

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Infertilitas menjadi masalah sosial yang terjadi pada pasangan suami istri. Masalah infertilitas dapat memberikan dampak besar bagi pasangan suami istri yang mengalaminya, selain menyebabkan masalah medis, infertilitas juga dapat menyebabkan masalah psikologis. Insiden infertilitas semakin meningkat setiap tahun, termasuk infertilitas yang terjadi di kota besar. Infertilitas dapat disebabkan oleh banyak hal, salah satu penyebab infertilitas adalah masalah psikologis yang disebabkan oleh stres. Stres dapat muncul akibat beban kerja ataupun aktivitas keseharian. Stres dapat memicu terjadinya gangguan reproduksi, yang menjadi penyebab terjadinya infertilitas.

Infertilitas menjadi masalah pada 10-15% pasangan suami istri dan menjadi hal penting di bidang klinis (Fritz, 2011). Diperkirakan sebesar 60-80 juta pasangan menghadapi permasalahan infertilitas di seluruh dunia. Infertilitas terjadi lebih dari 20% pada populasi di Indonesia (Depkes, 2006). Berdasarkan data WHO, sebesar 51,2% penyebab infertilitas dikarenakan faktor reproduksi pria. Penyebab infertilitas pada pria paling besar diakibatkan oleh gangguan HPA-aksis, yaitu sebesar 20% (Velu *et al*, 2017). Sistem HPA-aksis dan endokrin mempengaruhi kualitas spermatogenesis (Sharma *et al*, 2011). Salah satu penyebab terjadi gangguan pada HPA aksis dan endokrin adalah stres yang didapatkan dalam kehidupan dengan prevalensi dari 520 responden dengan masalah infertilitas pada pria, terdapat 16 responden yang diakibatkan stress atau sebesar 3% (Arunadevi *et al*, 2017). Penelitian mengenai stress

pekerjaan menjadi penyebab infertilitas pada penelitian yang dilakukan pada pelayanan kesehatan di Jerman, yaitu 137 dari 185 responden (Viehmam *et al*, 2017).

Stres secara signifikan meningkatkan kadar MDA dan menurunkan kadar SOD, menunjukkan hubungan yang positif dengan peroksidase lipid. (Maryam *et al*, 2015). *Malondialdehyde* (MDA) merupakan produk *aldehyde* yang reaktif dan mutagenik dari peroksidasi lipid dalam cairan seminalis (Abasalt *et al*, 2013). Lipid peroksidase yang toksik diketahui dapat menyebabkan gangguan pada spermatozoa dan memiliki peran dalam etiologi infertilitas pria (Moretti *et al*, 2017). Respon stres diketahui dapat mengganggu aktivasi dari hipotalamus dan hipofisis, sehingga hal ini dapat memicu hormon reproduksi dan juga produksi testosteron oleh hipofisis anterior yang dikendalikan oleh hipotalamus (Lopez *et al*, 2016). Sel Leydig pada testis berperan dalam proses spermatogenesis yang dimediasi oleh *Androgen Binding Protein* pada sel Sertoli dan *Peritubular Myoid Cell* (PTC). Hal ini tentu saja dalam jangka panjang dapat berpengaruh pada kualitas spermatozoa, yang diamati berdasarkan konsentrasi, motilitas dan morfologi spermatozoa (Sakr *et al*, 2015).

Pada pasien dengan gangguan kecemasan, salah satunya yang diakibatkan oleh stress sering mendapat terapi anti kecemasan berupa alprazolam, karena fungsi dari alprazolam yang membuat pasien rileks dan mengurangi gangguan tidur (Sepriani *et al*, 2014). *Alprazolam* memproduksi *anxiolytic*, merelaksasi otot, meningkatkan tidur dan efek antikonvulsan. Mekanisme kerja dari alprazolam mengikuti mekanisme kerja dari Benzodiazepin, yaitu melalui sistem saraf pusat sebagai depresan selektif. Alprazolam bekerja pada reseptor GABA_A-Benzodiazepine (Massah *et al*, 2016). Struktur kimia dan reseptor GABA menghasilkan inhibisi atau efek menenangkan alprazolam pada sistem saraf pusat (Amri, 2012). Sistem inhibisi juga membantu menghambat produksi

kortisol pada tubuh yang terpapar stres, sehingga dapat membantu untuk menurunkan ROS akibat paparan stres oksidatif dalam tubuh (Singh *et al*, 2007).

ROS diketahui merupakan salah satu faktor penyebab dari gangguan/kerusakan organ dan fungsi dalam tubuh. ROS yang berikatan cepat dengan NO yang merupakan mediator membrane dapat menghasilkan Peroxynitrite. Peroxynitrite adalah spececies reactive yang tinggi yang dapat bereaksi langsung dengan komponen sel, termasuk lemak, residu asam amino, basa DNA dan antioksidant molekuler. Peroksinitrit dapat melintasi membrane sel melalui kanal anion. Lipid yang terganggu karena Peroxynitrit menghasilkan lipid peroksidasi yang diukur dengan malondialdehyde (MDA). Pemberian Alprazolam pada terapi stress akut terbukti dapat menurunkan kadar MDA. Pada penelitian yang dilakukan oleh Goyal tahun 2007 menunjukkan efek protektif Alprazolam pada hewan coba, Alprazolam diberikan sebelum dilakukan pemberian stressor pada hewan coba. Penggunaan Alprazolam jangka panjang menunjukkan hasil yang sama dengan pemberian Alprazolam secara akut, yaitu dapat menurunkan konsentrasi CRF pada hewan coba yang terpapar stres, sehingga selain menimbulkan efek anti-ansietas juga berpengaruh pada siklus hipotalamus dan hipofisis yang terlibat dalam spermatogenesis. Pada penggunaan alprazolam belum diteliti lebih lanjut pada efek reproduksi yang diakibatkan dari efek CRF terhadap siklus hipotalamus dan hipofisis anterior, karena sering digunakan untuk terapi jarak pendek (Ait-daoud *et al*, 2018).

Sampai saat ini belum cukup penelitian yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh alprazolam yang diberikan dalam dosis tinggi dan dalam jangka waktu yang relatif panjang terhadap reproduksi pria. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian Alprazolam jangka panjang memberikan dampak positif ataupun negatif terhadap kadar MDA testis dan kualitas spermatozoa dengan indikator

motilitas, morfologi dan konsentrasi spermatozoa pada hewan coba mencit (*Mus musculus*) dengan model stres kronis, yaitu menggunakan paparan dengan metode *Chronic Unpredictable Mild Stress* (CUMS)?

1.2 RUMUSAN MASALAH

1. Apakah pemberian alprazolam mempengaruhi kadar MDA testis mencit (*Mus musculus*) dengan model stres kronis?
2. Apakah pemberian alprazolam mempengaruhi motilitas spermatozoa pada mencit *Mus musculus* dengan model stres kronis?
3. Apakah pemberian alprazolam mempengaruhi morfologi spermatozoa normal pada mencit *Mus musculus* dengan model stres kronis?
4. Apakah pemberian alprazolam mempengaruhi konsentrasi spermatozoa pada mencit *Mus musculus* dengan model stres kronis?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 TUJUAN UMUM

Menganalisis pengaruh alprazolam terhadap kadar MDA Testis dan kualitas spermatozoa pada mencit (*Mus musculus*) dengan model stres kronis metode CUMS.

1.3.2 TUJUAN KHUSUS

1. Membuktikan pemberian alprazolam mempengaruhi kadar MDA testis pada mencit *Mus musculus* model stres kronis
2. Membuktikan pemberian alprazolam mempengaruhi motilitas spermatozoa pada mencit *Mus musculus* model stres kronis
3. Membuktikan pemberian alprazolam mempengaruhi morfologi spermatozoa pada mencit *Mus musculus* model stres kronis

4. Membuktikan pemberian alprazolam mempengaruhi konsentrasi spermatozoa pada mencit *Mus musculus* model stres kronis

1.4 MANFAAT PENELITIAN

1.4.1 MANFAAT TEORITIS

Hasil penelitian diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang pengaruh terapi stres dengan Alprazolam terhadap gangguan reproduksi pria. Di samping itu penelitian ini sebagai pelengkap penelitian mengenai stress kronis.

1.4.2 MANFAAT PRAKTIS

1. Dapat menjadi penelitian awal bagi pelayanan terapi stres kronis yang berpengaruh pada kesehatan reproduksi pria.
2. Menjadi saran bila terbukti ada potensi yang memberi dampak buruk pada manusia setelah dilakukan penelitian.