

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Stres psikologis seperti ansietas dapat didefinisikan sebagai pengalaman emosional yang tidak nyaman akibat perubahan biokimiawi, psikologis, dan tingkah laku. Dalam mengatasi stres, obat golongan benzodiazepine diberikan untuk indikasi hipnotik, sedatif dan anxiolitik pada semua umur di layanan kesehatan. Khususnya pada terapi *panic disorder* dan ansietas, obat golongan benzodiazepine seperti alprazolam dan diazepam menjadi obat yang populer dan efektif. Terapi dengan diazepam dalam pengobatan ansietas pra anestesi kemungkinan sudah beralih ke alprazolam. Alprazolam sebagai salah satu golongan obat benzodiazepine berada di urutan ke-13 dengan obat paling umum yang terjual tahun 2012 (Grohol, 2012; IMS Health, 2013). Dalam penggunaan obat berlebih atau *drug of abuse* pada jangka waktu lama, alprazolam memunculkan beberapa akibat buruk terhadap kesehatan, seperti *withdrawal syndrome*, toleransi, dan ketergantungan (Banerjee *et al.*, 2011). Alprazolam juga mempengaruhi peningkatan prolaktin pada pria pada sebagian kecil subjek penelitian manusia *volunteer* (Samplaski, 2015). Penggunaan benzodiazepine dapat menginduksi gangguan ereksi melalui inhibisi *proerectile central dopaminergic pathway* (VIDAL Hoptimal, 2016). Penggunaan obat dengan kandungan benzodiazepine mempengaruhi sistem regulasi hormon sehingga dapat menurunkan kadar testosteron pada produksi spermatozoa. Pemberian alprazolam juga dapat membatasi jalur vaskularisasi intratestikular yang berdampak pada penilaian parameter spermatozoa (Perrin *et al.*, 2017).

Berdasarkan data nasional di Amerika Serikat kunjungan pasien ke Unit Gawat Darurat (UGD) pada data peresepan alprazolam menunjukkan bahwa alprazolam paling umum terlibat pada kunjungan pasien UGD akibat penyalahgunaan obat tiap resep (1 dalam 311 resep) yang dibandingkan dengan obat golongan benzodiazepine lain—lorazepam (1 dalam 540), diazepam (1 dalam 517), dan clonazepam (1 dalam 321) (SAMHSA, 2013; Grohol, 2016). Konsumsi alprazolam di Indonesia selama rentang tahun 2010 - 2013 meningkat dengan rerata konsumsi sebesar 0,56 S-DDD (*Define Daily Doses for Statitiscal Purposes*). Hal ini berbeda dengan konsumsi diazepam di Indonesia. Selama periode 5 tahun konsumsi diazepam di Indonesia mengalami penurunan. Konsumsi tertinggi pada tahun 2010 sebesar 0,60 S-DDD dan terendah pada tahun 2014 sebesar 0,12 S-DDD (Priyatni, 2016). Berdasarkan profil farmakologi, alprazolam lebih poten dibandingkan diazepam, dengan 1 mg alprazolam sebanding dengan 10 mg diazepam (NICE, 2014). Alprazolam mudah terabsorpsi dan secara ekstensif dapat dimetabolisasi ke seluruh tubuh setelah pemberian melalui oral. Penggunaan alprazolam ini digunakan di luar aturan yang kemudian menunjukkan banyak efek samping.

Pemberian alprazolam berdasarkan penelitian mengakibatkan peningkatan konsentrasi dopamin ekstraselular pada striatum dan peningkatan level serotonin sehingga dapat terinduksi efek stimulasi terhadap tingkah lakunya pada hewan coba. Sebagian besar obat yang disalahgunakan atau yang menyebabkan adiksi secara konsisten akan berakhir pada pelepasan dopamin pada striatum (Willuhn *et al.*, 2010; Vander Weele *et al.*, 2014). Sebagai mekanisme respons terhadap depresi, stres kronis mengaktifasi *sympathetic-adrenal-system* (SAS), serta aksis *hypothalamic-pituitary-gonadal* (HPG), dan *hypothalamic-pituitary-adrenal* (HPA). Pada level hipotalamus, stimulasi aksis HPA ini berkaitan dengan aksis HPG melalui inhibisi

langsung terhadap *Gonadotropin releasing hormone* (GnRH) (Nargund, 2015). *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) sebagai hormon sentral dari aksis HPA dapat menekan pelepasan *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) yang akhirnya berakibat pada penurunan fungsi reproduksi (Raftogianny *et al.*, 2018). Paparan stres berulang dalam jangka waktu lama akan meningkatkan kadar glukokortikoid melalui proses inflamasi akut, terutama kortisol. Stres oksidatif kemudian muncul akibat ketidakseimbangan antara produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan aktivasi sistem antioksidan. Ketidakseimbangan ROS dan aktivasi sistem antioksidan menjadi berbahaya sebab produksi fisiologis ROS berperan penting dalam kapasitas spermatozoa atau proses reaksi akrosom, kemampuan fertilisasi oosit (Semet *et al.*, 2017). Produksi ROS yang meningkat melebihi kapasitas produksi antioksidan mengakibatkan pembentukan peroksidasi lipid, oksidasi protein, dan kerusakan DNA. Stres oksidatif menginduksi apoptosis dari sel leydig dan sel sertoli. Stres oksidatif akan mengganggu keseimbangan protein pro-apoptosis dan anti apoptosis. Apoptosis ini akan melibatkan perubahan selular dan biokimia terhadap proses spermatogenesis.

Pada penelitian hewan coba, terapi untuk stres khususnya stres kronis seperti obat fluoxetine dapat menurunkan proses spermatogenesis, motilitas sperma, dan densitas sperma. Selain itu pada penggunaan fluoxetine dalam jangka lama akan menurunkan jumlah spermatozoa dan motilitas spermatozoa pada grup fluoxetine dengan hewan coba kontrol (Riggin dan Koren, 2015). Pada penelitian mencit terinjeksi alprazolam, terdapat perubahan gambaran histopatologi terhadap struktur testis mencit. Perubahan ini tergantung pada dosis yang diberikan saat menginjeksi alprazolam. Pada mencit yang diterapi alprazolam dosis tinggi sekitar 4,5 mg/kg/BB, didapatkan kerusakan yang lebih parah dengan ditandai perubahan vakuola degeneratif pada epitel spermatogenik. Alprazolam juga dapat memberikan efek supresif pada fungsi testis sehingga

mengakibatkan infertilitas pada mencit seperti kepala amorf, ekor berpilin dan irregular. Saat diteliti dengan pengamatan ultrastruktural, *late spermatid* banyak didapatkan dengan deformitas kepala (Attia, 2013). Selain alprazolam, penggunaan diazepam sebanyak 2 mg/kg/hari dan dosis lebih tinggi mengganggu kualitas fertilitas pada hewan coba jantan (Taher dan Anber, 2015) Pemberian obat diazepam mengganggu keseimbangan antara sistem antioksidan dan oksidatif stres (Gopiseti *et al.*, 2013). Didapatkan penurunan jumlah hitung spermatozoa, viabilitas dan motilitas spermatozoa yang diikuti dengan peningkatan abnormalitas sperma. Kadar serum Follicle-stimulating hormone (FSH), Lutenizing hormone (LH), dan testosteron secara signifikan menurun setelah hewan coba tikus diberikan diazepam per oral selama 8 minggu. Pemberian obat jenis SSRI seperti Fluoxetine pada hewan coba mencit dengan dosis 2,6 mg/kg/BB, 7,8 mg/kg/BB, dan 13 mg/kg/BB selama 5 hari juga mengakibatkan penurunan jumlah *epididymal sperm* dan motilitas spermatozoa. Peningkatan *sister chromatid exchange* dan abnormalitas spermatozoa juga didapatkan pada dosis tertentu (Alzahrani, 2012). Citalopram juga mengakibatkan peningkatan kerusakan pada DNA *strand* serta kerusakan oksidatif DNA spermatozoa (Attia dan Bakheet, 2013). Obat golongan antidepressan *Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) juga dapat mengubah kualitas dan motilitas spermatozoa, khususnya fragmentasi DNA spermatozoa terutama oleh paroxetine (Tanrikut *et al.*, 2010; Brezina *et al.*, 2012; Erdemir *et al.*, 2014). Obat antidepressan lain seperti bupropion, mirtazapine, dan buspirone tidak menyebabkan gangguan seksual (Gratzke *et al.*, 2010; Giuliano dan Droupy, 2013; Taylor *et al.*, 2013; Clayton *et al.*, 2014; VIDAL Hoptimal, 2016). Beberapa obat antipsikosis seperti haloperidol dan clozapine juga dilaporkan telah menyebabkan disfungsi seksual dengan kehilangan libido pada subjek

penelitian manusia. Obat risperidone juga menyebabkan gangguan pada hasrat seksual, kesulitan ejakulasi dan orgasme (Bains dan Shah, 2012).

Penelitian dengan indikator viabilitas sebagai salah satu parameter kualitas spermatozoa mencit yang terinduksi stres model *Chronic Unpredictable Mild Stress* perlu dilakukan untuk melengkapi penelitian sebelumnya, yang dilakukan secara terpisah. Studi manusia terhadap stres sangat terbatas, terutama mengenai kualitas spermatozoa baik yang terpapar atau terkontrol. Masalah etik dapat menjadi penghambat sehingga perlu dilakukan penelitian terhadap hewan coba yang terinduksi stres. Model *Chronic Unpredictable Mild Stress* (CUMS) merupakan model stres yang digunakan sebagai model hewan coba yang depresi. Pada model ini, hewan coba tersebut dipaparkan terhadap berbagai macam stresor dengan tujuan untuk meminimalisasi proses adaptasi. Efek stres kronis yang telah digunakan pada penelitian stres berkisar sekitar 21-40 hari dengan stresor yaitu imobilisasi, kondisi dingin dan air dingin. Respon stres mengganggu aktivasi dari hipotalamus dan hipofisis sehingga hal ini juga dapat memicu hormon reproduksi dan juga produksi testosteron oleh hipofisis anterior yang dikendalikan oleh hipotalamus (Lopez *et al.*, 2016). Pada penelitian hewan coba, tidak didapatkan banyak penelitian mengenai pengaruh alprazolam terhadap reproduksi hewan. Dengan alasan tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh dari pemberian alprazolam terhadap salah satu kualitas spermatozoa hewan coba.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pemberian alprazolam menurunkan viabilitas spermatozoa pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi oleh *Chronic Unpredictable Mild Stress* (CUMS)

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis pemberian alprazolam terhadap viabilitas spermatozoa pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi CUMS.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Menganalisis pengaruh pemberian alprazolam terhadap viabilitas spermatozoa pada mencit (*Mus musculus*) yang diinduksi CUMS.

### **1.4 Manfaat**

#### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai pengaruh stres kronis terhadap reproduksi pria dan pemberian terapi yang sesuai pada stres kronis. Di samping itu penelitian ini sebagai pelengkap penelitian sebelumnya.

#### **1.4.2 Manfaat praktis**

Dapat menjadi penelitian awal bagi pengembangan terapi stres kronis yang berpengaruh pada kesehatan reproduksi pria.