

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Infertilitas merupakan ketidakmampuan dalam mencapai kehamilan setelah melakukan hubungan seksual yang teratur tanpa menggunakan alat kontrasepsi apapun. Infertilitas dapat terjadi pada pria maupun wanita, 40% infertilitas terjadi pada wanita, 40% terjadi pada pria, dan 20% pada keduanya (Saraswati, 2015). Infertilitas disebabkan karena kelainan anatomi, gangguan endokrin, disfungsi seksual dan gangguan proses spermatogenesis. Abnormalitas spermatogenesis dapat terjadi karena penyakit infeksi, kelainan kromosom, paparan bahan kimia dan paparan logam berat seperti timbal (Xie *et al.*, 2013).

Timbal telah dikenal dan banyak digunakan sejak zaman dahulu. Bangsa Romawi menggunakan timah dan paduan timbal dalam skala industri besar untuk membuat pipa air, peralatan makan, dan benda lain yang digunakan dalam kehidupan sehari-hari (Szymanski, 2014). Keberadaan timbal yang tersebar luas dan dapat bertahan di lingkungan dianggap sebagai salah satu racun paling berbahaya. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa paparan timbal lingkungan dapat menyebabkan penyakit pada manusia dan dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular, kekebalan tubuh, ginjal, reproduksi, tulang, dan saraf (Silveira *et al.*, 2014).

Timbal dapat mengganggu reproduksi karena dapat menginduksi *reactive oxygen species* (ROS), dan 30-80% kasus terbukti bahwa *reactive oxygen species* berhubungan dengan infertilitas (Li *et al.*, 2013). Peningkatan produksi *reactive oxygen species* menyebabkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif dapat

mempengaruhi hipotalamus dalam sekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH). Hormon FSH dan LH berperan penting dalam spermatogenesis. Peran LH adalah merangsang sel Leydig untuk memproduksi testosteron, dan penurunan sekresi LH menyebabkan penurunan fungsi sel Leydig (Agarwal *et al.*, 2021). Sel Leydig sangat rentan terhadap kontaminasi timbal karena berperan penting dengan aktivitas seluler yang sangat kuat dalam proses spermatogenesis (Abd-Elkareem *et al.*, 2021). *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) berfungsi untuk mengikat androgen dalam proses spermatogenesis dan merangsang sel sertoli untuk mensekresikan ABP (androgen binding protein) yang dapat mengikat testosteron (Khwanes *et al.*, 2021). *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) yang terganggu akan menyebabkan Sel sertoli juga terganggu sehingga terjadi penurunan sekresi ABP yang menyebabkan gangguan pada ikatan ABP dengan testosteron (Hacioglu *et al.*, 2021). Gangguan pada interaksi hormon testosteron, LH dan FSH akan menyebabkan terganggunya proses spermatogenesis (Hacioglu *et al.*, 2021).

Antioksidan adalah zat yang dapat menetralisir radikal bebas dan mencegah kerusakan sel akibat radikal bebas. Antioksidan dapat mencegah proses kerusakan sel dengan cara memberikan satu elektronnya kepada radikal bebas (Nimse *et al.*, 2015). Antioksidan dapat menetralkan radikal bebas sehingga dapat melindungi sel dan DNA, dan menghambat reaksi berantai menimbulkan stress oksidatif (*oxidative stress*). Radikal bebas dalam jumlah yang tidak berlebihan dapat dinetralisir oleh tubuh, melalui mekanisme pertahanan antioksidan endogen (Rao, 2011). Antioksidan endogen yang tidak mencukupi menyebabkan tubuh membutuhkan

antioksidan dari luar. Cara untuk meningkatkan kandungan antioksidan dalam tubuh antara lain dengan mengkonsumsi antioksidan eksogen, salah satunya vitamin E (Lobo *et al.*, 2014). Vitamin E merupakan senyawa organik yang diperlukan sebagai antioksidan dan dapat memelihara fertilitas. Vitamin E dapat berperan sebagai antioksidan dalam proses spermatogenesis, menetralkan radikal bebas yang terbentuk dari hasil metabolisme aerobik (Koriem *and* Arbid, 2021). Menurut Silalahi (2016) pemberian vitamin E dapat meningkatkan kualitas spermatozoa setelah dipapar asap rokok, sedangkan menurut Yulianto (2013) pemberian vitamin E berpengaruh mempertahankan kualitas spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal.

Zinc merupakan bagian dari superoksida dismutase, enzim yang dapat melindungi sel dari kerusakan akibat serangan radikal bebas. Zinc dapat menghasilkan sistem enzim yang akan membantu menetralkan radikal bebas, zinc berperan sebagai antioksidan yang dapat dalam mengatur kestabilan kromatin dan membran sel spermatozoa, melindungi testis dari perubahan degenerative yang disebabkan paparan timbal asetat (Egwurugwu, 2013). Zinc dapat menyebabkan peningkatan proses spermatogenesis karena berperan dalam sistem reproduksi yaitu sebagai antioksidan dan menstimulasi hormon androgen (testosteron) pada sel leydig sehingga dapat meningkatkan proses spermatogenesis yang normal (Payaran, 2014).

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilaksanakan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui aktivitas α -tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel

spermatogenik dan jumlah sel leydig tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel spermatogenik (Jumlah spermatogonium, spermatosit, spermatid) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat ?
2. Bagaimana aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel leydig pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat ?

1.3 Landasan Teori

Timbal (Pb) merupakan logam paling toksik kelima setelah Hydrargyrum (Hg), Chadmium (Cd), Argentum (Ag), Nickel (Ni). Timbal tersebar luas jika dibandingkan dengan logam toksik lain (Li *et al.*, 2018). Timbal dapat masuk tubuh melalui pernafasan dan saluran pencernaan. Timbal yang diabsorpsi tubuh akan dibawa oleh darah ke organ, 95% akan terikat dengan eritrosit dan 1% terikat plasma (Agarwal *et al.*, 2021). 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, dan kulit). Tubuh yang berada dalam keadaan stress dan terserang penyakit kronis, akan menyebabkan paparan timbal lebih parah (Agarwal *et al.*, 2021). Timbal yang masuk ke dalam tubuh dapat menyebabkan toksik. Senyawa toksik yang ditimbulkan akibat adanya timbal akan menghasilkan radikal bebas, radikal bebas kemudian akan menghasilkan *Reactive oxygen species* (ROS) (Hacioglu *et al.*, 2021). *Reactive oxygen species* (ROS) adalah senyawa yang berbahaya, salah satu senyawa ROS yang paling berbahaya

adalah radikal hidroksil karena akan memberikan dampak negatif pada membran sel. Radikal hidroksil dapat menyebabkan reaksi berantai yang disebut dengan peroksidasi lipid (Julianto, 2019). Peroksidasi lipid dapat menyebabkan kerusakan pada kondensasi kromatin spermatozoa dan dapat meningkatkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) sehingga dapat menyebabkan menurunnya kesuburan, menekan populasi sel sertoli dan sel leydig serta menurunkan berat testis (Zhang *et al.*, 2022).

Antioksidan diperlukan tubuh untuk mencegah stres oksidatif. Antioksidan efektif sebagai upaya protektif apabila diberikan pada sasaran, waktu, dan durasi yang tepat. Kelebihan antioksidan dapat mengganggu komunikasi seluler dan meningkatkan risiko penyakit apabila jumlah ROS dalam tubuh terlalu rendah (Ghafarizadeh *et al.*, 2021). Paparan timbal asetat yang berlebih dapat meningkatkan ROS dan penurunan antioksidan endogen, sehingga tubuh memerlukan antioksidan eksogen. Antioksidan eksogen akan membantu peran antioksidan endogen dalam menghambat terjadinya stres oksidatif yang dapat merusak sel (Riris dkk, 2020). Salah satu antioksidan eksogen yang sering digunakan adalah vitamin E. Vitamin E dapat menghambat radikal bebas sehingga dapat memperlancar proses spermatogenesis. Vitamin E dapat menghentikan peroksidasi lipid dengan cara memberikan satu atom hidrogennya pada lipid peroksil yang bersifat reaktif sehingga menjadi lipid peroksida yang kurang reaktif dan tidak bersifat merusak (Rauf *et al.*, 2021).

Mineral zinc berperan dalam proses pematangan spermatogenesis dan oogenesis. Kekurangan zinc dapat mengakibatkan penurunan asam ribonukleat

(RNA), asam deoksiribonukleat (DNA), dan konsentrasi protein pada testis. Percobaan yang dilakukan pada tikus menunjukkan kekurangan zinc dapat mengakibatkan kerusakan pada testis, seperti atrofi tubulus seminiferus dan penghambatan diferensiasi spermatid (Marreiro *et al.*, 2017). Zinc dapat mencegah kerusakan testis akibat paparan timbal asetat, zinc dapat memberi perlindungan pada cedera testis dan berperan penting dalam pemeliharaan fungsi testis. Mineral zinc terlibat dalam aktivitas enzim ribonuclease yang dibutuhkan pada proses awal spermatogenesis, selama spermatogenesis, dan pada tahap akhir spermatogenesis (spermiogenesis). Selama spermatogenesis, zinc berfungsi dalam pendewasaan spermatozoa, menjaga epitel germinal dan tubulus seminiferous dan pada tahap akhir spermatogenesis, zinc dapat meningkatkan motilitas spermatozoa (Khalaf *et al.*, 2022).

1.4 Tujuan Penelitian

1. Membuktikan aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel spermatogenik (Jumlah spermatogonium, spermatosit, spermatid) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat
2. Membuktikan aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel leydig pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat

1.5 Manfaat Hasil Penelitian

Manfaat dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate terhadap jumlah sel

spermatogenik dan jumlah sel leydig tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat.

1.6 Hipotesis

1. Aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate dapat mempertahankan jumlah sel spermatogenik (Jumlah spermatogonium, spermatosit, spermatid) pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat.
2. Aktivitas α -Tocopherol dan Zinc Sulfate dapat mempertahankan jumlah sel leydig pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar timbal asetat.