

Efek Paparan Timbal terhadap Infertilitas Pria

Putri C. T. Panggabean, Sylvia Soeng, dan July Ivone

Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstract

Industrial and technological advances have brought a great benefit in human life, but these also bring negative effects to human and environment. Several toxic agents often influence human health, one of them is lead which give toxic effect on male reproductive system.

Lead can cause male infertility through two main mechanisms. First, lead reduces the mannose receptors so that the sperms are unable to conduct the acrosome reaction, or cause premature acrosome reaction. Secondly, lead competes with zinc in binding protamine, as the result, it will interfere the chromatin stability of the sperms which are closely related to male fertility.

Keywords: lead, male infertility, acrosome reaction, protamine

Pendahuluan

Saat ini, kehidupan manusia sangat bergantung pada kecanggihan teknologi dan produk-produk perindustrian. Namun tanpa disadari, banyak juga dampak negatif yang ditimbulkan, misalnya limbah industri yang mencemari air dan tanah, debu industri yang membahayakan para pekerja, asap kendaraan dan pabrik yang seringkali juga menyulitkan manusia. Berbagai zat polutan dan frekuensi paparan yang cukup sering akan mengganggu kesehatan manusia.

Dalam kehidupan sehari-hari, manusia sering terpapar timbal, baik di rumah, lingkungan di luar rumah, maupun di tempat kerja. Sebagai negara yang tercemar timbal, Indonesia masuk dalam urutan ke-5 menurut *Political and Economic Risk Consultancy Ltd (PERC)*, setelah India, Cina, Vietnam, dan Filipina.¹ Di Indonesia, kurang lebih 70% pencemaran udara disebabkan oleh emisi kendaraan bermotor yang mengandung antara lain timbal/timah hitam (Pb), *suspended particulate matter*

(SPM), oksida nitrogen (NO_x), hidrokarbon (HC), karbon monoksida (CO), dan oksida fotokimia (Ox).² Penggunaan bensin bebas timbal sampai tahun 2006 baru dilaksanakan di beberapa kota/daerah, antara lain di Jakarta, Bogor, Tangerang, Bekasi, Cirebon, Batam, dan Bali.³

Ambang batas timbal di udara yang ditetapkan oleh WHO adalah 0,5 µg/m³, Bandung merupakan kota ke-2 dengan tingkat pencemaran timbal yang cukup tinggi (2 - 3,5 µg/m³) setelah Makassar (9 µg/m³). Kadar timbal di beberapa daerah padat lalu lintas di Bandung terbukti melampaui ambang batas, misalnya kadar timbal di Alun - Alun adalah 0,6 - 2,4 µg/m³, Jln. Merdeka 1,57 µg/m³, dan Jln. Ganesha 0,97 µg/m³.⁴

Keracunan akut oleh timbal jarang sekali terjadi, namun paparan timbal dalam jangka waktu panjang dapat menimbulkan berbagai kelainan. Pada orang dewasa dapat menyebabkan gejala anoreksia, muntah, nyeri perut, diare atau konstipasi. Penderita akan

mengalami sakit kepala, lesu, depresi, gangguan tidur berupa insomnia atau hipersomnolen, kadang berkelakuan agresif atau antisosial, tidak dapat berkonsentrasi. Pada paparan yang lebih berat dapat menyebabkan anemia mikrositik, neuropati motorik, hipertensi, hiperurikemia, dan gagal ginjal. Pada laki-laki dapat menurunkan libido, menurunkan jumlah sperma dan menyebabkan morfologi sperma yang abnormal sehingga mengakibatkan infertilitas. Pada wanita menyebabkan gangguan menstruasi, pada ibu hamil dapat menyebabkan abortus spontan atau bayi lahir mati. Pada anak-anak yang dalam waktu lama terpapar timbal dapat menyebabkan gangguan proses belajar, menurunkan daya tangkap dan intelegensia. Anak mengeluh sakit kepala, menjadi iritatif, hiperaktif, sulit tidur, atau malah menjadi letargi, anoreksia tapi tidak muntah, perut sering kolik, diare atau konstipasi. Anemia juga dapat terjadi. Bila terdapat gejala nyeri perut, anemia hemolitik, gangguan neurologis termasuk sakit kepala, haruslah dicurigai keracunan timbal.^{5,6}

Timbal

Timbal merupakan logam berat berwarna kelabu kebiruan dengan densitas tinggi dan tahan korosi, terdapat secara universal dalam jumlah kecil pada batu-batuan, tanah, dan tumbuhan. Pada suhu 550°-600°C timbal akan menguap serta bereaksi dengan oksigen dalam udara membentuk timbal oksida.⁷

Sekitar 40% dari timbal digunakan sebagai logam, 25% sebagai logam campuran, dan 35% sebagai campuran kimia. Logam timbal banyak digunakan dalam industri bangunan,

sebagai pelapis kabel, bahan dasar solder, bahan pengisi dalam industri mobil, pembuatan baterai, pemanas untuk mandi, kaleng makanan, piring keramik, kosmetik, cat rambut, krayon, dan mainan anak-anak. Oksida timbal digunakan dalam industri baterai, produksi karet, serta cat.^{8,9} Pemajanan di dalam rumah dapat melalui cat tembok, air minum, atau debu sehingga anak-anak pun dapat terpajan.¹⁰ Pekerja dalam bidang industri manufaktur, konstruksi bangunan, pertambangan, industri baterai, industri keramik, pengecoran logam tukang cat, dan pengrajin pot termasuk kelompok yang berisiko terpajan timbal. Asap kendaraan bermotor juga merupakan salah satu sumber pencemaran udara oleh timbal sehingga penjaga pintu tol atau polisi merupakan kelompok berisiko tinggi karena frekuensi terpajan asap kendaraan.^{6,11} Batas pajanan timbal yang diperbolehkan menurut ABLES (*Adult Blood Lead Epidemiologi and Surveillance*) adalah 25µg/dL, sedangkan menurut OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) adalah 40 µg/dL.¹¹

Timbal masuk ke dalam tubuh manusia terutama melalui inhalasi dan saluran pencernaan.⁸ Absorpsi melalui kulit terbatas pada senyawa organik (alkil timbal dan naftenat timbal). Timbal yang diabsorpsi diangkut oleh darah ke organ-organ lain, sekitar 95% terikat dengan eritrosit dan 1% terikat plasma. Timbal plasma dapat berdifusi ke jaringan kemudian disimpan dalam jaringan keras (tulang, rambut, kuku, dan gigi) dan jaringan lunak (sumsum tulang, sistem saraf, ginjal, hati, otak, kulit, dan otot rangka). Saat tubuh dalam keadaan stres, seperti hamil, menyusui, atau terserang penyakit kronis, timbal dari jaringan lunak akan dilepaskan ke dalam darah sehingga

kadarnya meningkat,⁸ kemudian terjadi distribusi timbal antara jaringan keras dan lunak.⁷ Diperkirakan bahwa pembersihan separuh beban timbal tubuh memerlukan waktu berbulan-bulan bahkan bertahun-tahun sehingga walaupun dalam dosis kecil, timbal dapat menyebabkan keracunan. Timbal pun dapat menembus plasenta sehingga kadar timbal pada fetus berkaitan dengan kadar timbal maternal. Timbal di intraseluler berikatan dengan kelompok sulfhidril dan beberapa enzim seluler termasuk yang terlibat dalam sintesis heme. Selain itu, timbal juga berikatan dengan membran mitokondria dan mempengaruhi sintesa protein dan asam nukleat.¹³

Timbal terutama diekskresi oleh ginjal melalui urin, feses, keringat, dan pengelupasan epidermis kulit. Penyakit tulang (osteoporosis, fraktur) dapat meningkatkan pelepasan timbal dari tempat penyimpanannya sehingga kadarnya dalam darah juga meningkat.⁷

Timbal akan terakumulasi di tubuh manusia dan menimbulkan gangguan kesehatan karena dapat memberikan efek toksik pada berbagai sistem tubuh, antara lain saluran pencernaan (spasme usus halus, pigmentasi kelabu pada gusi), sistem hematopoietik (anemia hemolitik), sistem saraf (konvulsi, delirium, dan koma), ginjal (aminoasiduria, glikosuria, dan hiperfosfaturia), endokrin (pertumbuhan tulang dan gigi terganggu), sistem reproduksi (berat badan lahir rendah, kelahiran prematur dan penurunan jumlah dan motilitas sperma).^{5,6,7,8,14}

Spermatogenesis

Spermatogenesis adalah proses sel primordial berkembang menjadi sel

spermatozoa yang matang, merupakan salah satu proses penting dan sangat esensial untuk reproduksi. Spermatogenesis terjadi di tubulus seminiferus selama kehidupan seksual aktif, sebagai akibat dari rangsangan oleh hormon gonadotropin hipofisis anterior, dimulai rata-rata pada usia 13 tahun dan berlanjut sepanjang hidup. Suhu terbaik untuk proses produksi sperma adalah 2°C di bawah suhu tubuh normal, itulah sebabnya mengapa skrotum tergantung di luar tubuh.¹⁵

Spermatogenesis mencakup spermatositogenesis dan spermiogenesis. Pada spermatositogenesis, sel primordial akan bermitosis menghasilkan spermatogonia tipe A dan spermatogonia tipe B. Spermatogonia tipe A untuk menjaga persediaan sel primordial, sedangkan spermatogonia tipe B bermitosis dalam rata-rata 24 hari untuk menghasilkan spermatosit primer.¹⁶ Pada akhir hari ke-24, spermatosit primer akan mengalami meiosis pertama menjadi spermatosit sekunder. Dalam dua sampai tiga hari, terjadi meiosis kedua membentuk spermatid yang terletak di daerah sekitar lumen tubulus seminiferus. Spermatid akan mengalami transformasi untuk menjadi spermatozoa, prosesnya disebut spermiogenesis.^{15,16}

Infertilitas Pria

Pasangan suami istri disebut infertilitas primer jika istri belum berhasil hamil walaupun bersanggama teratur dan dihadapkan kepada kemungkinan kehamilan selama dua belas bulan berturut-turut. Pasangan disebut infertilitas sekunder jika istri pernah hamil, akan tetapi tidak berhasil hamil lagi walaupun bersanggama teratur dan dihadapkan kepada kemungkinan kehamilan selama dua

belas bulan berturut-turut. Infertilitas idiopatik adalah bentuk infertilitas yang setelah pemeriksaan lengkap kedua pasangan dinyatakan normal dan ditangani selama dua tahun tidak juga berhasil hamil.¹⁷

Penyebab infertilitas pria dapat berupa gangguan spermatogenesis yang bisa terjadi pratestis (misalnya hipogonadisme, kelebihan estrogen, kelebihan androgen, kelebihan glukokortikoid, dan hipotiroidisme), atau pada testis (misalnya gangguan maturasi, hipospermatogenesis, sindroma sel Sertoli, sindroma Klinefelter, kriptorkidisme, orkhitis, dan lain-lain). Kelainan di luar organ testis, seperti varikokel dan hidrokkel, dapat menyebabkan gangguan produksi sperma. Penyebab lain adalah gangguan fungsi sperma yang dapat disebabkan oleh pyospermia, hemo-spermia, terdapat antibodi antisperma, nekrozoospermia, dan astenozoospermia. Infertilitas pria bisa disebabkan juga oleh gangguan transportasi sperma, antara lain kelainan anatomi dari saluran-saluran yang dilewati sperma. Kelainan anatomi itu bisa berupa agenesis vas deferens maupun vesikula seminalis, hipospadia dan epispadia, obstruksi vas deferens atau epididimis yang bisa disebabkan TB epididimis, gonokokal epididimis, paska trauma, klamidial epididimis, serta mikoplasma epididimis. Kelainan anatomi yang didapat bisa disebabkan tindakan vasktomi.^{17,18}

Adapun faktor-faktor lain yang mempengaruhi fertilitas pria antara lain asupan gizi sehari-hari, kebiasaan merokok, penggunaan celana dalam yang terlalu ketat, narkoba, radiasi, pajanan terhadap logam berat, bersepeda, dan obat-obatan.^{16,20,21}

Mekanisme Pajanan Timbal terhadap Infertilitas Pria

Sebuah penelitian di Italia mengungkapkan bahwa gas buang kendaraan bermotor bisa merusak sperma dan menurunkan kesuburan pria. Penelitian yang dilakukan terhadap 85 penjaga pintu tol yang terpajan timbal selama 6 jam setiap hari dan 85 pria dengan umur yang sama yang tinggal di daerah sekitar pintu tol sebagai kelompok kontrol. Hasil penelitian menunjukkan bahwa jumlah sperma kedua kelompok tidak berkurang, hormon FSH, LH, dan testosteron yang dibutuhkan untuk spermatogenesis masih dalam batas normal, tetapi motilitas sperma menurun. Dari hasil wawancara menunjukkan bahwa kelompok sampel membutuhkan waktu rata-rata 15 bulan untuk membuat istri mereka hamil sedangkan kelompok kontrol hanya membutuhkan waktu setengahnya. Hal ini dihubungkan dengan tingginya nitrogen oksida, sulfur oksida, dan timbal di udara pada daerah pintu tol yang dapat menyebabkan kadar methaemoglobin meningkat dengan akibat menurunkan kualitas sperma.²²

Penelitian dengan metode *double-blind study* terhadap kadar ion metal dan fungsi sperma dalam cairan semen telah dilakukan pada pasangan dari 140 wanita yang menjalani IVF (*in vitro fertilization*), kelompok kontrol merupakan sperma dari 9 donor fertil. Kelompok sampel belum diketahui penyebab infertilitasnya sedangkan kelompok kontrol spermanya dipajankan dengan timbal eksogen, hasilnya ternyata sperma kelompok kontrol mengalami perubahan yang sama dengan sperma kelompok sampel. Data yang didapat menunjukkan kadar timbal dalam cairan semen yang tinggi akan

mempengaruhi kemampuan sperma mengikat dan membuahi sel telur. Untuk membuahi sel telur, sperma harus mengikat sel telur terlebih dahulu, reseptor manosa yang terletak di bagian kepala sperma akan mengenali manosa di lapisan luar sel telur. Pengikatan yang berhasil akan menginduksi reaksi akrosomal di mana sperma melepaskan enzim hyaluronidase dan enzim proteolitik yang akan mencerna lapisan glikoprotein sel telur sehingga memudahkan sperma berpenetrasi, kemudian membran sel sperma berfusi dengan membran sel telur dan kepala sperma menancap pada sel telur sedangkan ekor sperma akan melepaskan diri. Kadar timbal yang tinggi dalam cairan semen menurunkan jumlah reseptor manosa, mengakibatkan sperma tidak mampu mengadakan reaksi akrosomal yang diinduksi manosa (*mannose induced acrosome reaction/MIAR*). Selain itu, kadar timbal yang tinggi juga dapat menyebabkan reaksi akrosomal prematur sebelum sperma kontak dengan sel telur sehingga menghambat fertilisasi. Penurunan kesuburan bisa juga disebabkan timbal menggantikan kalsium yang esensial dalam proses spermatogenesis dan fungsi sperma. Pendapat yang menyatakan bahwa timbal mempengaruhi program kematian sel prekursor sperma hanya terbukti pada hewan percobaan. Percobaan pada tikus yang ditingkatkan kadar timbal di testisnya ternyata mempengaruhi program kematian sel prekursor sperma, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mendukung bahwa timbal berperan dalam penurunan jumlah sperma dengan cara mempengaruhi program kematian sel. Peningkatan akumulasi timbal dalam tubuh semakin dipermudah bila seseorang mengon-

sumsi alkohol, merokok, kurang olahraga, kadar laktosa meningkat, dan diet tinggi lemak.^{15,23,24,25,26}

Penelitian pada beberapa donor yang fertil menunjukkan bahwa timbal akan berinteraksi dengan HP2 (*Human Protamine 2*). Selama proses spermatogenesis, histon akan digantikan oleh protamin yang akan memadatkan dan melindungi DNA sperma. Pada manusia, *zinc* berperan pada stabilitas kromatin sperma dan berikatan dengan HP2. Timbal juga mempunyai kemampuan untuk berikatan dengan HP2 dengan cara bersaing dengan *zinc* karena HP2 mempunyai afinitas yang hampir sama, akan tetapi HP2 juga mempunyai tempat pengikatan tambahan untuk timbal yang tidak berhubungan dengan *zinc*. Interaksi antara timbal dan HP2 akan menurunkan ikatan HP2-DNA melalui beberapa cara, yaitu perubahan langsung pada molekul protein, interaksi langsung dengan DNA, atau memindahkan HP2 dari tempat pengikatannya dengan DNA. Hal tersebut mengakibatkan gangguan pada kondensasi kromatin sperma dan meningkatkan kerusakan DNA, dengan begitu kesuburan akan menurun.²⁷

Penelitian di Taiwan dilakukan terhadap 163 pekerja industri batere dengan mengukur *time to pregnancy* (TTP), ternyata hanya 41 pasangan yang dapat menghasilkan kehamilan setelah terpajan timbal. Penelitian Apostoli *et al.* menyatakan TTP berhubungan dengan paparan timbal di bawah 40 µg/dl, sedangkan Sallmén *et al.* menyatakan bahwa pria dengan kadar timbal di atas 30 µg/dl relatif mempunyai kesuburan yang menurun.²⁸ Beberapa penelitian lain yang diungkapkan oleh Jensen *et al.* menyatakan kadar timbal di bawah 50 µg/dl belum mempengaruhi TTP,

sehingga masih diperlukan penelitian-penelitian selanjutnya.²⁹ Pengukuran TTP sebenarnya kurang sensitif karena sangat dipengaruhi berbagai faktor antara lain frekuensi koitus, faktor wanita seperti keadaan sel telur, abnormalitas bentuk rahim, dan lain-lain sehingga infertilitas tersebut belum tentu murni disebabkan oleh gangguan pada sel sperma.

Penelitian di India dilakukan dengan sampel 95 pria pekerja industri cat yang terpajan timbal selama 7-15 tahun, dan 50 pria dengan status ekonomi yang sama sebagai kelompok kontrol. Pada kelompok sampel didapatkan densitas dan motilitas sperma yang memburuk dengan prevalensi tinggi bentuk kepala sperma yang abnormal. Fruktosa merupakan sumber energi utama untuk pergerakan sperma, adanya penurunan kecepatan gerak sperma mengindikasikan timbal mengganggu proses fruktolisis. Volume semen dan viskositas yang rendah, perpanjangan waktu likuefaksi, deviasi kadar fruktosa, kolesterol, dan protein cairan semen menunjukkan adanya gangguan aktivitas sekresi vesikula seminalis dan prostat setelah terpajan timbal di tempat kerja. Selain itu, konsentrasi timbal yang tinggi dalam darah dan semen menurunkan kualitas sperma dan kesuburan, 40% pekerja mengalami masalah kesuburan, tanpa mempengaruhi kadar serum FSH, LH, dan testosteron.³⁰

Penutup

Mekanisme pajanan timbal terhadap infertilitas pria masih terus diteliti dan dari penelitian-penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pajanan timbal akan menurunkan jumlah dan motilitas sperma, tidak

mempengaruhi kadar hormonal, mengganggu reaksi akrosomal, mempengaruhi program kematian sel prekursor sperma, mengganggu stabilitas kromatin sperma, dan mengganggu aktivitas sekresi vesikula seminalis dan prostat.

Efek timbal terhadap infertilitas pria dapat melalui dua mekanisme utama. Pertama, timbal dapat menurunkan jumlah reseptor manosa sehingga sperma tidak mampu mengadakan reaksi akrosomal atau dapat menyebabkan reaksi akrosomal prematur. Kedua, timbal akan bersaing dengan *zinc* untuk berikatan dengan protamin sehingga mengganggu stabilitas kromatin sperma.

Daftar Pustaka

1. Hery Suyono.2001. Awas! Setan gentayangan di udara. <http://www.indomedia.com>. 24 Maret 2006.
2. WALHI. 2004. Advokasi pencemaran udara. <http://www.walhi.or.id>. 5 Mei 2006.
3. Imy. 2006. Bensin timbal terus mengancam. <http://www.republika.co.id>. 28 Mei 2006.
4. Endang Sukendar, Ida Farida. 2005. Ancaman logam maut dari jalanan. <http://www.gatra.com>. 28 Mei 2006.
5. Habal R. 2006. Toxicity, Lead. <http://www.emedicine.com>. June, 23th 2008
6. Marcus S. 2007. Toxicity, Lead. <http://www.emedicine.com>. June, 23th 2008
7. Caroline Wijaya. 1993. *Deteksi dini penyakit akibat kerja*. Jakarta: EGC. h. 86-92
8. Stellman J.M. 1998. *Encyclopedia of occupational health and safety*, 4th ed. Geneva: International labour office. p. 63.19-63.23
9. Gagnon S. 2006. Lead. <http://education.jlab.org>, August 25th, 2006.

10. CPCS and Regents. 2000. Lead poisoning. <http://www.calpoison.org>, September 31st, 2006.
11. Occupational Illnesses and Injuries. 2006. Adult blood lead epidemiology and surveillance program. <http://www.epi.state.nc.us>, November 8th, 2006.
12. Roscoe R.J., Graydon J.R. 2006. Adult blood lead epidemiology and surveillance-united states 2003-2004. <http://www.cdc.gov>, November 8th, 2006.
13. La Dau J. 1990. *Occupational medicine*. USA: Appleton & Lange. p. 306-10
14. Lenntech. 2006. Lead. <http://www.lenntech.com>, August 25th, 2006.
15. Guyton and Hall. 1997. Fungsi reproduksi dan hormonal pria (dan kelenjar pineal). Dalam: Irawati Setiawan, ed. *Buku ajar fisiologi kedokteran*, edisi 9. Jakarta: EGC. h. 1265-71.
16. Slomianka L. 2004. Male reproductive system. <http://lab.anhb.uwa.edu.au>, August 21st, 2006.
17. Hermawanto dan Hadiwidjaja. 2002. Analisis sperma pada infertilitas pria. <http://www.tempo.co.id/>, 5 September 2006.
18. Akmal Taher. 2004. Pria sebagai penyebab sulit punya anak. <http://www.balitaanda.indoglobal.com>, 21 Agustus 2006.
19. Yundini. 2006. Hindari pemakaian celana dalam yang ketat dan mandi sauna. <http://www.mail-archive.com>. August 25th, 2006.
20. ADAM. 2006. Infertility in men. <http://www.mercydesmoines.org>, July 16th, 2006.
21. Disctarra. 2000. Infertilitas pria. <http://www.disctarra.com>, September 5th, 2006.
22. De Rosa M., Zarrilli S., Paesano L., Carbone U., Boggia B., Petretta M., et al. 2003. Traffic pollutants affect fertility in men. <http://humrep.oxfordjournals.org>, Juni 1st, 2006.
23. Benoff S., Centola G.M., Millan C., Napolitano B., Marmar J.L., Hurley I.R. 2003. Increased seminal plasma lead levels adversely affect the fertility potential of sperm in IVF. <http://www.humrep.oxfordjournals.org> June 1st, 2006.
24. Bhattacharya S. 2003. Lead may cause mystery male infertility. <http://www.newscientist.com>, May 28th, 2006.
25. McConnell H. 2003. Lead in seminal plasma should be measured in infertility testing. <http://www.docguide.com>, August 25th, 2006.
26. Willson M. 2003. US researchers find first conclusive evidence that lead linked to male infertility. <http://www.eurekalert.org>, May 28th, 2006.
27. Quintanilla-Vega B., Hoover D.J., Bal W., Silbergeld E.K., Waalkes M.P., Anderson L.D. 2000. Lead interaction with human protamine (HP2) as a mechanism of male reproductive toxicity. *Chem Res Toxicol*, 13: 594-600, September 5th, 2006.
28. Shiao C.Y., Wang J.D., Chen P.C. 2004. Decreased fecundity among male lead workers. <http://oem.bmjournals.com>, May 1st, 2006.
29. Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. 2006. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occupational Medicine* 2006 56(8):544-553.
30. Naha N., Chowdury A.R. 2005. Toxic effect of lead on human spermatozoa: a study among pigment factory workers. <http://www.ijoem.com>, May 16th, 2006.

