

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem endokrin

Sistem endokrin yang juga disebut sistem hormon, ditemukan pada semua mamalia, burung, ikan dan beberapa tipe lain dari organisme hidup. Sistem endokrin memiliki peranan penting dalam mempertahankan dan mengontrol berbagai macam fungsi tubuh yang penting. Sistem endokrin ini terbentuk dari beberapa kelenjar endokrin yang terletak pada beberapa tempat yang berbeda di dalam tubuh. Organ-organ dari kelenjar endokrin itu terdiri dari hipotalamus, pituitari, ovarium, testis, kelenjar adrenal, pankreas, kelenjar tiroid, kelenjar paratiroid, kelenjar pineal, dan timpus. Kelenjar endokrin ini saling terhubung dengan melalui bahan kimia yang disebut hormon. Hormon ini di sintesis dan disimpan dalam kelenjar endokrin masing-masing dan dilepaskan oleh kelenjarnya dan memberikan efek kepada setiap target organnya. Kelenjar endokrin disebut juga sebagai "*duct-less glands*" atau kelenjar yang tidak memiliki saluran, kelenjar endokrin langsung menyekresikan produknya melalui aliran darah atau ruang interstisial (Wu dan McAndrews, 2012).

Sistem endokrin mengatur proses biologis di dalam tubuh, mulai dari konsepsi sampai dewasa dan menjadi tua, termasuk perkembangan otak, sistem saraf, pertumbuhan dan fungsi sistem reproduksi, demikian juga metabolisme dan kadar gula darah. Ovarium pada wanita, testis pada pria, hipotalamus, kelenjar hipofisis, pankreas, tiroid dan kelenjar adrenal adalah unsur utama dalam sistem endokrin. Beberapa fungsi utama dari sistem endokrin termasuk mengatur perkembangan dan pertumbuhan, regulasi dari garam dan keseimbangan air, kontrol tekanan dan volume darah, mengontrol fungsi

reproduksi dan masih banyak lagi. Semua sistem endokrin saling bekerja sama dengan organ dan sistem tubuh yang lain seperti ginjal, sistem saraf, sistem imun, sistem digestif dan sistem reproduksi untuk mempertahankan homeostasis (Turnbull dan Rivier, 1999).

2.2 Endocrine disruptors

Endocrine disruptors (xenohormone) merupakan suatu unsur eksogen yang dapat menimbulkan efek yang kurang menguntungkan bagi kesehatan karena dapat mengganggu fungsi dari endokrin. Sejak tahun 1998, proses yang meliputi prioritas, penapisan (*screening*), dan uji bahan kimia untuk kerja tersebut telah berjalan dan berkembang di seluruh dunia. Bahan kimia ini dapat bersifat mirip, meningkatkan atau menghambat kerja dari hormon (Naz dan Sikka, 1999).

Pada awalnya, *endocrine disruptors* diperkirakan hanya mengganggu pada *nuclear hormone receptors* seperti estrogen, androgen, progesteron, tiroid dan reseptor retinoid. Namun, pada studi selanjutnya diketahui bahwa mekanisme dari *endocrine disruptors* tidak semudah itu. *Endocrine disruptors* juga dapat menimbulkan efek pada sistem endokrin dan sistem reproduksi melalui hubungannya dengan *nuclear reseptor*, reseptor membran estrogen, reseptor neurotransmitter (reseptor serotonin, dopamin, dan norepineprin), orphan reseptor (aryl hydrocarbon reseptor), jalur-jalur enzimatik seperti biosintesis dan metabolisme steroid, dan mekanisme lainnya (Unuvar dan Buyukgebiz, 2012). Pemeriksaan *in vitro* saja tidak dapat dipercaya untuk tujuan regulasi, dan studi pada hewan sangat diperlukan. Respon endokrin yang berbeda pada reptil dan invertebrata laut telah diobservasi. Pada manusia, penyebab hubungan

antara paparan dari agen spesifik dari lingkungan dan efek samping terhadap kesehatan yang disebabkan oleh modulasi endokrin belum mapan (Loomis AK dan Thomas P, 2000).

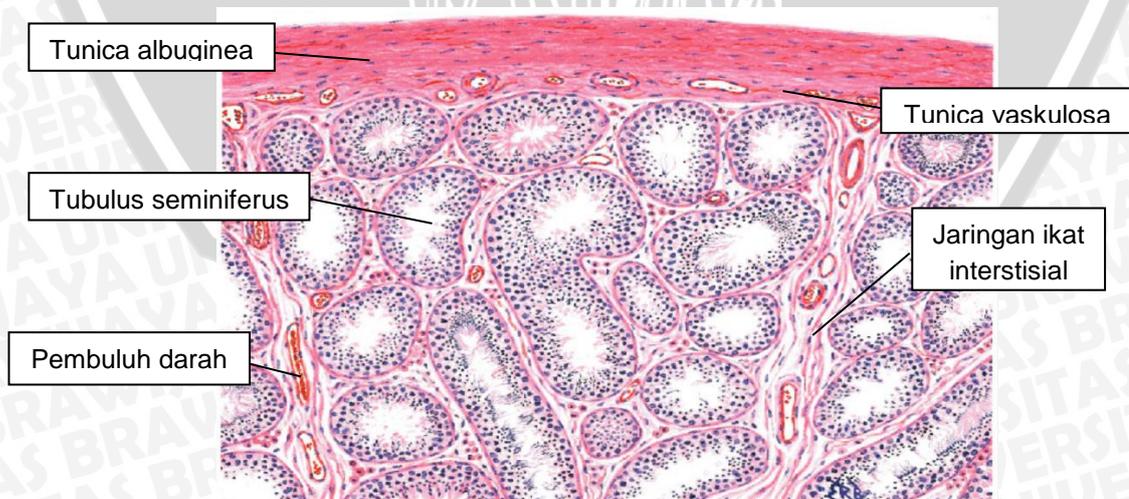
Banyak penelitian telah dilakukan untuk mengungkapkan penyebab masalah *endocrine disruptor*, khususnya terjadinya infertilitas. Program penapisan *endocrine disruptors* oleh *environmental protection agency* (EPA) dari Amerika, difokuskan pada estrogen, androgen dan hormon tiroid (Endo *et al.*, 2005). Hasil penelitian terkini menjelaskan bahwa adanya kemungkinan efek yang merugikan dari toksin lingkungan, seperti dari tumbuhan, terhadap fungsi reproduksi. Tumbuhan menghasilkan berbagai bahan untuk manusia, baik yang menguntungkan maupun yang merugikan. Salah satu bahan yang dapat merugikan adalah isoflavon (Karahalil, 2006). Bahan-bahan yang memiliki sifat *endocrine disruptors* dapat ditemukan dalam berbagai macam, dapat berupa bahan kimia sintetik seperti pestisida (methoxychlor, DDT), fungisida (vinclozolin), dan agen farmasi (diethylstilbestrol). Dapat juga ditemukan di alam seperti pada kacang kedelai (isoflavon) (Unuvar dan Buyukgebiz, 2012).

2.3 Testis

Testis merupakan kelenjar tubuler kompleks yang mempunyai 2 fungsi yaitu hormonal dan reproduksi. Testis berkembang di dekat ginjal, pada bagian posterior abdomen. Testis mulai turun ke skrotum melalui *canalis inguinalis* selama bulan kedua perkembangan fetus (Junqueira dan Carneiro, 1980).

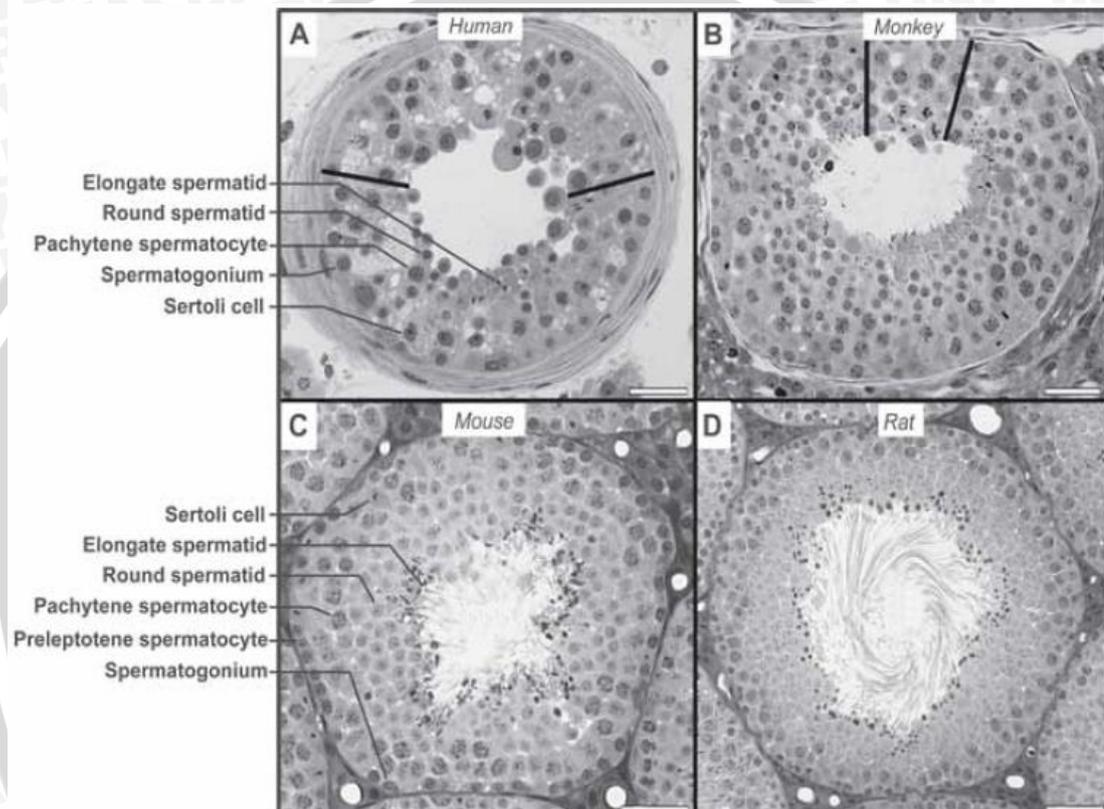
Bagian terluar dari testis dilapisi dengan satu kapsul jaringan ikat yang tebal, yaitu *tunica albuginea*. Kemudian di bagian posterior *tunica albuginea* semakin tebal dan meluas ke bagian dalam testis dan membentuk mediastinum

testis. Mediastinum testis akan membentuk suatu jaringan ikat tipis yang memanjang dan akan membagi testis menjadi kompartemen dan dikenal sebagai lobulus testis. Setiap 200 – 300 lobulus terdapat 1 – 3 tubulus yang melingkar atau tubulus seminiferus, tempat dimana sperma diproduksi. Proses dimana tubulus seminiferus memproduksi sperma disebut spermatogenesis. Setiap tubulus seminiferus memiliki 2 tipe sel, sel spermatogenik (*sperm-forming cells*), dan sel sertoli, yang berperan membantu proses spermatogenesis (Holly, 2007). Sel sertoli terletak pada membran basal dan memanjang hingga lumen tubulus seminiferus. Letak sel sertoli yang saling berdekatan membentuk *tight junction* yang dapat berfungsi sebagai *blood-testis barrier*. Sel sertoli membantu dan melindungi sel spermatogenik yang sedang berkembang melalui beberapa cara. Mereka memberi makan spermatosit, spermatid, dan sperma; fagositosis sitoplasma spermatid yang berlebihan; dan mengontrol pergerakan dari sel spermatogenik dan melepaskan sperma menuju lumen tubulus seminiferus. Sel sertoli juga memproduksi cairan untuk transport sperma, sekresi hormon inhibin, dan mengontrol efek dari testosteron dan FSH (*Follicle Stimulating Hormone*) (Tortora dan Derrickson, 2009).



Gambar 2.1 Irisan testis bagian perifer (Eroschenko, 2010)

Di sekitar tubulus seminiferus terdapat fibroblas, sel mirip otot, saraf, pembuluh darah, dan pembuluh limfe. Selain itu, diantara tubulus seminiferus juga terdapat sel epiteloid dan sel Leydig yang berperan dalam produksi hormon testosteron (Eroschenko, 2010).



Gambar 2.2 Tubulus seminiferus potongan melintang pada beberapa mamalia. (A) pada manusia, (B) pada monyet kecil *Callithrix penicillata*, (C) mencit, dan (D) tikus. Bars = 40 μm (A, B, dan C); dan 60 μm (D). (Hess dan Franca, 2008)

2.3.1 Testosteron

Pada pria testosteron berperan dalam perkembangan jaringan reproduksi seperti testis dan prostat, seperti juga tanda-tanda karakteristik seksual yang lain misalnya otot, massa tulang dan pertumbuhan rambut tubuh. Selain itu juga untuk berguna untuk mencegah osteoporosis (Reed *et al.*, 2006).

Seperti hormon steroid yang lain, testosteron juga berasal dari kolesterol. Produksi terbanyak dari testosteron sebagian besar di produksi oleh testis

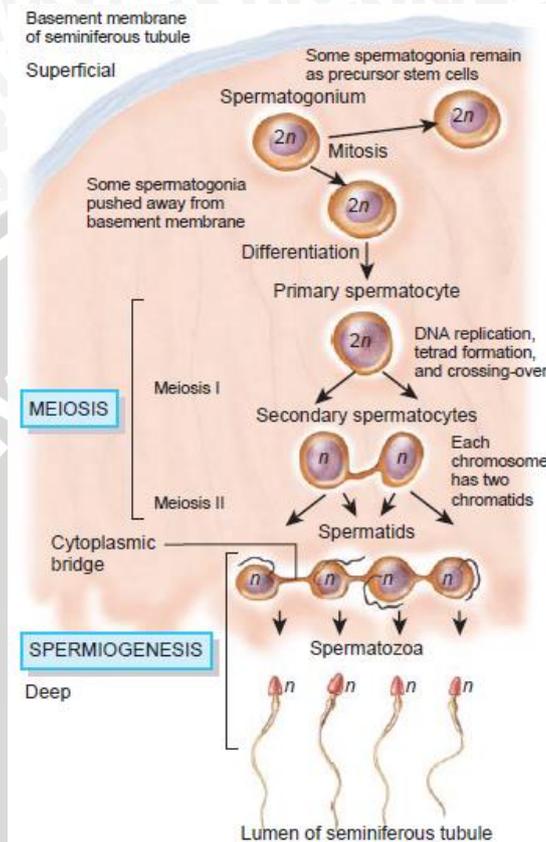
(>95%) pria. Pada pria, testosteron primer di sintesis di sel Leydig. Produksi dari testosteron di regulasi oleh hormon dari hipotalamus, adenohipofisis, dan gonad. *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) disekresikan dari hipotalamus yang kemudian terikat pada gonadotropin yang berada di kelenjar pituitari anterior. Hal ini akan merangsang dari pelepasan FSH dan LH ke dalam aliran darah. FSH bekerja pada tubulus seminiferus dari testis untuk menginisiasi spermatogenesis, sedangkan LH akan merangsang sel leydig untuk mensekresikan testosteron (Luetjens dan Weinbauer, 2012). Pada fase terakhir, peningkatan level testosteron melalui mekanisme umpan balik negatif pada hipotalamus dan pituitari akan menghambat lepasnya GnRH, FSH dan LH (Bassil *et al.*, 2009).

2.3.2 Spermatogenesis

Spermatogenesis merupakan suatu proses dimana sel spermatogonium berubah menjadi spermatozoa dalam jangka waktu tertentu, dan terjadi di salah satu bagian testis yaitu tubulus seminiferus. Sel spermatogonium merupakan salah satu bentuk dari *stem cell*, dan memiliki kromosom diploid (2n) (Hess dan Franca, 2008).

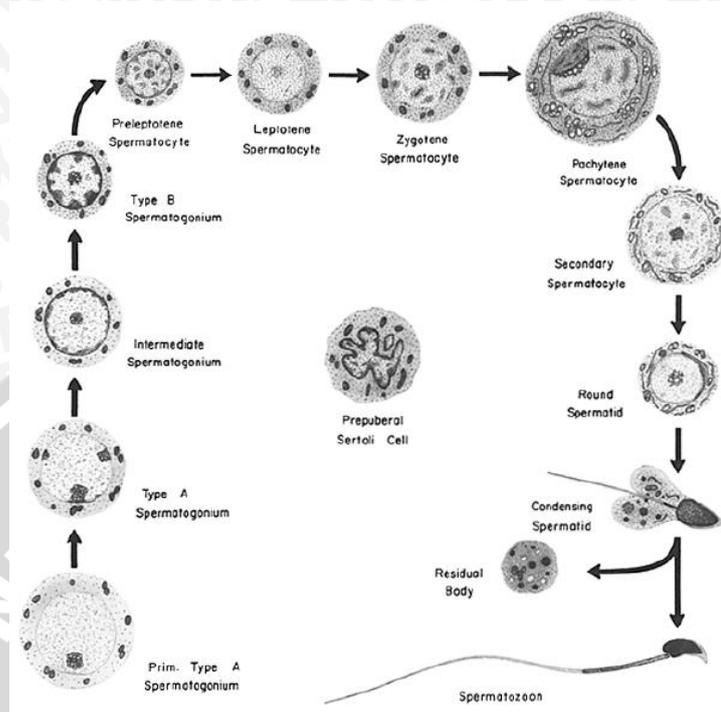
Fase pertama dari proses spermatogenesis yaitu mitosis. Pada fase ini spermatogonium terjadi replikasi DNA sehingga menjadi 2 yaitu spermatosit primer dan spermatogonium, dengan jumlah kromosom masing – masing 46. Spermatogonium dari hasil mitosis akan tetap berada di membran basal yang berfungsi sebagai cadangan untuk proses spermatogenesis berikutnya. Sementara itu, spermatosit primer akan melanjutkan fase selanjutnya, yaitu meiosis I. Hasil dari meiosis I ini yaitu 2 spermatosit sekunder, pada fase ini tidak terjadi replikasi DNA sehingga masing–masing spermatosit memiliki jumlah

kromosom 23. Setiap kromosom pada spermatosit sekunder masih terdapat 2 kromatid yang menempel di di sentromer (Tortora dan Derrickson, 2009).



Gambar 2.3 Spermatogenesis (Tortora dan Derrickson, 2009)

Pada fase ketiga terjadi meiosis II, pada fase ini spermatosit sekunder membelah menjadi spermatid dengan masing – masing 1 kromatid. Fase terakhir dari spermatogenesis yaitu, spermiogenesis, proses spermatid berubah menjadi sperma. Pada fase ini tidak terjadi pembelahan sel, masing – masing spermatid berubah menjadi satu sel sperma. Setelah itu sperma akan masuk ke dalam lumen tubulus seminiferus (Tortora dan Derrickson, 2009).



Gambar 2.4 Skema diagram spermatogenesis pada testis tikus masa prepubertas dan dewasa. Proses ini terbagi menjadi tiga fase; (1) fase mitosis spermatogonium (*ascending axis*); (2) meiosis, ditandai dengan perpanjangan profase meiosis (*horizontal axis*) dan dua divisi pengurangan yang menghasilkan 2 spermatosit sekunder dan 4 *round spermatid / early spermatid*; dan (3) spermiogenesis (*descending axis*) yang merupakan proses pembentukan spermatozoa. (Bellve *et al.*, 1977)

2.4 Kacang Kedelai

2.4.1 Taxonomy



Gambar 2.5 Kacang kedelai (Halliday, 2007)

Kingdom : Plantae
 Subkingdom : Viridaeplantae

Infrakingdom	: Streptophyta
Divisi	: Tracheophyta
Subdivisi	: Spermatophytina
Kelas	: Magnoliopsida
Ordo	: Fabales
Famili	: Fabaceae
Genus	: Glycine
Spesies	: <i>Glycine max</i> (ITIS, 2011)

2.4.2 Deskripsi

Kacang kedelai adalah salah satu tanaman polong-polongan yang telah dibudidayakan sejak 3500 tahun yang lalu di Asia Timur. Dan menjadi bahan dasar yang penting untuk berbagai jenis makanan, seperti kecap, tahu dan tempe. Kedelai putih diperkenalkan ke Indonesia oleh pendatang dari China. Kacang kedelai memiliki kandungan protein nabati dan minyak nabati yang melimpah (Hardiman, 2009).

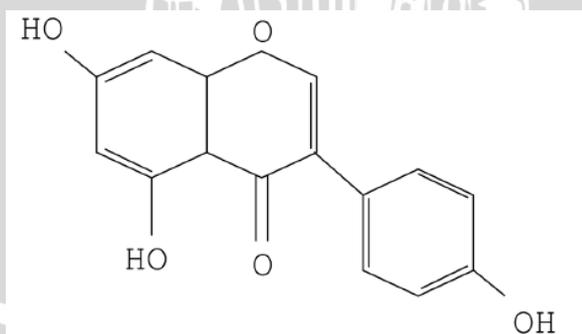
2.4.3 Susu Kedelai

Kacang kedelai dapat diubah menjadi beberapa bentuk olahan seperti tahu, tempe, taucu, kecap, dan juga susu kedelai. Kandungan gizi susu kedelai tidak kalah dengan susu hewani. Kandungannya yang tinggi akan protein menjadi salah satu alasan mengapa susu kedelai menjadi pengganti susu sapi maupun ASI. Selain itu, susu kedelai memiliki kandungan lemak, karbohidrat, kalsium, phosphor, zat besi, provitamin A, vitamin B kompleks (kecuali B12), dan air. Susu kedelai juga dapat dimanfaatkan sebagai alternatif susu hewani dan alternatif bagi anak-anak yang memiliki keadaan khusus seperti intoleransi terhadap protein susu sapi. Selain itu, kacang kedelai juga dapat dimanfaatkan

sebagai antikanker, dan *hormone replacement therapy* (Messina & Wood, 2008). Kandungan lain dari kacang kedelai yang masih belum banyak diketahui oleh masyarakat yaitu isoflavon.

2.5 Isoflavon dan Fertilitas Pada Pria

Terdapat empat sub kelas dari *phytoestrogen* yaitu *lignans*, *isoflavones*, *flavones*, dan *coumestrans*. Semua dari jenis *phytoestrogen* ini dapat berikatan dengan reseptor estrogen secara kompetitif karena mereka memiliki afinitas yang besar terhadap reseptornya. Mereka memiliki berat molekul dan struktur cincin fenol yang hampir mirip dengan struktur estrogen. Seperti genistein (4',5,7 trihydroxyisoflavone) dan diadzein (4',7 trihydroxyisoflavone) yang merupakan jenis fitoestrogen yang paling terkenal pada makanan orang barat (COT, 2003). Namun, studi yang dilakukan oleh salah satu grup di Amerika (Ratna, 2002) menunjukkan bahwa genistein bertindak sebagai agonis apabila hanya diberikan sendirian, sedangkan bertindak sebagai antagonis apabila secara bersamaan terdapat estrogen endogen.



Gambar 2.6 Struktur molekul dari genistein (4',5,7 trihydroxyisoflavone) (Bagchi, 2011)

Orang-orang dari timur banyak yang telah mengonsumsi *phytoestrogen* dalam bentuk kedelai sebagai salah satu diet tradisional selama berabad-abad. Contohnya di Korea, rata-rata intake isoflavon yaitu 14.88mg/hari (Kim dan

Kwon, 2001). Sebuah studi melaporkan terdapat penurunan berat testis pada pria Jepang dan sedikit mengindikasikan adanya gangguan pada sistem reproduksi (Mori, 2001). Selain itu, angka kelahiran di Jepang menunjukkan penurunan yang signifikan setelah beberapa dekade ini (Yanagishita, 1992).

