

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1. Testis

1.1.1. Embriologi

Diferensiasi jenis kelamin melibatkan banyak gen. Kunci untuk morfisme seksual adalah kromosom Y yang mengandung gen penentu testis yang dinamakan gen SRY (.sex-determining region Y).- Dibawah pengaruh SRY Hein atau disebut testis determining factor (TDF) akan mengarahkan kembangan janin ke arah pria, namun jika terdapat TDF maka janin akan pembang menjadi wanita. Meskipun jenis kelamin mudigah ditentukan secara **letis** pada saat pembuahan, namun gonad belum memperoleh karakteristik tfologis pria atau wanita hingga minggu ketujuh perkembangan yang disebut Wferentiated gonad)¹⁶

Gonad pada perkembangan janin awal tampak sebagai sepasang bubungan longitudinal/memanj ang yang disebut gonadal ridge. Keduanya terbentuk oleh proliferasi epitel dan pepadatan mesenkim dibawahnya. Sel germinativum tapat di genital ridge pada minggu keenam janin. Sel germinativum primordial tahap awal terdapat di dinding yolk sac sejak awal tahap perkembangan lalu menginvasi genital ridge pada minggu keenam. Sel germinativum memiliki garuh induktif pada perkembangan gonad menjadi ovarium atau testis. Sesaat shun dan tibanya sel germinativum primordial, epitel genital ridge akan berproliferasi membentuk Korda seks primitif akan terus berproliferasi hingga akhinya akan mbentuk testis atau korda medularis.¹⁶

Pada bulan keempat korda testis terdiri dari sel sustentatukuler sertoli

yang k dari epitel permukaan kelenjar. Sedangkan sel Leydig berasal dari mesenkim asli gonadal ridge dan terdapat diantara korda-korda testis. Pada minggu kedelapan sel Leydig akan mulai menghasilkan Testosteron. Gen SRY bersama dengan gen otosom SOX9 menginduksi proses differensiasi testis dan merangsang proses steroidogenesis oleh sel Leydig dan pada sel Sertoli memacu jhmya Anti Mullerian Hormone (AMH) sehingga ductus paramesonefiikus Miami regresi.¹⁶

1.1.2. Anatomi dan Histologi Testis

Testis merupakan bagian dari alat reproduksi pria. Normalnya pada pria dewasa kedua organ ini berbentuk oval dengan ukuran panjang 3-6 cm, lebar 2- p. Testis menggantung di dalam kantung kulit yang disebut scrotum, oleh korda spermatik.^{17,18.}

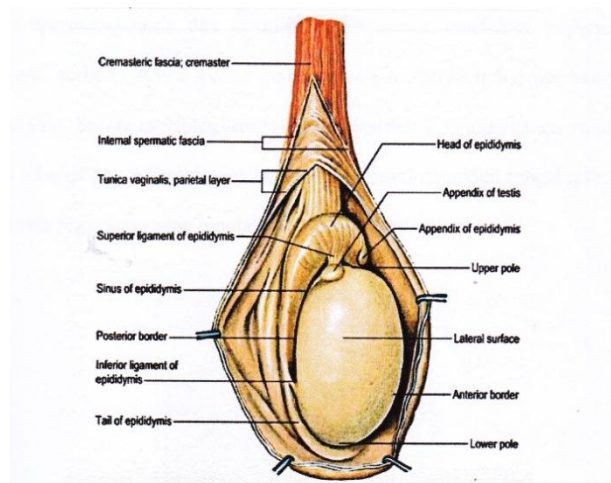
Pada mulanya testis terletak pada dinding posterior abdomen dan akan Tirifiii skrotum saat lahir. Peningkatan tekanan intra abdomen akibat organ menimbulkan testis bergerak melalui kanalis inguinalis dan pijernakulum akan menuntaskan pergerakan testis ke dalam skrotum. kihonnon androgen juga mempunyai peran selama penurunan testis.^{16,19}

Pada saat testis turun melewati kanalis inguinalis, testis ditutupi oleh m vaginalis. Lapisan evaginasi peritoneum / prosesus vaginalis yang menutup testis adalah tunika vaginalis pars viseral sedangkan sisa dari kantong adalah tunika vaginalis pars parietal.¹⁶ Tunika vaginalis pars viserai menutupi seluruh permukaan testis kecuali tempat testis berlekatan dengan epididimis dan korda spermatika. Diantara kedua lapisan tunika vaginalis terdapat cairan serosa H|

berfungsi sebagai pelumas dan pelindung testis dari gesekan karena gerakan Mb di dalam kantong skroti.^{19,20} Tunika vaginalis pars viseral berbatasan pgsung tunika albuginea {dense connective tissue).

Tunika albuginea merupakan lapisan tebal yang mengelilingi dan Hhgi testis menjadi lobulus kecil hingga 250 sampai 300 lobulus. Tiap mtas terdapat 1 sampai 4 tubulus seminiferus.^{20,21} Setiap tubulus seminiferus tiap lobulus membentuk tubulus rektus yang akan mencapai rete testis. Dari Intis sperma akan meninggalkan testis melalui duktus efferent kemudian BMsuki epididimis. Terdapat jaringan, ikat yang mengelilingi tubulus Hfaifisus yang disebut sel interstitial.²⁰

Selain ditutupi oleh lapisan peritoneum, testis juga ditutupi oleh lapisan H Inasal dari dinding anterior abdomen yang dilewati testis. Fasia transversalis membentuk fasia spermatika interna, muskulus oblikuus intemus kinis membentuk fasia kremasterika dan muskulus kremaster, dan muskulus mm dtstemus abdominis membentuk fasia spermatika ekstema.¹⁶



Gambar 1 : Testis Kiri

Ditunjukkan dengan membuka fascia kremaster dan tunika vaginalis pada aspek lateral testis

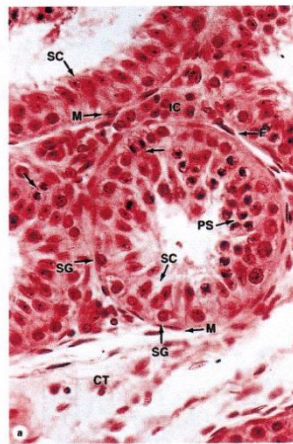
Dikutip dari : Standring S, ed. *Grays Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. 39th ed. Elsevier CHurchill Livingstone; 2005:1305-1310.¹⁹

1.1.3. Fungsi Testis

Testis merupakan organ reproduksi pria homolog dengan ovarium pada Wanita.

Testis memiliki 2 fungsi yaitu sebagai organ reproduksi dengan menghasilkan spermatozoa dan sebagai kelenjar endokrin menghasilkan hormon Hipii aadrogen.^{3,17} Spermatogenesis meliputi semua proses produksi garnet km steroidogenesis merupakan reaksi enzimatik untuk memproduksi LI- HH0td pria.^{17,22}

Proses spermatogenesis dan steroidogenesis secara morfologi terpisah pada dua tempat berbeda, namun kedua kompartemen memiliki hubungan yang erat satu sama lain. Secara morfologi testis dibagi menjadi 2 kompartemen yaitu kompartemen tubulus dan kompartemen interstitial. Meski demikian fungsi testis dan kompartemen juga diatur oleh hipotalamus dan glandula hipofisis.³



Gambar 2 : Tubulus Seminiferus dan Kompartemen Interstitial
Keterangan: (IC) Interstitial Cell, (SC) Sertoli Cell, (PS) Primary Spermocyte
Dikutip dari : L.Mescher A. *Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas*²³

1.1.3.1. Tubulus Seminiferus

Salah Satu komponen terpenting dari testis adalah tubulus seminiferus. Tempat terjadinya spermatogenesis berlangsung di dalamnya. Kompartemen tubulus mencakup 60-80% dari volume testis. Di dalamnya terkandung sel spermatogenik (Germinal) dan 2 tipe sel somatik yaitu sel peritubular dan sel pendukung (sel Sertoli).^{22,24} Setiap beberapa ratus tubulus seminiferus per testis terlindungi oleh epitel germinal / epitel seminiferus. Epitel tersebut mengandung berbagai tahapan sel spermatogenik. Di mana tahapan tersebut ialah spermatogonia, spermatosit primer, spermatosit sekunder, dan spermatid. Epitel tubulus seminiferus disokong oleh

membrana basalis.²⁴

6

1.1.3.2. Sel Sertoli

Sel Sertoli merupakan sel somatik yang terletak di dalam epitel. Sel Sertoli menempati sebesar 35-40% epitel germinal.²² Sel ini juga pada membrana basalis dan meluas hingga lumen tubulus. Mereka tight junction antar sel Sertoli lain sehingga membentuk sawar darah (blood-testis barrier) untuk melindungi sel spermatogenik dari reaksi kimia dan juga mencegah bahan-bahan dalam darah melewati dan masuk ke dalam tubulus seminiferus.²⁴

Morfologi dari sel Sertoli berkaitan dengan perannya dalam proses spermatogenesis. Sitoplasma sel Sertoli terdapat retikulum endoplasma halus dan retikulum endoplasma kasar (sintesa protein), aparatus golgi (memproduksi sekresi), dan granula lisosom (yang berperan dalam fagositosis sitoplasma yang dikeluarkan spermatid dan adaptasi bentuk sel pada fase dari maturasi sel germinal).^{22,25} Selain hal tersebut, sel Sertoli mempunyai peran penting dalam mengatur hormon, nutrisi untuk mempertahankan kondisi ideal pada proses spermatogenesis berupa fruktosa, dan fagositosis badan residual serta sel germinal yang berdegenerasi.²⁴

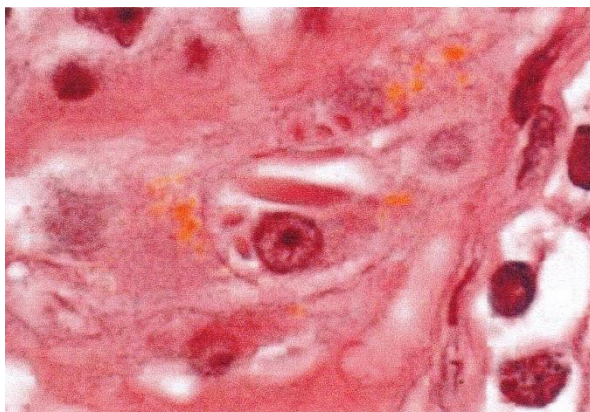
Fungsi lain dari sel Sertoli adalah sekresi Androgen Binding Protein (ABP). Protein ini mengikat androgen yaitu testosteron, sehingga konsentrasi testosteron di dalam cairan tubulus seminiferus 100 kali dibanding di dalam darah. Konsentrasi tinggi ini sangat penting untuk mempertahankan produksi sperma.^{25,26}

1.1.3.3. Kompartemen **Interstitial** dan Sel **Leydig**

Kompartemen interstitial terletak di antara tubulus seminiferus, pada

Interstitium ini terdapat sel Leydig. Sel ini menghasilkan testosteron testis dan Inhibin-like factor 3 (INSL3). Selain sel Leydig, terdapat pula sel-sel imun, pembuluh darah, pembuluh limfatik, nervus, fibroblas, dan juga jaringan ikat longgar. Pada manusia kompartemen ini mengisi 12-15% dari total volume testis, dan 10-20% nya adalah sel Leydig.³

Sel Leydig terletak di jaringan interstitial dekat pembuluh darah kapiler dan di antara tubulus seminiferus. Sel Leydig merupakan sel endokrin yang memproduksi hormon seks pria yaitu testosteron yang berperan penting dalam perkembangan organ reproduksi pria pada fetus, pertumbuhan karakteristik seksual sekunder, pertumbuhan otot, dan spermatogenesis.²⁴ Sel Leydig berbentuk polihedral dan berdiameter kurang lebih 15 mikrometer biasanya memiliki satu nukleus dan dapat ditemukan sel yang bernukleus ganda. Sel Leydig dewasa kaya akan mitokondria dengan krista tubular, retikulum endoplasma halus, dan aparatus Golgi yang khas sebagai penghasil steroid sama seperti glandula adrenal dan kelenjor.³ Karakteristik lainnya pada sel interstitial manusia ialah terdapatnya pigmen Reinke.²⁷ Pada testis dewasa sel Leydig terbentuk dari perivaskular dan peritubular sel mesenkimal, diferensiasi sel ini diinduksi oleh Luteinizing Hormone.



Gambar 3 : Sel Leydig di Interstitial Testis Terdapat kristaloid Reinke yang eosinofilik dengan limpahan lipofuscin yang menonjol ke dalam sitoplasma. Dikutip dari: E.Mills S, ed. Histology for Pathologists. 4th ed. China: Wolters Kluwer Health; 2012.

1.2. Sistem Endokrin

1.2.1. Axis Hipotalamus Hipofisis-Testis

Kelenjar hipofisis merupakan kelenjar kecil yang terdapat di cekungan bagian atas fosa hypophysealis) di dasar otak tepat di bawah hipotalamus. Hipofisis memiliki dua lobus, hipofisis anterior dan hipofisis posterior. Hipofisis anterior mensekresi Thyroid-stimulating hormone (TSH), Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), Follicle-stimulating hormone (FSH), dan Luteinizing hormone (LH). Hormone FSH dan LH mengontrol sekresi hormon seks oleh testis. Sedangkan hipofisis posterior sendiri tidak menghasilkan hormon secara langsung tetapi berperan sebagai kelenjar hormon yang dihasilkan oleh hipotalamus yaitu oksitosin dan Vasopresin.²⁵

Hipofisis anterior merupakan kelenjar endokrin yang dapat meregulasi sistem reproduksi. Hipotalamus mensekresi Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) untuk menstimulasi hipofisis anterior memproduksi hormon FSH dan LH.²² Kedua hormon gonadotropik ini mengontrol testis untuk mensekresi testosteron dan memulai proses spermatogenesis.²⁵ Sekresi LH yang diproduksi oleh gonadotroph di hipofisis anterior akan memulai sel interstitial Leydig pada proses steroidogenesis menghasilkan hormon testosteron. Kadar testosteron yang berlebih akan menimbulkan umpan balik negatif ke hipotalamus dan hipofisis anterior untuk menghambat pengeluaran GnRH, dan akan menurunkan sekresi LH.²⁴

Selain berfungsi sebagai blood testis barriers, sel Sertoli mengeluarkan Inhibin Binding Protein (ABP) dan juga anti-Mullerian hormone yang diproduksi oleh FSH. Produksi FSH oleh hipofisis anterior dipengaruhi oleh GnRH dari hipotalamus. Produksi GnRH terjadi apabila terdapat hambatan hormon activin terhadap hormon inhibin.²⁴

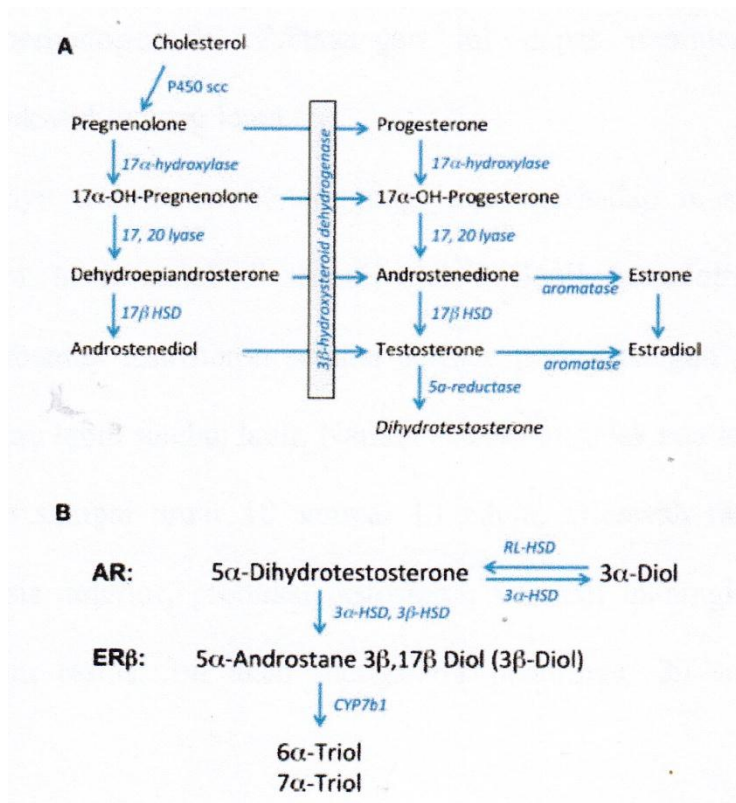
1 Steroidogenesis

1.2.2. Steroidogenesis

9

Steroidogenesis adalah serangkaian tahapan reaksi enzimatik untuk sintesis hormon steroid pria. Sel Leydig tidak dapat menyimpan androgen sehingga biosintesis *de novo* akan terus berlangsung. Sintesis androgen bermula dari kolesterol yang merupakan prekursor dari semua hormon steroid.³

LH merupakan regulator untuk steroidogenesis. Ikatan antara LH dan reseptor 7-transmembrane-G protein coupled akan meningkatkan formasi cyclic adenosine monophosphate (cAMP) yang akan mengaktifkan proses steroidogenesis. Saat kolesterol mencapai membran dalam mitokondria, kolesterol akan dikatalisis oleh enzim cytochrome P450 menjadi pregnenolon. Pregnenolon akan meninggalkan mitokondria menuju retikulum endoplasma halus dimana akan dikonversi oleh 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase menjadi progesteron. Lalu progesteron akan dimetabolisme oleh P450c17 menjadi androstenedione. 17 β -HSD akan mengubah androstenedione menjadi testosteron.⁵ Setelah itu testosteron akan direduksi menjadi dehidrotestosteron (DHT) oleh enzim 5 α -reductase. DHT merupakan androgen yang lebih poten daripada testosteron. Enzim terakhir dalam sintesis steroidogenesis ialah aromatase, mengubah testosteron menjadi estradiol.²⁸



Gambar 4 : Alur Biosintesis Hormon Steroid Testis.

Kolesterol merupakan prekursor steroid. Kolesterol diubah menjadi pregnolon lalu menjadi DHEA. DHEA diubah lagi menjadi androstenedion dan akhirnya menjadi testosteron. Aromatase akan mengubah testosteron menjadi estrogen. Dikutip dari A Role for the Androgen Metabolite, 5 α Androstane, 3 β , 17 β Diol (3 β -Diol) in the Regulation of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis.²⁹

1.2.3. Peran Androgen Pada Testis

1.2.3.1. Testosteron

Testosteron merupakan hormon steroid derivat dari molekul prekursor kolesterol yang dihasilkan oleh sel interstitial Leydig.³⁰ Testosteron memiliki 2 Bkx aktif yaitu dehidrotestosteron (DHT) dan estrogen estradiol. DHT lebih poten daripada androgen testosteron.²⁶ Testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig

berdifusi ke tubulus seminiferus. Hormon ini mempunyai pengaruh tropik terhadap spermatogenesis. Rangsangan ini dapat mempertahankan (spermatogenesis) untuk waktu yang lama.³¹

Pada umumnya testosteron bertanggung jawab terhadap maskulinisasi pria. **Pada** saat janin, testis sudah di stimuli oleh korionik gonadotropin dari ibu untuk membentuk testosteron selama periode perkembangan janin dan 10 minggu atau lebih setelah lahir. Namun setelah itu tidak ada testosteron yang dihasilkan sampai umur 10 sampai 13 tahun. Dibawah rangsangan **in** hipofisis anterior, produksi testosteron kembali meningkat cepat. Pada 50 tahun testosteron akan mengalami penurunan 20 sampai 50 persen.

Testosteron mempunyai pengaruh pada masa fetus. Saat berumur 2 sampai 3 bulan terakhir masa kehamilan, apabila, testis mampu mensekresi cukup dapat menyebabkan turunnya testis dengan cara yang lazim melalui kanalis inguinalis.³¹

Pengaruh testosteron lain ialah pada perkembangan sifat kelamin primer. Sekresi testosteron kembali saat pubertas menyebabkan penis, membesar, dan berkembangnya kelamin sekunder. Sifat sekunder pertumbuhan rambut, mempengaruhi suara, penebalan kulit, pertumbuhan tulang dan perkembangan otot.³¹

1.2.3.2. Peran Estrogen Pada Pria

Testosterone dikenal sebagai hormon seksual pria sedangkan estrogen adalah hormon seksual wanita. Pada pria, estrogen diperoleh dari hasil konversi testosterone oleh **enzim** aromatase di testis.³⁰ Pada studi dikatakan bahwa sumber primer

estrogen pada anak laki-laki ialah sel Sertoli, sedangkan pada Δ sel Leydig mulai mengekspresi P450aromatase dan aktif mensintesis estradiol lebih aktif daripada sel Sertoli matur.^{32,33}

Estrogen dapat memberikan aksi dengan berikatan pada reseptor estrogen terletak pada nukleus maupun sitoplasma. Pada mamalia telah teridentifikasi dua ERs yaitu ER α (ESR1), dan ER β ? (ESR2). Ekspresi ER ini bervariasi itiap jaringan. Selain diekspresikan pada wanita, ER α juga diekspresikan pada pakni pada sel Leydig, sedangkan ER β ? di ekspresikan oleh prostat, sel dan epididimis.³⁴ ER di ekspresikan sejak awal kehidupan yaitu pada perkembangan janin. Selain berperan pada perkembangan organ reproduksi, mempunyai peranan penting pada pembentukan otak .³⁴ Penelitian pada tikus transgenic dengan **receptor estrogen a knock out (ER α KO)** atau dengan laKxnatase yang inaktif (ArKO) menunjukkan bahwa estrogen mempunyai Man perkembangan tubulus seminiferus, mengendalikan gametogenesis, steroidogenesis pada sel Leydig.⁷

1.3. Lingkungan Terhadap Organ Reproduksi Pria

1.3.1. Endocrine Disrupting Chemicals

Beberapa bahan kimia di lingkungan diketahui dapat berinteraksi dengan endokrin organisme. Zat tersebut disebut **endocrine disrupting chemical's** (EDC). EDC didefinisikan sebagai substansi/zat exogen bersifat natural maupun sintetis yang dapat mengganggu sistem fungsi endokrin dan menimbulkan efek yang dalam suatu organisme.³⁵ Bahan tersebut dapat mengganggu sintesa, sekresi, transportasi, metabolisme, daya ikat, dan eliminasi dari hormon normal tubuh yang berfungsi sebagai pengatur homeostasis, reproduksi, dan proses

|pembentukan. Diketahui aksi dari EDC sendiri pada reseptor inti hormon, termasuk didalamnya reseptor estrogen (ERs), reseptor androgen (ARs), reseptor progesteron, reseptor tiroid.³⁶

Beberapa bahan yang teridentifikasi sebagai EDC seperti bahan kimia yang digunakan pada industri pelumas yaitu polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxin, pada plastik yaitu bisphenol A (BPA), pada pestisida yaitu methoxychlor, idichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), pada fungisida yaitu vinchlozolin, serta pada pengobatan dapat ditemukan diethylstilbestrol (DES).³⁶

Dalam sepuluh tahun terakhir, banyak bahan kimia sintetis di kembangkan untuk medis, ilmu pengetahuan, pertanian dan industri. Meskipun alasan ekonomi dan keuntungan sosial dapat dikaitkan dengan penggunaan bahan kimia ini, namun bahan kimia berbahaya tersebut dapat tersebar luas ke lingkungan.³⁵ Selain itu tanpa disadari EDC juga dapat ditemukan pada kehidupan sehari hari yakni pada botol plastik, kaleng makanan, deterjen, mainan, kosmetik, dan pestisida.³⁷

1.3.2. Pengaruh endocrine disrupting chemicals pada sistem reproduksi pria

Pestisida diyakini termasuk di dalam endocrine disrupting chemicals (EDC). Gangguan biosintesis dan aksi androgen oleh EDC akan menghambat proses steroidogenesis di sel Leydig. Selain itu gangguan pada perlekatan androgen pada reseptor androgen (AR) menyebabkan terganggunya maskulinisasi dan malformasi pada reproduktif pria. Penurunan kualitas sperma, cryptorchidism, hypospadia, dan kanker testis atau disebut juga **testicular**

dysgenesis syndrome (TDS) juga merupakan aksi dari EDC.⁵₁₄

Bukti lain jelas bahwa endokrin dan parakrin mengatur fungsi sel Leydig, i juga proliferasinya. LH mempunyai peranan dalam mitogenik, di buktikan gan pemberian LH berkelanjutan pada tikus menyebabkan adenoma sel dig. Beberapa komponen EDC dibuktikan dapat menyebabkan nlasia/adenoma sel Leydig, melalui beberapa mekanisme atanara lain adaalah igonis reseptor androgen, estrogen agonis, aromatase inhibitor, biosintesis bsteron inhibitor. Beberapa mekanisme tersebut akan mengganggu aksis Kalamus hipofise-testis dan akan meningkatkan level LH. Peningkatan level ppat memproduksi hiperplasia sel Leydig dan adenoma.¹¹

EDC dapat mempengaruhi sistem endokrin di berbagai level. Mereka mengganggu aksi enzim pada steroidogenesis. Sebagai contoh gangguan aktivitas aromatase dapat mengubah keseimbangan estrogen/androgen dan terganggu pembentukan dan fungsi organ reproduksi.³⁴ Didapatkan pada percobaan in vivo tikus, overekspresi dari aromatase dapat menyebabkan tumor sel leydig. Dari penelitian Fowler, dkk (2000) ditemukan peningkatan biosintesis estrogen sebagai hasil ekspresi berlebih aromatase sehingga meningkatkan regulasi Era di jaringan testis. Estrogen mempunyai peran penting dalam peningkatan aktivitas gen pada fase G1 pada siklus sel di organ target ditunjukkan Modi pada payudara dan jaringan testis.¹²

1.3.3. Pestisida dan Inseksida

15

Pestisida merupakan bahan kimia yang digunakan untuk mengontrol hama (semua flora dan fauna seperti gulma, serangga, jamur, tikus).⁸ Menurut EPA didefinisikan sebagai substansi atau organisme untuk mengeliminasi, memodifikasi, menghambat pertumbuhan atau mengusir hama.³⁸ insektisida, rodentisida, herbisida, fungisida termasuk di dalam pestisida.^{8,38}

Pengendalian vektor penyakit pada insektisida dapat bersifat kontak/non-residual maupun residual. Insektisida non-residual merupakan insektisida yang kontak langsung dengan tubuh serangga. Bentuk sediaan yang biasa digunakan non (EW), emulsifiable concentrat (EC), dan beberapa insektisida siap seperti aerosol (AE), anti nyamuk bakar (MC), mat vaporizer (MV), dan . Sedangkan insektisida residual di aplikasikan pada permukaan suatu dengan harapan serangga yang lewat permukaan tersebut akan mati. Bentuk sediaannya ialah wet powder (WP), dust powder (DP), suspension concentrate (SC), dan lainnya.³⁹

Meskipun mekanisme biologis tiap insektisida berbeda, efek yang di hasilkan pada manusia dan lingkungan juga berbeda. Sebagai contoh DDT merupakan contoh OC yang pada tahun 1972 telah dilarang di Amerika. OC termasuk persistent organic pollutants (POP) karena selain penguraiannya lama dan akan tertimbun di lingkungan. Dengan dilarangnya OC, berbagai insektisida lain bermunculan. Grup insektisida terbesar di dunia ialah organophosphat (OP). OP termasuk nonpersistent pesticide (NPP) karena cepat diurai pada matahari, tidak terakumulasi dalam tubuh pada waktu lama. Namun demikian OP tetap beracun bagi manusia. Yang termasuk dalam kelas NPP ialah karbamat, bethroid.^{8,40}

Pestisida juga termasuk senyawa endocrine disrupting chemicals (EDC).⁵ Paparan pestisida pada berbagai titik siklus kehidupan dapat menimbulkan masalah kesehatan. Paparan pada tahapan pembentukan kehidupan dapat menimbulkan kerusakan struktur dan fungsi organ yang ireversibel.⁸

2.4.3.1. **Trasfluthrin**

Transfluthrin atau disebut juga benfluthrin pada produk Bayer merupakan insektisida kerja cepat. Insektisida yang mempunyai nama kimia 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl dimethylcyclopropanecarboxylate ini termasuk golongan insektisida pyethroid⁴¹

Zat aktif pada konsentrasi dari 1 mg./ m³ (mosquito coil and vaporiser) pada 0,4 mg / m² kertas (mothpaper) telah terbukti memberikan efek langsung. Insektisida ini berguna untuk melawan serangga terbang seperti nyamuk (*Aedes Aegypti*, *Culex quinquefasciatus*), lalat rumah (*Musca domestica*), kecoa (*Bella germanica*), dan ngengat (*Tineola bisselliella*).⁴²

Transfluthrin tampak sebagai padatan putih, tanpa bau yang khas atau seperti toluene. Zat ini tidak mudah terbakar, meledak, ataupun teroksidasi. Transfluthrin memiliki identitas kimia seperti dibawah ini:

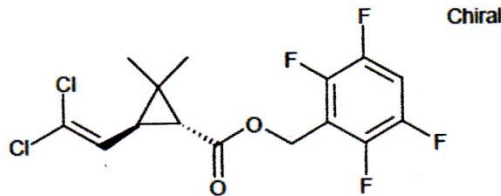
2.1.1.1. Identity of the active substance

ISO-name Transfluthrin
CAS-No. 118712-89-3 *
EU-Index-No. 607-223-00-8 *
Other No. ELINCS: 405-060-5*
CIPAC: 741

* The EU index no. and ELINCS no. refer to the 1R,trans and 1S,trans configurations, which is not in agreement with the definition of transfluthrin, which is exclusively the 1R,trans isomer. The CAS registry no. does refer to the correct isomer.

Chemical names
IUPAC: 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl (1R,3S)-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate, or, 2,3,5,6-tetrafluorobenzyl (1R)-trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
CA: (1R-trans)-(2,3,5,6-tetrafluorophenyl)methyl 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylate
Other: Cyclopropanecarboxylic acid, 3-(2,2-dichloroethenyl)-2,2-dimethyl-, (2,3,5,6-tetrafluorophenyl) methyl ester, (1R, 3S)
Molecular weight 371.2 g/mol
Molecular formula C₁₅H₁₂C₁₂F₄O₂

Structural formula



Gambar 5 : Identitas kimia transfluthrin

Dikutip dari : Rapporteur Member State the Netherlands. *Regulation (EU) n°528/2012 Concerning the Making Available on the Market and Use of Biocidal Products: Transfluthrin.*; 2014.⁴²

2.4.3.2. Propoxur

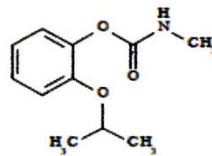
Propoxur atau 2-isopropoxyphenyl methycarbamate adalah insektisida yang tergolong N-methylcarbamat. Propoxur dikembangkan oleh perusahaan Bayer AG, Jerman. Pada kehidupan sehari-hari sering digunakan untuk melawan serangga, semut, kecoa, lalat dan juga nyamuk. Namun pada sektor pertanian tidak lagi digunakan. Aksi kerja dari propoxur sendiri ialah dengan menghambat transmisi asetilkolin melalui celah sinap.⁴³

Propoxur merupakan kristal solid tak berwarna. Propoxur meleleh pada suhu 90 C. Zat ini mudah larut dalam methanol, acetone, 2-propanol, toluen, dan beberapa pelarut organik lainnya.⁴⁴ Pada kondisi basa, propoxur sangat tidak

stabil. Dibawah ini merupakan identifikasi kimia propoxur: 18

- **Common Name:** Propoxur
 - **Chemical Name:** o-isopropoxyphenyl methylcarbamate
 - **Chemical Family:** Carbamates
 - **CAS Registry Number:** 114-26-1
 - **OPP Chemical Code:** 47802
 - **Empirical Formula:** $C_{11}H_{15}NO_3$
 - **Trade and Other Names:** Baygon
 - **Basic Manufacturer:** Bayer, AG
- B. Use Profile

Figure A. Propoxur [o-isopropoxyphenyl methylcarbamate]



Gambar 6 : Identitas kimia propoxur

Dikutip dari : United States Environmental Protection Agency.
Reregistration Eligibility Decision (RED): Propoxur.; 1998:2-7. Available
at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168649698000051>.⁴⁴

2.5 Keganasan Sel Leydig (Non Germ Cell Carcinoma)

25.1 Epidemiologi dan Klasifikasi

Kanker testis merupakan kanker tersering pada pria umur 15-44 tahun. Faktor geografis dan etnis berpengaruh terhadap kejadian tumor. Area dengan insiden kanker testis terbesar merupakan Eropa bagian utara (Norwegia dan Denmark) dan terendah pada Asia dan Afrika. Data dunia tahun 2008 di icdmasikan terdapat >5200 kasus baru dan 10.000 jiwa meninggal dunia.^{1,2} insiden tertinggi menurut ras pada Kaukasian, sebaliknya ras kulit gelap

lerendah.³

19

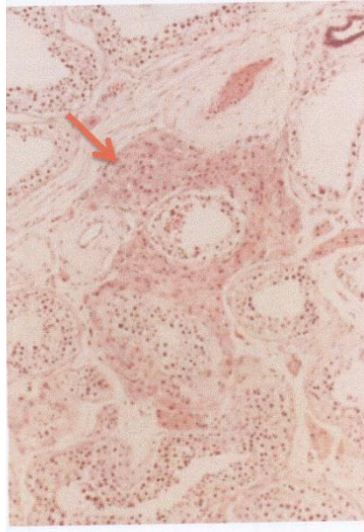
Dua puluh per sen (20%) dari keseluruhan kanker pada pria merupakan kanker testis.¹² Di perkirakan 98% dari kanker testis merupakan kanker sel [germinal (TGCT). Sisanya merupakan kanker stroma. Di dalamnya termasuk kanker sel Leydig (0,2%) dan kanker sel Sertoli (0,1%).^{2,18} Insiden tertinggi Insiden tertinggi tumor sel Leydig pada usia 3-9 tahun.³⁸

Secara umum tumor sel Leydig merupakan neoplasma jinak. Penyebab **tumor** testis sampai saat ini belum di ketahui. Di yakini penyebabnya adalah “ ya mutasi dari reseptor LH pada sel Leydig.³ Tumor sel Leydig biasanya ul pada penderita sindroma Klinefelter.³⁸

1.5.2. Faktor Predisposisi

Belum ada studi epidemiologi sistematis dari populaSi umum untuk potensi factor etiologi. Saat ini faktor resiko yang diketahui terbatas kriainan bawaan sistem endokrin seperti hiperplasi adrenal dan sindroma g pekaan reseptor androgen (androgen insufficiency syndrome/MS), Klinefelter, criptorchidismus, dan atrofi testis.¹¹

Aksi EDC pada fungsi sel Leydig dan reproduksi tergantung dari rute dosis, dan waktu paparan (tahapan perkembangan dari organisme targe paparan) Faktor resiko ini menentukan potensi merugikan yang dapat terjadi pada fungsi organ reproduksi



Gambar 7 : Hiperplasi Sel Leydig dengan peningkatan jumlah sel Leydig di antar tubulus

Dikutip dari Naughto CK, NadlerRB, Basler JW, Humphrey PA. Leydig cell hyperplasi. Britiis J. Urol. 1998; 17:57-65⁴⁵