirnya akan menurunkan parameter semen. Mekanisme terjadinya bisa secara langsung oleh efek toksisitas kepada sel-sel di testis maupun efek tidak langsung melalui mekanisme hipotalamo-pituitari-gonadal *axis* seperti yang diuraikan sebelumnya.^{4,16,18}

Alkohol juga diketahui mempunyai efek toksik langsung ke testis yang menyebabkan menurunnya fungsi tubulus seminiferous.^{3,35} Meningkatnya

peroksidasi lipid dan radikal bebas juga menyebabkan efek toksik pada testis. Sebagai respon dari meningkatnya peroksidasi lipid, *testicular superoxide dismutase* juga naik.^{3,17,35} Terlepas dari itu, sel spermatogenik sendiri tidak terlindungi dari efek toksik dari alkohol. Penurunan yang signifikan dalam jumlah sperma dan motilitas sperma alkohol hewan adalah bukti alkohol menyebabkan penurunan kesuburan pria. Ini menguatkan laporan oleh Chia et al. itu, sekitar 42% pria dengan infertilitas mengkonsumsi alkohol.^{7,36-38}

Selain itu, telah dilaporkan bahwa baik intoksikasi akut dan kronis alkohol meningkatkan stres oksidatif. Meningkat dan berkepanjangan stres oksidatif menyebabkan kerusakan testis yang menghambat spermatogenesis menyebabkan penurunan jumlah sel sperma dalam hitung sel.¹⁷

Selanjutnya, spermatozoa sangat rentan terhadap kerusakan oleh stres oksidatif yang disebabkan karena membran plasma mereka mengandung jumlah besar asam lemak tak jenuh ganda dan sitoplasma mereka mengandung konsentrasi rendah pemulungan enzim. Selain itu, alkohol mempengaruhi fungsi mitokondria. Mitokondria menghasilkan ATP diperlukan untuk pergerakan flagella sel sperma. Oleh karena itu, fungsi mitokondria berkurang atau terganggu akan menghambat motilitas sperma. Telah dilaporkan bahwa mitokondria adalah target untuk stres oksidatif. Karena alkohol meningkatkan stres oksidatif yang merugikan mempengaruhi fungsi mitokondria, itu tersirat bahwa mekanisme yang alkohol menurun motilitas sperma terkait dengan efeknya pada fungsi mitokondria.³⁹⁻⁴³

Metanol akan dimetabolisme menjadi asam format di liver melalui proses oksidasi yang memerlukan enzim alkohol dehidrogenase (ADH). Proses terapi metanol dengan penggunaan etanol adalah melalui enzim ADH ini, yaitu dengan menggunakan etanol sebagai inhibitor kompetitif dari metanol karena etanol memiliki afinitas terhadap ADH 10-20 kali lebih besar daripada metanol sehingga penguraian metanol menjadi asam format dapat dihambat.⁴⁴ Ranitidine, sebagai anti-histamin (H₂), memiliki farmakodinamik lain di dalam tubuh manusia yaitu sebagai inhibitor dari sitokrom enzim P450, sebagai inhibitor dari enzim ADH gaster dan hepar. Sehingga diduga bahwa ranitidin dapat menjadi antidotum dari intoksikasi metanol dengan menghambat perubahan bentuk dari metanol menjadi formaldehida dan asam format. Dengan tidak terbentuknya formaldehida dan asam format, efek toksik dari metanol pun dapat dihindarkan sehingga tidak akan terjadi penurunan kadar hormon testosteron dan tidak akan ada gangguan spermatogenesis.⁹

Pada penelitian ini akan dilihat pengaruh pemberian ranitidin dan metanol terhadap spermatogenesis tikus *Wistar* dan akan digunakan skor Johnsen sebagai acuan *gradingnya*.⁴⁵

2.1.6. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap spermatogenesis

Beberapa faktor yang mempengaruhi spermatogenesis antara lain stress, usia, nutrisi, dan infeksi testis. Faktor stress sangat berperan dalam proses reproduksi. Stress dapat menyebabkan gangguan maturasi sel gametosit pada testis. Pada tikus percobaan, stress disebabkan oleh sempitnya kandang sehingga perlu diperhatikan faktor stress ini.⁴⁶ Selain itu juga, faktor usia berpengaruh yaitu

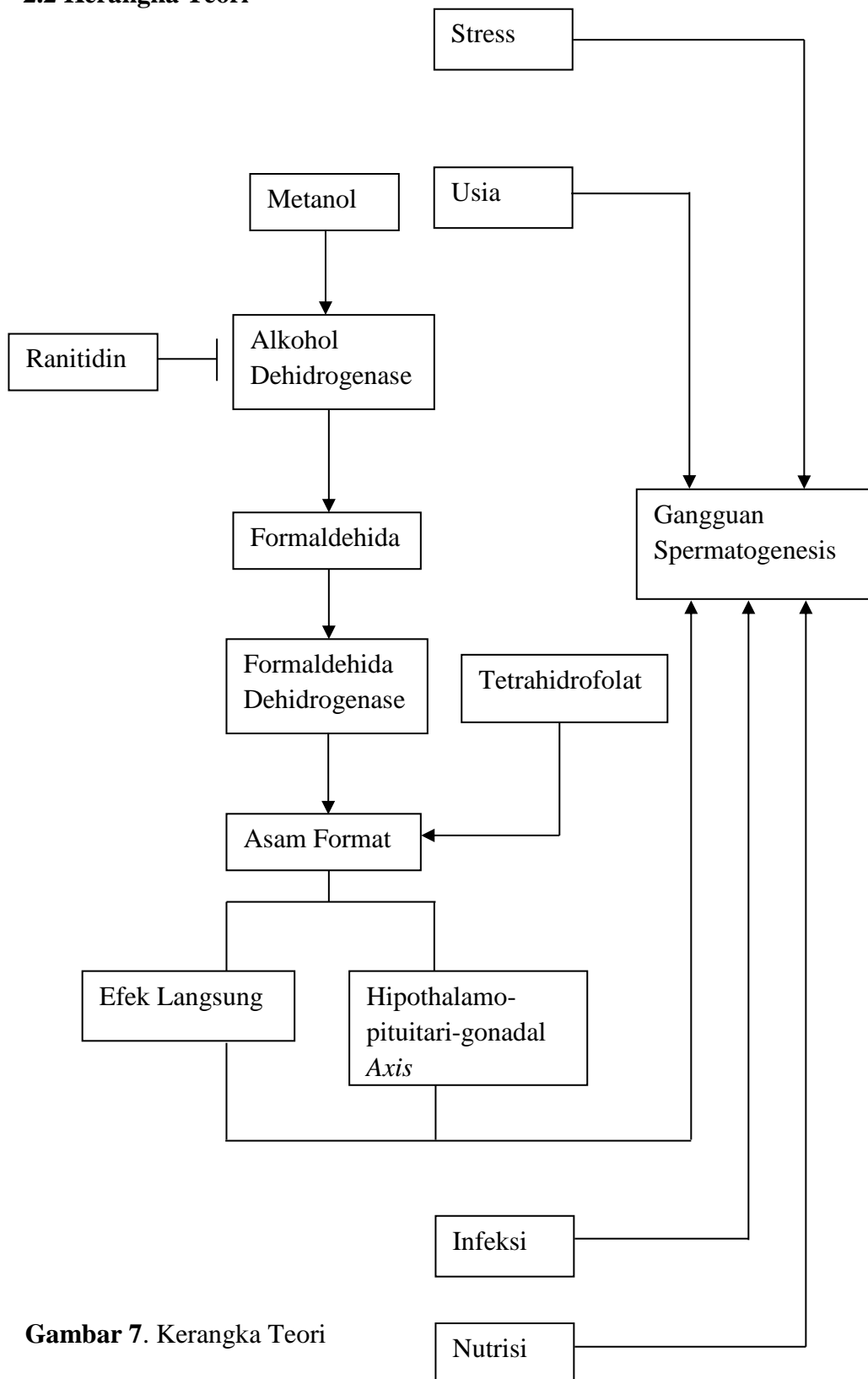
semakin bertambahnya usia, ada bermacam perubahan secara histologi pada testis yaitu penebalan dari membran basal, dan juga berkurangnya jumlah sel Sertoli dan sel Germinal.⁴⁷ Pada tikus, kadar LH menurun secara signifikan pada usia 13 bulan, dan testosteron pada usia 15 bulan.⁴⁸ Usia paling subur pada tikus jantan adalah 75 hari dan produksi sperma meningkat sampai usia 75 hari.^{48,49}

Faktor lain yang berpengaruh terhadap spermatogenesis adalah nutrisi. Zat nutrisi seperti Zinc, Selenium, Folat, vitamin, dan lain lain dibutuhkan dalam proses ini. Makronutrien seperti lipid, asam amino, dan protein menyusun sebagian besar struktur dari sperma. Sel Sertoli dan sel Leydig pun juga membutuhkan nutrisi sebagai bahan perkembangannya. Zinc berperan pada aktivitas ribonuklease pada tahap mitosis dan meiosis. Selenium berperan sebagai antioksidan yang mempunyai efek protektif terhadap spermatogenesis. Folat penting untuk sintesis *deoxyribonucleic acid* (DNA), dan *ribonucleic acid* (RNA), juga untuk perkembangan sel germinal. Vitamin B12 diperlukan pada sintesis DNA dan RNA, juga pada memulai pertumbuhan dari tubulus seminiferous. Vitamin C mempunyai efek proteksi terhadap stres oksidatif.⁵⁰

Infeksi pada testis juga mempunyai dampak negatif pada spermatogenesis. Pada testis yang mengalami infeksi (*orchitis*), misalnya pada infeksi testis oleh karena virus *myxoma*, terdapat degenerasi dari epitel tubulus seminiferous dan penurunan hormon testosteron pada serum.⁵¹ Pada infeksi virus *herpes simplex* terdapat penurunan jumlah spermatogonia, spermatosit, dan spermatid. Virus ini bersifat *gametotoxic* sehingga mempengaruhi spermatogenesis.⁵²

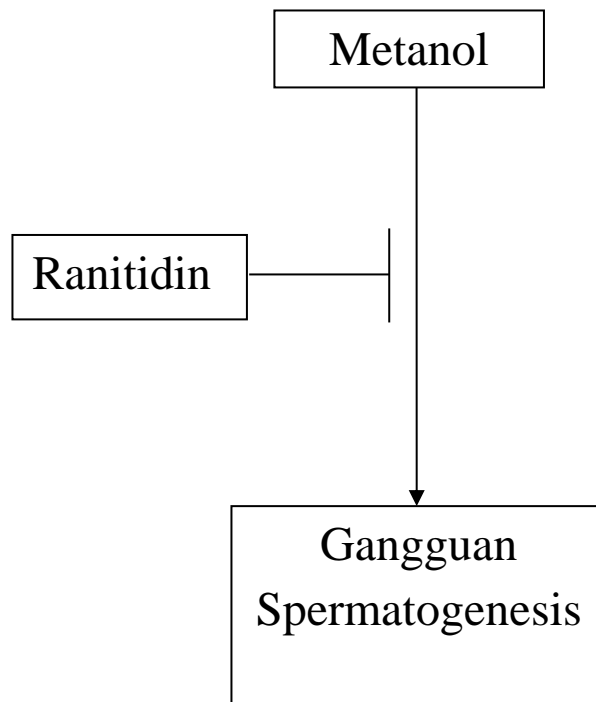
Sehubungan dengan penelitian yang akan dilakukan, tikus merupakan hewan yang kaya akan folat yang menyebabkan sensitivitas tikus terhadap keracunan metanol menjadi menurun karena kadar hepatic tetrahidrofolat yang tinggi sehingga menyebabkan tikus menjadi kurang sensitif terhadap toksisitas metanol dan efek gangguan spermatogenesisnya menjadi berkurang.^{6,8,11,12,48}

2.2 Kerangka Teori



Gambar 7. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 8. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

2.4.1 Hipotesis Mayor

Pemberian ranitidin pada intoksikasi metanol tikus *Wistar* akan mengurangi gangguan spermatogenesis secara histopatologi.

2.4.2 Hipotesis Minor

1. Pemberian ranitidin pada tikus *Wistar* yang terintoksikasi metanol akut akan memberikan gambaran spermatogenesis secara histopatologi yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok tikus tanpa pemberian ranitidin.
2. Tidak terdapat perbedaan gambaran histopatologi spermatogenesis antara kelompok tikus *Wistar* terintoksikasi metanol akut yang diberi ranitidine dengan kelompok yang tidak diberi ranitidine maupun metanol.