

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Permasalahan

Beberapa tahun belakangan terjadi masalah yang cukup serius tentang kesehatan reproduksi. Salah satu masalah yang paling mengganggu adalah infertilitas (kemandulan). Insiden infertilitas meningkat sejak 40 tahun terakhir. Faktor yang menyebabkan infertilitas antara lain hormon, infeksi, radiasi, obat dan bahan kimia baik alami maupun sintetik, yang dapat berinteraksi dengan sistem endokrin (Pasqualotto *et al.*, 2004). Beberapa bahan kimia tersebut bersifat toksik bagi tubuh manusia dan tersebar luas di alam. Salah satu bahan toksik tersebut adalah *2-methoxyethanol* (2-ME).

Dua *methoxyethanol* adalah salah satu contoh senyawa *glycol ether* yang merupakan turunan dari senyawa *phthalate ester* (ester ftalat). Senyawa ini banyak digunakan sebagai bahan dasar plastik, limbah senyawa ini sering terbuang di lingkungan dan menjadi bahan polutan, khususnya di lingkungan perairan atau sungai (Millar, 1983). Senyawa 2-ME sering digunakan sebagai bahan pelapis logam, pelarut cat, dan juga digunakan sebagai salah satu bahan untuk membuat plastik pembungkus makanan (Johanson, 2000). Pemeriksaan kualitas sperma pada tukang cat di galangan kapal, ditemukan pekerja mengalami oligospermia dan azoospermia lebih sering dibanding kontrol. Rata-rata paparan 2-ME pada tukang cat tersebut adalah 8 ppm (Welch *et al.*, 1988).

Senyawa 2-ME tidak ditemukan secara alamiah di lingkungan karena keberadaannya di alam merupakan hasil aktivitas industri. Di dalam tubuh, 2-ME mengalami metabolisme menjadi *methoxyacetic acid* (MAA) dengan bantuan katalisator alkohol dehidrogenase (ADH) dan aldehyd dehidrogenase (ALDH). Metabolit 2-ME yang berupa MAA inilah yang bersifat toksik (Moslen *et al.*, 1995).

Penelitian lain telah membuktikan bahwa 2-ME menyebabkan gangguan pada sistem reproduksi yaitu kerusakan pada jaringan testis, khususnya pada proses spermatogenesis, dapat menyebabkan apoptosis pada spermatosit tikus, marmot, kelinci (Ku *et al.*, 1995). Pada hewan coba *Mus musculus* pemaparan senyawa 2-ME dengan dosis 150 mg/kg berat badan (bb) dapat menginduksi terjadinya lesi pada testis, vakuola sel Sertoli, dan degenerasi spermatosit pada tahap akhir (Barone *et al.*, 2005).

Menurut penelitian Supadmi (2009), pemberian 2-ME dengan dosis 100 mg/kg bb dapat menurunkan kadar testosteron pada mencit jantan, juga dapat menghambat sekresi *androgen-binding protein* (ABP) melalui pengaruh langsung pada sel Sertoli secara *in vivo* maupun *in vitro* (Tirado *et al.*, 2003). Testosteron merupakan androgen utama dan paling aktif. Sintesis testosteron oleh testis dikendalikan oleh *luteinizing hormone* (LH), sedangkan ABP merupakan protein yang dihasilkan oleh sel Sertoli yang sekresinya dikendalikan oleh *follicle-stimulating hormone* (FSH). *Luteinizing hormone* dan FSH disekresi oleh hipofisis anterior yang dikendalikan oleh *gonadotropin releasing hormone* (GnRH) dari hipotalamus (Braunstein, 1998). Penurunan sekresi testosteron dan ABP akibat 2-ME diduga berasosiasi dengan penurunan fungsi hipotalamus dan hipofisis.

Penurunan sekresi testosteron akan berpengaruh terhadap sintesis berbagai jenis protein di saluran reproduksi yang tergantung androgen antara lain protein-protein

testikular yang berperan dalam spermatogenesis (van Tiehoven, 1983 ; Hardy dan Garbers, 1993). Sedangkan ABP berperan mengikat dan mengkonsentrasikan testosteron untuk diangkut dari sel Leydig ke tubulus seminiferus untuk spermatogenesis (Guyton dan Hall, 1997).

Peranan testosteron sangat diperlukan pada tahap akhir spermatogenesis (Hadley, 2000). Aksi testosteron bersama-sama dengan FSH pada sel Sertoli mengakibatkan dihasilkannya berbagai jenis protein dan produk lain yang diperlukan oleh spermatogonia antara lain untuk kepentingan proliferasi, diferensiasi, dan metabolisme sel (Jegou dan Sharpe, 1993), sehingga jika terjadi penurunan pada testosteron dan ABP akan terjadi gangguan pada spermatogenesis.

Spermatogenesis adalah serangkaian proses sel germinal imatur melewati pembelahan, diferensiasi, dan meiosis untuk menghasilkan spermatid berekor yang haploid dan selanjutnya mengalami maturasi menjadi spermatozoa (O'Donnell *et al.*, 2001).

Spermatozoa memiliki bagian kepala dan ekor yang dilapisi oleh membran sel di permukaannya (Guyton dan Hall, 1997). Pada siklus hidupnya, membran ini berfungsi dalam pendewasaan, motilitas, reaksi akrosom spermatozoa, dan interaksi spermatozoa dengan oosit (Reisse *et al.*, 2001). Pada membran spermatozoa terdapat protein membran yang mengontrol fungsi spermatozoa dalam fertilisasi. Protein pada membran spermatozoa peka terhadap pengaruh bahan kimiawi (Gaudreault *et al.*, 2001).

Gangguan spermatogenesis akibat 2-ME dapat mempengaruhi sintesis protein membran spermatozoa. Pemaparan 2-ME dosis 200 mg/kg bb selama 3 kali/minggu, dapat menurunkan ketebalan pita protein secara nyata yaitu protein dengan berat molekul 19 dan 24 kDa, sedangkan pada pemaparan 6 kali/minggu dapat

menyebabkan protein dengan berat molekul 60 kDa tidak terekspresi (Hayati, 2007). Dengan berbagai dampak negatif dari toksisitas senyawa 2-ME tersebut, diperlukan bahan alami yang dapat memulihkan sistem reproduksi jantan setelah pemaparan 2-ME.

Indonesia merupakan negara yang kaya akan bahan alam. Bahan alam tersebut memiliki manfaat yang tidak kalah dibandingkan bahan sintetis yang cenderung memiliki dampak negatif jika dikonsumsi. Salah satu bahan alam yang kaya manfaat adalah kara benguk (*Mucuna pruriens*).

Kara benguk merupakan jenis kacang-kacangan. Kara benguk selama bertahun-tahun dikenal sebagai tumbuhan beracun dikarenakan memiliki kandungan asam sianida (HCN). Adanya kandungan HCN ini mengakibatkan tanaman ini kurang dieksplorasi, namun di daerah tertentu di Jawa Tengah, biji kara benguk dimanfaatkan untuk pembuatan tempe, yaitu tempe benguk.

Biji kara benguk ini memiliki potensi yang tinggi jika diolah dengan penanganan yang tepat. Asam sianida dari makanan mudah dihilangkan yaitu dengan cara perlakuan panas, pemanggangan dan pemasakan dapat mengurangi kadar HCN sebanyak 68% (Nyirendra *et al.*, 2003), sedangkan menurut Haryoto (2006), HCN dapat dihilangkan dengan perendaman dalam air bersih selama 24-48 jam, selama perendaman tersebut, setiap 6-8 jam sekali airnya diganti. Sebagian besar HCN bebas dapat hilang melalui penguapan selama pemasakan, dan sianida akan cepat diubah ke *thiocyanida* atau senyawa lain (Montgomery *et al.*, 1993).

Menurut penelitian sebelumnya, ekstrak biji kara benguk dapat berfungsi sebagai obat herbal yang mengurangi stress dan meningkatkan kualitas sperma (Shukla *et al.*, 2007). Pada biji kara benguk terkandung bahan terutama *L-3,4*

dihydroxyphenyl alanine (L-DOPA) (5,6% – 6,8%) (Siddhuraju dan Becker, 2001; Pugalenti *et al*, 2005).

Dosis L-DOPA yang pernah diteliti yaitu dapat memperbaiki kondisi pasien oligozoospermia pada manusia adalah 500 mg/hari (Lavieri dan Pierini, 1978). Pemberian biji kara benguk yang mengandung L-DOPA akan mengalami biotransformasi menjadi dopamin. Sebagian dopamin akan masuk ke ventrikel otak dan diubah menjadi *norepinephrine* (NE) oleh *dopamine- β -hidroksilase*. *Norepinephrine* hasil produk dari dopamin ini akan mempengaruhi peningkatan pulsatif hipotalamus, frekuensi dan amplitudo rangsangan GnRH. Akibatnya rangsangan GnRH, FSH dan LH meningkat (Speroff dan Fritz, 2005).

Pemanfaatan biji kara benguk ini belum banyak diteliti, berkaitan dengan pemulihan terhadap kemunduran organ reproduksi jantan terutama akibat pengaruh toksik 2-ME. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi pemberian fraksi biji kara benguk terhadap spermatogenesis mencit, juga untuk mengetahui pengaruh pemberian fraksi biji kara benguk terhadap profil protein membran spermatozoa mencit setelah pemberian senyawa 2-ME. Kandungan L-DOPA yang pada biji kara benguk diharapkan dapat diupayakan sebagai obat herbal dalam mengatasi infertilitas.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi biji kara benguk terhadap jumlah sel spermatogenik mencit setelah terpapar 2-ME ?
2. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi biji kara benguk terhadap profil protein membran spermatozoa testikular mencit setelah terpapar 2-ME ?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan dalam penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi biji kara benguk terhadap jumlah sel spermatogenik mencit setelah terpapar 2-ME.
2. Mengetahui pengaruh pemberian fraksi biji kara benguk terhadap profil protein membran spermatozoa testikular mencit setelah terpapar 2-ME.

1.4. Manfaat Penelitian

Memberikan informasi tentang manfaat biji kara benguk terhadap peningkatan spermatogenesis dan protein membran spermatozoa yang berperan dalam spermatogenesis, sehingga bisa digunakan sebagai bahan untuk meningkatkan fertilitas dan aman untuk dikonsumsi.