

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Merokok merupakan salah satu gaya hidup dan kebiasaan yang sudah membudaya di kalangan masyarakat yang dapat mengakibatkan masalah kesehatan. Jumlah angka kematian akibat merokok, jika tetap berlanjut diperkirakan sekitar 10 juta orang per tahun pada tahun 2020, dan 70% diantaranya akan terjadi di negara-negara berkembang di berbagai belahan dunia (WHO, 2008). Saat ini sekitar 30% penduduk Indonesia adalah perokok, sedangkan berdasarkan jenis kelamin sekitar 65% laki-laki dan 35% wanita Indonesia adalah perokok (WHO Global Youth Tobacco Survey, 2014).

Asap rokok terjadi karena dua reaksi yang terjadi saat proses merokok yaitu reaksi pembakaran dan reaksi pirolisa. Reaksi pembakaran dengan oksigen akan membentuk senyawa CO_2 , H_2O_2 , NO , SO , dan CO . Reaksi pirolisa menyebabkan pemecahan struktur kimia rokok menjadi banyak senyawa kimia yang strukturnya sangat kompleks (Bindar, 2000). Selain itu asap rokok mengandung nikotin, tar, oksida dari nitrogen, senyawa hidrokarbon, benzopiren, cadmium, senyawa *Polynuclear aromatic hydrogen* (PAH), yang menyebabkan oksidasi sehingga meningkatkan produksi radikal bebas (Batubara dkk., 2013).

Radikal bebas berlebih menyebabkan stress oksidatif. Stress oksidatif merupakan kondisi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menyebabkan kerusakan sel dan jaringan (Shafie, 2011). Kadar ROS (*reactive oxygen species*) yang berlebih dapat menurunkan motilitas, morfologi normal, dan menurunkan kapasitas penetrasi spermatozoa dengan oosit, serta menurunkan

fertilitas (Astuti, 2009). Sebuah studi menyatakan bahwa merokok meningkatkan ROS dan menurunkan antioksidan di cairan semen (Saleh *et al.*, 2003) sehingga seorang perokok lebih rentan mengalami infertilitas karena meningkatnya produksi radikal bebas di dalam sperma (Agarwal dan Said, 2005), menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan apoptosis sel sperma (Vine *et al.*, 1996).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan asap rokok memberikan pengaruh negatif terhadap spermatozoa. Stress oksidatif merupakan kondisi dimana terjadi peningkatan ROS yang akan menyebabkan kerusakan sel, jaringan atau organ (Saleh *et al.*, 2003). Pada kondisi stres oksidatif, radikal bebas menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel dan merusak organisasi membran sel. Membran sel ini sangat penting bagi fungsi reseptor dan fungsi enzim, sehingga terjadinya peroksidasi lipid membran sel oleh radikal bebas dapat mengakibatkan hilangnya fungsi seluler secara total (Evans, 2000). Stress oksidatif menyebabkan infertilitas melalui efek negatifnya ke spermatozoa seperti peningkatan hilangnya motilitas, peningkatan kerusakan membran, penurunan morfologi, viabilitas, dan kemampuan spermatozoa. ditemukan juga bahwa resiko penyakit yang ditimbulkan pada perokok *mild*, *ultramild*, dan *light* sama besarnya dengan resiko perokok kretek. *Polynuclear Aromatic Hydrogen* (PAH) menyebabkan atrofi testis, menghambat spermatogenesis, dan merusak morfologi spermatozoa (Revel, 2001). Selain itu, nikotin juga dapat dikatakan menghambat sel Leydig sehingga menghambat sekresi hormon testosteron (Paccifi, 1993).

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak yang dikenal juga dengan nama kalsiferol. Vitamin D terdiri dari 2 bentuk bioekuivalen, yaitu vitamin D₂ (*Ergokalsiferol*) dan vitamin D₃ (*Kolekalsiferol*). Keduanya terbentuk masing – masing pro-vitamin, ergosterol dan 7-dehydorattussterol (Holick, 2017; Jakobsen, 2017).

Peran vitamin D pada fisiologi reproduksi ditandai dengan ekspresi reseptor vitamin D (VDR) dan enzim metabolisme yang terdapat pada ovarium, uterus, testis, dan spermatozoa. Pada penelitian (Kwiecinski dkk., 1989) menunjukkan defisiensi vitamin D berdampak pada turunnya motilitas sperma, jumlah spermatozoa, dan laju fertilitas yang lebih rendah pada inseminasi intrauterine dengan sperma tikus dengan defisiensi vitamin D.

Pada manusia VDR dan seluruh enzim metabolisme vitamin di ekspresikan Ketika tahap terakhir dari spermatogenesis pada leher sperma matur (Nangia dkk., 2007). Fungsi sperma sendiri dapat dioptimalkan secara langsung dan tidak langsung dengan vitamin D melalui hemostatis kalsium yang berhubungan dengan vitamin D. penelitian yang dilakukan oleh (Jensen dkk., 2014) menunjukkan bahwa ekspresi bermakna dari VDR dan enzim metabolisme vitamin D pada testis, jalur ejakulatori dan spermatozoa matang, sehingga vitamin D penting untuk spermatogenesis dan maturasi spermatozoa. Selain itu, penelitian yang dilakukan (Ciccone *et al.*, 2021) menyebutkan bahwa vitamin D₃ dapat membantu meningkatkan kualitas sperma dan kadar testosteron pada pria dengan parameter sperma abnormal. Sperma abnormal ini berdasarkan kriteria (WHO, 2008) akibat gaya hidup tidak sehat atau kebiasaan tidak sehat, paparan asap rokok serta

gangguan fungsi testis (genetik, infeksi, maupun penyakit radang), penggunaan obat sintesis atau terlarang serta terapi terkait kanker (Cito *et al.*, 2020).

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Apakah terdapat pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap motilitas pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan asap rokok?
2. Apakah terdapat pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap viabilitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan asap rokok?

1.3. Landasan Teori

Nikotin merupakan senyawa yang diserap ke dalam sistem pembuluh darah melalui paru - paru dan selanjutnya disirkulasikan ke otak dalam waktu yang sangat cepat serta dapat menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron (Sukmaningsih dkk., 2011). Tar merupakan bahan karsinogenik yang tidak sederhana, tetapi merupakan campuran yang sangat kompleks yang dapat menyebabkan berbagai penyakit diantaranya kanker, penyakit jantung, bronchitis, gangguan kehamilan, dan impotensi (Aina N, 2005).

Beberapa penelitian mengenai efek bahan kimia dari rokok menunjukkan adanya gangguan pada spermatogenesis melalui peningkatan produksi radikal bebas atau oksigen yang reaktif. Merokok dapat meningkatkan radikal bebas dan

menurunkan antioksidan pada semen serta dapat menimbulkan kerusakan DNA melalui fragmentasi DNA seluler dan abnormalitas morfologi (kepala, leher dan ekor) spermatozoa (Sukmaningsih A, 2009 dan Quaratul'ainy S, 2006). Hal ini dibuktikan dengan penelitian Aina N, (2005) peningkatan kadar 8OhdG (marker fragmentasi DNA) sebesar 50% pada spermatozoa pria perokok. Merokok tidak hanya berbahaya bagi perokok aktif tetapi berbahaya juga untuk individu di sekitarnya atau disebut sebagai non perokok (perokok pasif). Konsentrasi atau jumlah spermatozoa pada perokok aktif 23% lebih rendah dibandingkan dengan non perokok.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kandungan asap rokok memberikan pengaruh negatif terhadap spermatozoa. Berdasarkan penelitian Sitohan dkk (2015) asap rokok menyebabkan kadar peroksidasi lipid meningkat yang berakibat pada kerusakan DNA dan protein. Spermatozoa mengandung *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang sangat rentan terhadap *Reactive oxygen species* (ROS) sehingga mengakibatkan terjadinya fragmentasi DNA dan kerusakan peroksidatif membran sel spermatozoa sehingga menyebabkan kematian sel. Hal ini ditunjukkan dengan menurunnya konsentrasi dan morfologi spermatozoa. Penelitian yang dilakukan Musfiroh (2012) menunjukkan bahwa pemaparan asap rokok 2 batang per hari menyebabkan penurunan kadar hormon testosteron sehingga berakibat pada terganggunya proses spermatogenesis.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, selain pengaturan homeostasis kalsium dan fosfor, vitamin D₃ memainkan peran penting dalam reproduksi. Tingkat kesuburan menurun secara signifikan pada tikus jantan yang kekurangan

vitamin D dan pada tikus mutan Vitamin D receptor (VDR) nol, jumlah sperma dan motilitasnya berkurang sehingga menyebabkan epitel seminiferus atrofi dan spermatogenesis yang langka (Sindy C *et al.*, 2021). Peran vitamin D telah didokumentasikan dengan baik dalam penuaan mamalia (Lanske *and* Razzaque, 2007) dan juga telah dianjurkan bahwa vitamin D berpotensi memperlambat penuaan (Meehan *and* Penckofer, 2014). Baru-baru ini telah ditemukan bahwa pengobatan vitamin D pada tikus tua menunda penuaan testis dengan memodulasi steroidogenesis (Jeremy *et al.*, 2019). Visfatin/NAMPT (nicotinamide phosphoribosyltransferase) adalah protein, yang memiliki berbagai peran fisiologis dalam stres oksidatif, apoptosis dan penuaan (Dahl, Holm, Aukrust, *and* Halvorsen, 2012). Baru-baru ini juga telah menunjukkan bahwa sperma tikus mengekspresikan visfatin (Jeremy *et al.*, 2017). Lebih lanjut, karena penelitian terbaru (Jeremy, *et al.*, 2017) telah menunjukkan bahwa vitamin D₃ memperbaiki aktivitas testis pada model tikus tua, sehingga berhipotesis bahwa pengobatan vitamin D₃ pada model tikus tua juga akan mempengaruhi stres oksidatif, penanda apoptosis, dan integritas DNA sperma epididimis. Oleh karena itu, tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan efek vitamin D₃ pada motilitas dan viabilitas spermatozoa dengan paparan asap rokok.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui efektifitas vitamin D₃ dibanding tidak diberi vitamin D₃ saja terhadap motilitas dan viabilitas spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan asap rokok.

1.4.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap motilitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan asap rokok.
2. Untuk mengetahui pengaruh pemberian vitamin D₃ terhadap viabilitas spermatozoa pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang diberi paparan asap rokok.

1.5. Manfaat

1.5.1 Manfaat bagi Keilmuan

1. Diharapkan hasil penelitian ini menambah ilmu pengetahuan tentang manfaat vitamin D₃ untuk motilitas spermatozoa dari dampak paparan asap rokok terhadap spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Diharapkan hasil penelitian ini menambah ilmu pengetahuan tentang manfaat vitamin D₃ untuk viabilitas spermatozoa dari dampak paparan asap rokok terhadap spermatozoa tikus putih (*Rattus norvegicus*).

1.5.2 Manfaat bagi Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu masukan untuk penelitian selanjutnya secara uji klinis tentang manfaat vitamin D₃ terhadap motilitas dan viabilitas spermatozoa dengan paparan asap rokok.

1.6. Hipotesis

1. Pemberian vitamin D₃ dapat berpengaruh terhadap motilitas spermatozoa yang terpapar asap rokok pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).
2. Pemberian vitamin D₃ dapat berpengaruh terhadap viabilitas spermatozoa yang terpapar asap rokok pada tikus putih (*Rattus norvegicus*).