

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Testis

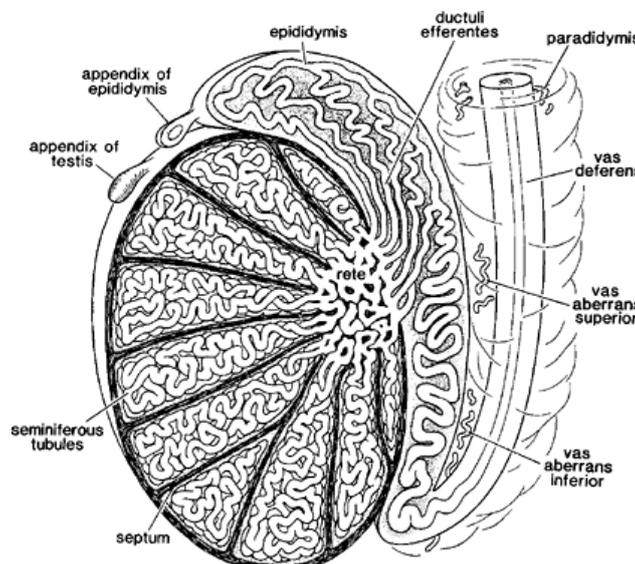
##### 2.1.1 Embriologi

Mudigah pria dan wanita pada awalnya memiliki dua pasang duktus genitalis, yaitu duktus mesonefrikus (Wolfii) dan duktus paramesonefrikus (Mulleri). Pada mudigah pria terdapat gen *sex determining chromosome Y* (SRY), merupakan faktor transkripsi dan gen utama pembentukan testis. Secara fungsional testis dapat dibagi menjadi 2 kompartemen yaitu tubulus dan intersisial. Pada kompartemen tubulus terdapat sel germinativum primitif dan sel sustentakular Sertoli, sedangkan pada kompartemen intersisial terdapat sel Leydig yang terbentuk dari jaringan mesenkim *gonadal ridge*.<sup>7</sup>

Gen SRY bersama gen otosom SOX9 akan menginduksi proses differensiasi testis dan merangsang proses steroidogenesis oleh sel Leydig dan pada sel Sertoli memacu keluarnya *Anti Mullerian Hormone* (AMH). Testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig dari proses steroidogenesis akan merangsang differensiasi duktus Wolfii menjadi duktus efferens, epididimis, duktus deferens dan vesikula seminalis. Dehidrotosteron (DHT) merupakan turunan dari testosteron yang akan merangsang pertumbuhan genitalia eksterna (penis, skrotum dan prostat). AMH dari sel Sertoli akan menghambat proses diferensiasi duktus Mulleri.<sup>7</sup>

### 2.1.2 Anatomi testis

Testis dibungkus oleh tunika vaginalis testis lamina visceralis, yang langsung berbatasan dengan tunika albuginea testis. Pada lapisan dalam tunica vaginalis lamina visceralis, melanjut menjadi septum testis untuk membagi lobulus testis, pada tiap testis dapat mencapai 250 lobulus. Mediastinum testis merupakan tempat masuk pembuluh darah, pembuluh limfatik, saraf dan rete testis. Rete testis merupakan muara produksi tiap lobulus sebelum keluar dari testis melalui duktus efferen untuk menuju epididimis.<sup>8</sup>



**Gambar 1.** Testis, duktus efferen, epididimis dan duktus deferens.

Dikutip dari : Trainer TD. Testis and Excretory Duct System. In: Mills SE, (ed.). *Histology for Pathologists*. 3rd edition ed. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, p. 944-60.<sup>8</sup>

### 2.1.3 Fungsi Testis

Pada testis secara mikroskopik dibagi menjadi 2 bangunan utama yaitu, tubulus seminiferus dan sel intersisial Leydig (*Leydig cell*). Tubulus seminiferus memiliki fungsi untuk pembentukan sel spermatozoa (*spermatogenesis*). Sel Leydig berada diantara tubulus seminiferus dan memiliki fungsi utama untuk

memproduksi hormon androgen pada pria.<sup>9</sup> Sekresi sel Leydig distimulasi adanya *Luteinizing Hormone (LH)* yang di sekresi dari hipofisis anterior.<sup>9</sup>

Kolesterol merupakan bahan utama pembentuk steroid, dimana melalui berbagai reaksi kimiawi diubah menjadi hormon testosterone.<sup>9</sup> Kemudian hormon testosterone dapat di katalisir menjadi  $17\beta$ -estradiol (E2) oleh enzim microsomal yaitu P450 aromatase yang dikenal sebagai proses aromatisasi.<sup>9</sup> Tempat produksi utama estrogen testis (*testicular estrogen*) pada manusia adalah dari sel Leydig.<sup>9</sup>

10

Testis berperan untuk memproduksi hormon androgen yang akan digunakan untuk proses spermatogenesis. Reaksi enzimatik yang terjadi pada proses pembentukan hormon seks pria disebut dengan proses steroidogenesis. Proses spermatogenesis dan steroidogenesis terjadi di tempat yang berbeda, spermatogenesis terjadi pada kompartemen tubulus sedangkan steroidogenesis terjadi pada kompartemen intersisial. Walaupun secara anatomis posisinya berbeda namun keduanya memiliki hubungan erat dalam menjalankan fungsi masing-masing.<sup>11</sup> Pada kompartemen tubulus terdapat tubulus seminiferus yang berfungsi sebagai tempat spermatogenesis dan pada basal membran tubulus seminiferus terdapat Sel Sertoli sebagai penyokong tubulus seminiferus. Regulasi hormonal mengatur fungsi testis melalui *hypothalamic-pituitary-gonadal axis*, namun peran hormonal lokal (autokrin dan parakrin) juga memengaruhi fungsi testis.<sup>11</sup>

### **2.1.3.1 Tubulus seminiferus**

Kompartemen tubulus menempati 60-80% bagian dari volume total testis. Di dalam kompartemen tubulus, terjadi proses spermatogenesis untuk memproduksi sperma. Proses spermatogenesis membutuhkan rangsangan dari hormon testosteron yang di produksi oleh sel Leydig dan membutuhkan hormon estrogen yang dikatalisis oleh aromatase dari sel Sertoli.

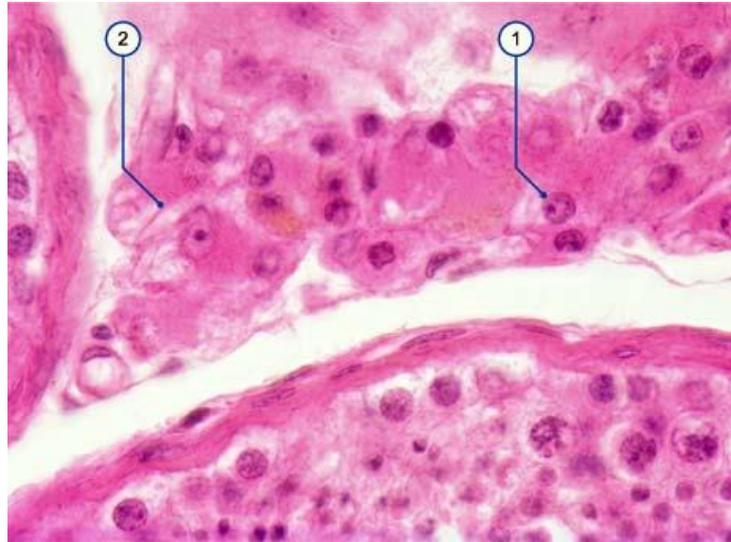
### **2.1.3.2 Sel Sertoli**

Sel Sertoli terletak pada lapisan basalis tubulus seminiferus. Pada dewasa aktifitas mitosis pada sel Sertoli tidak aktif. Sel Sertoli dikenal dengan sel penyokong pada tubulus seminiferus. Sel Sertoli mensintesis berbagai faktor seperti protein, sitokin, *growth factor*, opioid, steroid dan prostaglandin. Sel Sertoli juga mensintesis *Androgen Binding Protein (ABP)* yang akan berikatan dengan testosteron untuk membawa testosteron masuk ke dalam tubulus seminiferus.

### **2.1.3.3 Sel Leydig**

Sel Leydig ditemukan oleh Franz Leydig pada tahun 1850. Sel Leydig memproduksi hormon testosteron, merupakan hormon seks pria yang paling penting. Embriologi sel Leydig berasal dari *undifferentiated mesenchymal-like Stem cells*.<sup>12</sup> Letak Sel Leydig berada diantara tubulus seminiferus, sehingga mempunyai nama lain yaitu sel intersisial Leydig. Sel Leydig dewasa berbentuk oval, dengan sitoplasma yang eosinofilik, kaya retikulum endoplasma halus dan mitokondria dengan tubular cristae, yang merupakan karakter untuk sel penghasil steroid.<sup>9</sup> Kristal Reinke adalah bangunan khas yang sering ditemukan pada sel

Leydig, walaupun fungsi sebenarnya belum diketahui. Differensiasi sel mesenkim intersisial menjadi sel Leydig dibawah pengaruh dari LH. Selain Sel Leydig, pada kompartemen intersisial juga terdapat makrofag dan limfosit.<sup>11</sup>



**Gambar 2 :** Kompartemen intersisial (1) sel Leydig (2) kristal Reinke (Perbesaran 1000X)

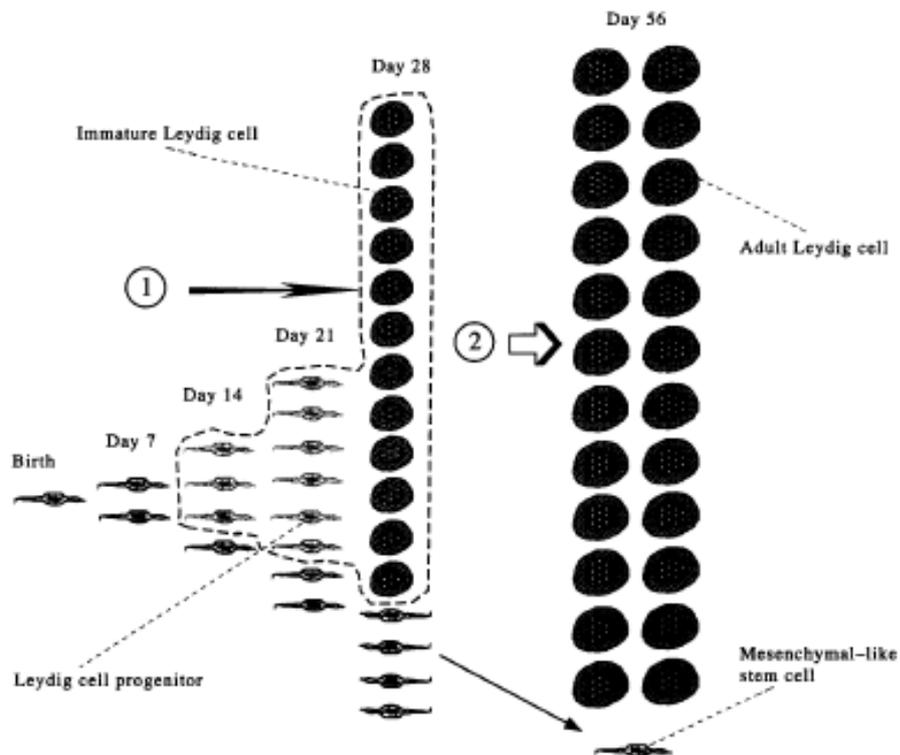
Dikutip dari : Spermatogenesis. *Leydig's interstitial cells and hormonal regulation.*

<http://www.embryology.ch/anglais/cgametogen/spermato06.html>.<sup>13</sup>

Tahapan perkembangan Sel Leydig pada manusia yang telah diidentifikasi, berawal dari *Leydig stem cells*, *progenitor Leydig cells*, *immature Leydig cells* dan *Adult Leydig cells*.<sup>12</sup> Fetal Leydig cells (FLC) merupakan sel Leydig pada masa janin, jumlahnya dapat mencapai 200.000 sel pada masing-masing testis. Testosteron yang dihasilkan FLC dibutuhkan untuk differensiasi sistem urogenital pria. Pada masa awal postnatal, di intersisium testis terdapat *spindle-shaped undifferentiated cells* yang berbentuk '*mesenchymal-like*'. Pada hari 14-28 postnatal mesenchymal-like cells berproliferasi secara aktif dan mengekspresikan marker sel Leydig seperti  $3\beta$ -HSD dan LH reseptor.<sup>14</sup>

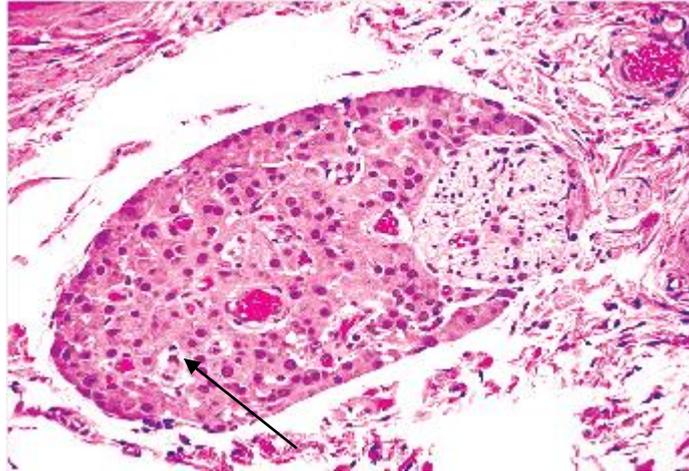
Tahapan perkembangan sel Leydig diawali dari sel progenitor yang berbentuk *elongated spindle-shaped* dengan retikulum endoplasma halus dalam jumlah sedikit, ekspresi marker sel Leydig seperti  $3\beta$ -HSD, LH reseptor dan produksi androgen pada level yang rendah.

Pada usia 28 hari, sel progenitor Leydig berubah bentuk dari *spindle-shaped* menjadi bulat, dan diikuti dengan retikulum endoplasma halus yang jumlahnya meningkat dan dikenal sebagai *immature Leydig cells*. Retikulum endoplasma halus merupakan tempat terjadinya proses steroidogenesis. Populasi sel Leydig meningkat dua kali lipat dari hari ke 28-56, dapat mencapai 25 juta sel pada tiap testis dan dikenal sebagai *Adult Leydig Cells (ALC)*. Pada usia 90 hari produksi testosteron mencapai puncak produksi. Secara fisiologis ALC tidak melakukan proliferasi, tetapi dapat melakukan regenerasi bila rusak, butuh waktu 7 minggu untuk regenerasi sempurna pada percobaan dengan pemberian *ethanedimethane sulfonate (EDS)*.<sup>14</sup>



**Gambar 3 :** Tahapan proliferasi dan differensiasi sel Leydig. Dikutip dari Benton L, Shan LX, Hardy MP. Differentiation of adult Leydig cells. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 1995;53(1-6):61-8.<sup>14</sup>

Sel Leydig secara berkelompok ditemukan pada bagian intersisial testis, beberapa sel melekat dekat dengan pembuluh kapiler, ada yang melekat pada peritubular myofibrocytes. Sel Leydig memiliki nukleus tunggal yang berbentuk bulat, dengan dua nukleolus yang letaknya eksentrik. Pada sitoplasma sel terdapat kristal Reinke yang hanya terdapat pada pria setelah pubertas, *lipid droplets* dan pigmen lipofuscin.<sup>8</sup>



**Gambar 4 :** Sel Leydig (panah hitam)

Dikutip dari : Trainer TD. Testis and Excretory Duct System. In: Mills SE, editor. *Histology for Pathologists*. 3rd edition ed. Virginia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 944-60.<sup>8</sup>

## 2.2 Sistem endokrin

### 2.2.1 Aksis Hipotalamus-hipofisis-testis

Pengaturan fungsi seksual pria maupun wanita diawali oleh sekresi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dari hipotalamus. Sekresi GnRH akan merangsang sel gonadotrop di hipofisis anterior untuk mensekresi *Luteinizing hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Waktu paruh GnRH sangat pendek (<10 menit) dan akan di degradasi oleh kelenjar hipofisis. Sekresi GnRH oleh hipotalamus dilakukan secara *pulsatile*, pada tiap pulsasi dari GnRH diikuti dengan level LH yang memuncak (*peak level*). Sekresi GnRH secara terus menerus atau dengan frekuensi *pulsatile* yang tinggi justru akan menghambat sekresi gonadotropin dan mengganggu fungsi testis.<sup>11</sup>

Sel gonadotrop mensekresikan LH dan FSH bila terdapat rangsangan dari GnRH. LH dan FSH merupakan suatu glikoprotein yang di sekresikan oleh hipofisis anterior. Struktur LH kaya akan *N-acetyl-glucosamine sulfat* sehingga

oleh enzim hepar cepat di keluarkan dari sirkulasi tubuh. Struktur FSH yang didominasi oleh *N-acetyl-glucosamine sialylated* melindungi dari metabolisme hepar sehingga memiliki waktu paruh yang lebih lama. Waktu paruh LH di dalam tubuh adalah 20 menit, sedangkan FSH 2 jam. Pada masa prepubertas, sekresi gonadotropin sangat rendah karena rangsang dari GnRH yang rendah, umpan balik negatif untuk sekresi GnRH sangat sensitif terhadap gonadotropin.<sup>11</sup>

Hormon LH dan FSH mengikuti aliran darah untuk menuju ke organ target, yaitu testis. Testis memiliki 2 bangunan penting, yaitu tubulus seminiferus dan Sel Leydig yang terletak diantara tubulus seminiferus, pada membran basalis tubulus seminiferus terdapat Sel Sertoli.<sup>11</sup>

Sel Leydig merupakan penghasil hormon testosteron pada pria, hormon testosteron pada masa janin dibutuhkan tubuh untuk differensiasi duktus Wolfii, yang akan menjadi epididimis, duktus efferent, duktus defferen dan vesikula seminalis. Pada masa dewasa hormon testosteron penting untuk proses spermatogenesis. Melalui proses biokimiawi, hormon testosteron akan diubah menjadi hormon estrogen, yang bersama hormon testosteron dibutuhkan untuk proses spermatogenesis.<sup>11, 15</sup>

FSH yang disekresikan oleh hipofisis anterior, akan berikatan dengan reseptor spesifik FSH di sel Sertoli. Enzim aromatase merupakan hasil sekresi sel Sertoli yang dibutuhkan oleh testis untuk katalisis testosteron menjadi estrogen. Sel Sertoli juga mensintesis *Androgen binding protein* (ABP), yang akan berikatan dengan testosteron. Testosteron perlu berikatan dengan ABP untuk memasuki tubulus seminiferus untuk memulai proses spermatogenesis.<sup>11</sup>

Hormon testosteron yang di sekresi Sel Leydig memiliki efek timbal balik dalam menghambat sekresi LH, efek tersebut terutama menghambat sekresi GnRH oleh hipotalamus. Efek penurunan GnRH adalah terjadi penurunan LH dan FSH. Apabila jumlah testosteron berkurang maka hipotalamus akan meningkatkan sekresi GnRH dan menyebabkan sekresi LH dan FSH meningkat, yang akan diikuti oleh peningkatan produksi testosteron dan estrogen oleh testis.<sup>11</sup>

Hormon inhibin merupakan pengontrol dari proses spermatogenesis pada tubulus seminiferus. Apabila proses spermatogenesis berlangsung terlalu cepat, inhibin akan memberikan efek penghambatan pada hipofisis sehingga sekresi FSH akan turun.<sup>16</sup>

### **2.2.2 Steroidogenesis**

Kelenjar adrenal, testis dan ovarium merupakan organ-organ endokrin yang mampu menghasilkan hormon steroid, pada saat kehamilan plasenta juga dapat menghasilkan hormon steroid.<sup>17</sup> Kolesterol merupakan bahan pembentuk hormon steroid. Pada kelenjar adrenal, kolesterol mengalami esterifikasi dan disimpan dalam butiran lemak di sitoplasma. Rangsangan dari *Adrenocorticotropin hormone* (ACTH) yang di sekresi oleh hipofisis anterior ke kelenjar adrenal menyebabkan hidrolisis dari kolesterol ester menjadi kolesterol bebas dan menyebabkan perpindahan kolesterol menuju mitokondria. Adanya enzim pemutus rantai samping sitokrom P450 (P450<sub>scc</sub>) menyebabkan perubahan kolesterol menjadi pregnenolon.<sup>18</sup> Enzim P450<sub>c17</sub> mengubah pregnenolone menjadi dehidroepiandrosterone (DHEA), dan oleh enzim 3 $\beta$ -HSD berubah

menjadi androstenedion. Enzim  $17\beta$ -HSD mengkatalisis perubahan kelompok androgen (androstenedion dan testosteron) dan estrogen (estrone dan estrogen) secara reversibel.

Perubahan testosteron menjadi estradiol dikatalisis oleh enzim P450arom atau dikenal juga sebagai enzim aromatase bersifat irreversibel.<sup>18</sup> Aromatase selain dihasilkan dari sel gonad, juga dihasilkan oleh jaringan adiposa, kelenjar mammae, sistem saraf pusat, kulit dan plasenta.<sup>17</sup>

### **2.2.3 Peran androgen pada pria**

Androgen memiliki peran utama dalam pembentukan sistem reproduksi pria. Pada masa janin pembentukan epididimis, vas deferens, vesicula seminalis, prostat dan penis dibawah pengaruh hormon androgen, sedangkan pada pria dewasa diperlukan untuk pubertas, dan fungsi seksual pria.<sup>19</sup>

Pada masa prenatal, testosteron dibutuhkan oleh tubuh untuk differensiasi duktus Wolffii menjadi epididimis, vas deferens dan vesikula seminalis. Proses turunnya testis dari cavum abdomen menuju cavum skroti juga dibawah pengaruh oleh hormon testosteron. Oleh  $5\alpha$ -reduktase, testosteron dikatalis menjadi Dehidrotestosteron (DHT), yang akan memfasilitasi proses maskulinisasi pada organ genitalia eksterna dan prostat.<sup>4</sup> Saat janin dikenal adanya '*masculinization programming window*', merupakan periode yang penting untuk perkembangan organ reproduksi pria oleh hormon androgen. Penelitian pada tikus yang selama periode kritis tersebut diberi flutamid (merupakan antagonis reseptor androgen) mengakibatkan gangguan pembentukan pada kelenjar aksesoris dan mengganggu proses turunnya testis yang menyebabkan kriptorkismus.<sup>12</sup> Periode kritis atau

“*masculinization programming window*” pada tikus adalah pada umur 15,5-18,5 hari intrauterin, sedangkan pada manusia pada usia 8-14 minggu intrauterin.<sup>12</sup>

Seiring dengan penemuan reseptor estrogen  $\alpha$  (ER  $\alpha$ ) dan  $\beta$  (ER  $\beta$ ), penelitian untuk mengetahui peran reseptor estrogen semakin berkembang. Defisiensi ER $\beta$  merupakan faktor yang mengganggu jalannya proses gametogenesis, namun tidak mengganggu proses diferensiasi sel Leydig. Penelitian yang dilakukan pada tikus defisiensi ER $\alpha$ , menunjukkan peningkatan kadar testosteron karena terjadi hipertrofi pada sel Leydig dan terdapat peningkatan level mRNA untuk StAR, P450c17 dan P450scc di testis.<sup>20</sup>

Hormon androgen utama pada pria adalah testosteron, yang dibutuhkan untuk proses spermatogenesis.<sup>19</sup> Pada membran basalis tubulus seminiferus terdapat sel Sertoli, secara selektif testosteron berikatan dengan reseptor androgen dan aktivasi reseptor akan memacu inisiasi dan menjaga proses spermatogenesis serta akan menghambat proses apoptosis dari germ cell.<sup>19</sup>

Pada seluruh organ reproduksi pria dapat ditemukan reseptor androgen, sehingga bila terjadi kelainan yang berat, dapat mengakibatkan abnormalitas pada proses pembentukan organ reproduksi, pada kasus yang ringan dapat menyebabkan infertilitas pada pria.<sup>19</sup> Pemberian testosteron dari luar tubuh, dapat memacu spermatogenesis, namun akan memberikan umpan balik ke hipotalamus untuk menurunkan sekresi GnRH sehingga kadar LH dan FSH ikut menurun. Penurunan kadar LH akan menurunkan produksi testosteron endogen, sedangkan testis sangat membutuhkan testosteron endogen yang tidak akan pernah bisa digantikan oleh testosteron eksogen.<sup>19</sup> Pada pria yang mengonsumsi steroid

anabolik-androgenik akan berakibat pada penurunan produksi testosteron oleh sel Leydig yang kemudian menurunkan kemampuan dalam proses spermatogenesis.<sup>19</sup>

#### **2.2.4 Testosteron**

Penentuan jenis kelamin pada pria ditentukan adanya gen SRY (sex determining gene on the Y chromosome), yang akan merangsang pembentukan gonad pada pria. Hormon androgen memiliki peran yang penting pada pembentukan gonad pada masa janin. Pada minggu pertama, genitalia eksterna janin belum bisa di bedakan antara pria atau wanita. Dehidrotestosteron (DHT) menginduksi pertumbuhan “gonadal ridge”, penyatuan plica genitales dan differensiasi prostat dari sinus genitales pada saat usia janin 8 minggu. Pada usia 14 minggu, DHT berperan terhadap pembentukan genitalia eksterna dan pada saat tersebut produksi testosteron mencapai level tertinggi. Produksi testosteron pada janin di pacu oleh hCG, baru pada saat usia kehamilan lebih dari 18 minggu produksi dibawah pengaruh dari LH.<sup>11</sup>

Pada neonatus, konsentrasi serum testosteron akan menurun pada akhir minggu pertama dan kemudian meningkat kembali pada bulan kedua sampai akhirnya akan menurun kembali pada bulan keenam sampai usia 7 tahun. Pada umur 7 tahun produksi hormon androgen mulai meningkat dan diawali dengan meningkatnya produksi dehidroepiandrosterone oleh kelenjar adrenal. Sekresi LH oleh pengaruh GnRH dimulai pada usia 10 tahun, sekresi terjadi ketika tidur semakin lama semakin meningkat jumlahnya sampai seorang pria menjadi dewasa.<sup>11</sup>

### 2.2.5 Peran Estrogen pada sistem reproduksi pria

Testosteron merupakan bahan pembentuk estrogen pada pria, melalui proses aromatisasi dari sel Sertoli testosteron dikatalisis menjadi estrogen. Untuk dapat bekerja, estrogen perlu berikatan dengan reseptor estrogen. Ikatan antara estrogen dengan reseptor berperan untuk memberikan respon umpan balik negatif melalui ke hipotalamus.

Estrogen bukan merupakan hormon yang dominan pada pria, namun memiliki peran yang penting dan telah di buktikan pada tikus hamil dengan estrogen reseptor yang inaktif (ERKO) atau dengan aromatase enzim yang inaktif (ArKO). Estrogen berperan penting pada proses pembentukan organ genitalia dan proses spermatogenesis pada saat dewasa.<sup>4</sup> Pada neonatus juga terdeteksi adanya aktivitas aromatase dan reseptor estrogen di hipokampus, membuktikan adanya proses maskulinisasi pada otak. Jumlah estrogen di tubuh yang sedikit terbukti mengganggu proses pembentukan dan fungsi organ reproduksi pria, namun terlalu banyak paparan estrogen dapat mengakibatkan gangguan pembentukan dan fungsi dari sistem reproduksi pria. Pada ibu hamil yang mengkonsumsi Diethylstilbestrol (DES) yang merupakan senyawa estrogen ternyata meningkatkan angka kejadian hipospadia, kriptorkismus, kanker testis dan menurunkan kualitas sperma. Estrogen pada pria dibutuhkan dalam jumlah yang seimbang.<sup>21</sup>

Hormon estrogen identik dengan hormon pada wanita, namun pada pria juga terdapat hormon estrogen walaupun jumlahnya tidak sebanyak pada wanita. Perubahan androgen menjadi estrogen di katalisis oleh sitokrom P450 aromatase yang terdapat di retikulum endoplasma sel dan terjadi secara ireversibel.<sup>22</sup> Pada

sistem reproduksi pria, estrogen telah dibuktikan berperan penting mengatur mekanisme umpan balik terhadap sekresi *Gonadotropin hormone*.<sup>23</sup> Adanya defisiensi aromatase berhubungan dengan gangguan maturasi tulang yang berat, gangguan dari metabolisme lipid dan glukosa, dan sterilitas, namun kelebihan dari estrogen juga dapat mengganggu proses spermatogenesis.<sup>23</sup> Sehingga sekarang ini estrogen juga dikenal sebagai hormon pria.<sup>23</sup>

### **2.2.6 Peran Estrogen pada sel Leydig**

Sel Leydig memiliki peran utama dalam memproduksi testosteron. Aromatase kemudian dapat mengkatalisis testosteron menjadi estrogen. Estrogen memerlukan reseptor untuk dapat bekerja. Sel Leydig diketahui memiliki reseptor estrogen yang dapat mengikat estrogen. Estrogen pada sel Leydig dipercaya dapat memengaruhi fase-fase pembentukan sel Leydig. Pada masa janin dan neonatus, estrogen akan menghambat fase-fase differensiasi sel Leydig dari sel progenitor.

Terdapat 2 reseptor estrogen yaitu reseptor estrogen  $\alpha$  ( $ER_{\alpha}$ ) dan  $\beta$  ( $ER_{\beta}$ ). Selama hari 10-26 postnatal, sel Sertoli dan Leydig melakukan pembelahan dan mengalami proses pematangan. Pada masa ini  $ER_{\alpha}$  tidak ditemukan pada epitelium tubulus seminiferus, namun  $ER_{\beta}$  cukup dominan. Pada sel Leydig tikus neonatus, ditemukan adanya ekspresi  $ER_{\alpha}$  dan  $ER_{\beta}$ .<sup>24, 25</sup>

Estrogen juga mengakibatkan gangguan regenerasi pada sel Leydig dewasa yang mengalami kerusakan, dibuktikan adanya gangguan regenerasi pada sel Leydig tikus yang dipapar *ethane dimethylsulfonate*. Estrogen juga bekerja secara langsung pada sel Leydig untuk menghambat produksi hormon androgen,

baik dengan menghambat pembentukan dan pertumbuhan sel Leydig secara langsung.<sup>26, 27</sup>

### **2.3 Endocrine disrupting chemicals**

*Endocrine disrupting chemicals* (EDCs) merupakan suatu komponen baik alami maupun sintetis, melalui paparan dari lingkungan ataupun paparan yang tidak diinginkan yang dapat mengganggu pengaturan hormonal dan sistem homeostasis tubuh.<sup>28</sup> Secara klasik, EDCs dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan dapat menyebabkan gangguan regulasi hormon endokrin.

Produk-produk pelumas industri atau turunannya [*polychlorinated biphenyls* (PCBs)], *polybrominated biphenyls* (PBBs), dioxins], plastik [bisphenol A (BPA)], pestisida [*methoxychlor*, *dichlorodiphenyltrichloroethane* (DDT)], fungisida (vinclozolin) dan *Diethylstilbestrol* (DES) merupakan contoh EDCs dari bahan sintetis. *Phytoestrogens* merupakan contoh senyawa kimia alami yang dapat berperan sebagai EDCs, terdapat pada manusia dan pada pakan ternak.<sup>5</sup> BPA (*4,4- isopropylidenediphenol*) merupakan contoh zat kimia yang memiliki sifat sebagai EDCs, sering digunakan sebagai bahan baku plastik dan Tetrabromobisphenol A (TBBPA) merupakan turunan BPA yang paling sering digunakan.<sup>5</sup> *Phthalic acid* atau *1,2-benzenedicarboxylic acid*, sering dikenal sebagai phthalate merupakan produk kimia yang dibuat manusia untuk kebutuhan industri. Penggunaannya yang luas dibidang industri menyebabkan paparan terhadap manusia juga meningkat.<sup>5</sup>

Sumber paparan EDCs sangat banyak dan luas di semua penjuru dunia. Paparan EDCs sangat rentan terjadi di daerah area industri, yang bisa

mengkontaminasi air dan tanah di daerah tersebut. Bahan-bahan kimia yang bersifat EDCs sebagian besar memiliki waktu paruh yang panjang karena sangat menguntungkan untuk bidang industri, namun hal tersebut dapat mengganggu proses kehidupan manusia dan hewan. Banyak bahan-bahan kimia yang bersifat EDCs tidak mudah di degradasi oleh alam atau tidak dapat dimetabolisir oleh tubuh, atau dapat dimetabolisir tetapi memiliki sifat yang lebih toksik di lingkungan.<sup>5</sup>

#### **2.4 Pengaruh *Endocrine disruptor chemicals* pada sistem reproduksi pria**

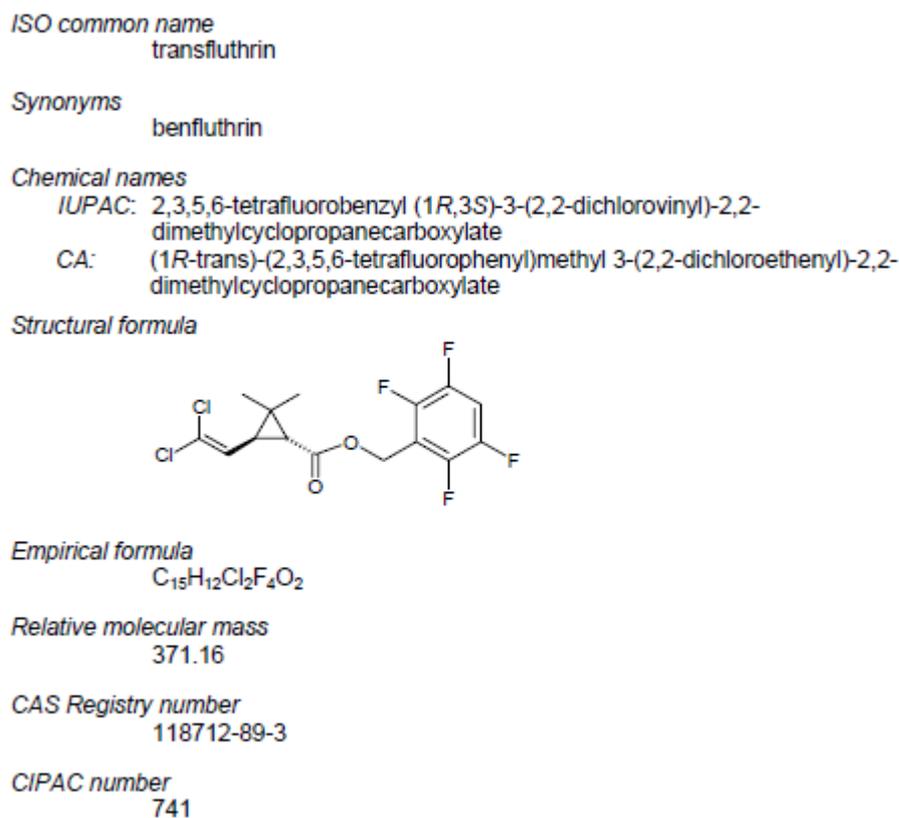
Kriptorkismus, hipospadia, kanker testis dan oligospermia sebagai suatu sindroma yang diberi nama sebagai Sindroma Disgenesis Testis (*Testicular Dysgenesis Syndrome / TDS*).<sup>4</sup> Pemikiran tersebut muncul karena dari hasil observasi, pria dengan kelainan kriptorkismus dan hipospadia cenderung meningkatkan resiko terkena kanker testis dan pada pria dengan kanker testis, sering ditemukan adanya oligospermia.<sup>4</sup> Penyebab peningkatan abnormalitas tersebut belum diketahui secara pasti, namun para peneliti memperkirakan permasalahan tersebut berasal dari pengaruh buruk lingkungan, yang bersifat sebagai *endocrine disrupting chemicals* (EDCs).<sup>4</sup>

Kecenderungan penurunan kesehatan organ reproduksi pria telah diamati diberbagai negara sejak perang dunia kedua. Peningkatan jumlah pemakaian EDCs diduga menjadi penyebabnya, hal tersebut diperkuat dengan peningkatan angka kejadian TDS pada bayi lahir dengan ibu hamil yang mengonsumsi *diethylstilbestrol* (DES) yang merupakan estrogen sintetis.

Sel Sertoli pada janin memproduksi *Anti Mullerian Hormone* (AMH), sebagai penghambat perkembangan duktus Mulleri. Estrogen dapat mengganggu pembentukan sel Leydig dan menurunkan jumlah sel Sertoli. Penurunan jumlah Sel Leydig akan memengaruhi produksi testosteron yang dibutuhkan janin untuk proses maskulinisasi organ genitalia dan untuk penurunan testis dari cavum abdomen menuju cavum skrotum, gangguan pada proses tersebut mengakibatkan hipospadia dan kriptorkismus. Jumlah Sel Sertoli di regulasi oleh sekresi dari FSH, yang dihambat oleh estrogen. Paparan estrogen mengakibatkan penurunan sekresi FSH dan kemudian juga terjadi penurunan jumlah sel Sertoli, padahal sel Sertoli dibutuhkan dalam proses spermatogenesis.<sup>21</sup>

#### **2.4.1 Transfluthrin**

Transfluthrin atau *2,3,5,6-tetrafluorobenzyl (1R,3S)-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate* memiliki sifat sebagai EDCs dan digunakan sebagai pembasmi nyamuk. Transfluthrin tersedia dalam bentuk obat nyamuk lingkar dan obat nyamuk semprot, memiliki sifat kerja yang sangat cepat untuk membasmi nyamuk dan lalat. Waktu patuh hidrolisis transfluthrin pada suhu 25 derajat Celcius adalah 14 hari pada pH 9, pada pH 7 atau 5 terjadi selama lebih dari 1 tahun.<sup>29</sup> Transfluthrin memiliki karakteristik seperti dibawah ini :



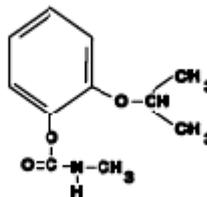
**Gambar 5** : Karakteristik transfluthrin

Dikutip dari : *WHO Specification and Evaluations for Public Health Pesticides : Transfluthrin. In: Organization WH, editor. 2006.*<sup>29</sup>

#### 2.4.2 Propoxur

Propoxur atau *2-isopropoxyphenyl methycarbamate* merupakan zat kimia dan termasuk golongan insektisida karbamate. Dalam sediaan semprot kandungan propoxure adalah 95% sedangkan dalam sediaan bubuk basah dapat mencapai 70%. Waktu paruh hidrolisis Propoxur di alam mencapai 16 hari pada pH 8, tetapi hidrolisis tidak terjadi pada pH 7 sampai 107 hari. Dengan bantuan bakteri, degradasi dari propoxur di tanah antara 80-210 hari.<sup>30</sup> Propoxur memiliki rantai kimia dan beberapa karakteristik dibawah ini

Chemical Name:	2-(1-methylethoxy)phenol methyl carbamate
Common Name:	propoxur
CAS Number	114-26-1
Empirical Formula:	$C_{11}H_{15}NO_3$
Chemical Structure:	



Molecular Weight:	209.2
Melting Point:	85.5°C
Vapor Pressure:	3.75E-5 mm Hg at 28.9°C
Henry's Law Constant:	7.2E-10 (Atm.m <sup>3</sup> mol <sup>-1</sup> ) at 20°C
Solubility (20°C)	1.859 g/L (water)
Octanol:Water Partition Coefficient	36 at 20°C

**Gambar 6 :** Karakteristik propoxur  
 Dikutip dari Chochran R. *Propoxur : Risk Characterization Document*. In:  
*Agency PRCEP, editor. California 1997.*<sup>30</sup>