

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Merokok merupakan perilaku adiktif yang sudah menjadi gaya hidup manusia (Singh and Kahiresan 2015). Indonesia memiliki jumlah perokok aktif terbanyak dengan prevalensi 62,9% laki-laki dan 4,8% pada wanita (Riskesdas, 2018). Paparan asap rokok mengakibatkan dampak buruk pada kesehatan hingga mengakibatkan kematian. Merokok merupakan suatu pola hidup tidak sehat yang masih sering dilakukan dan menjadi penyebab kematian utama terbesar di dunia sebesar 22.000 jiwa setiap harinya (WHO, 2019).

Rokok mengandung lebih dari 4.000 senyawa aktif yang dapat mengakibatkan terjadinya berbagai penyakit kanker, penyakit jantung, penyakit sistem pernapasan, penyakit gangguan reproduksi (Riskesdas, 2010). Senyawa yang terkandung dalam rokok adalah nikotin, tar, karbon monoksida (CO), nitrosamin, nitrogen oksida (NO), dan senyawa *Polynuclear Aromatic Hydrocarbons* (PAHs) (Tirtosastro, 2010).

Perokok aktif yang menghisap asap rokok secara konstan dapat meningkatkan kadar nikotin dalam sirkulasi darah. Nikotin akan menyebar di beberapa sistem tubuh seperti sistem reproduksi yang akan mengakibatkan mutasi sel somatik dan bersifat karsinogen yang berdampak langsung pada kesehatan reproduksi jantan (Vine *et al.*, 1996). Sebanyak 60-65% laki-laki memiliki kualitas sperma yang rendah akibat merokok (Ramlau *et al.*, 2008). Paparan asap rokok dapat menghambat

spermatogenesis ditandai dengan menurunnya jumlah sel spermatogonium, spermatosit primer, spermatid dan viabilitas spermatozoa (Aina, 2005). Selain itu, terjadi penurunan diameter tubulus seminiferus pada tikus jantan yang dipapar nikotin 4 mg/ kg (Primarizky *et al.*, 2020).

Paparan asap rokok dapat meningkatkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan ROS akibat paparan asap rokok diimbangi dengan sistem pertahanan antioksidan. Konsentrasi ROS meningkat melebihi sistem pertahanan antioksidan mengakibatkan stres oksidatif (Rahayu dkk., 2013). Target utama aktivitas ROS adalah *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) atau asam lemak tak jenuh ganda yang terdapat dalam membran sel. ROS diperkuat dengan interaksi hidrogen peroksida dan superoksida sehingga meningkatkan peroksidasi lipid yang mengakibatkan stres oksidatif. Hasil peroksidasi lipid berdampak negatif pada fosforilasi oksidatif dalam mitokondria, peroksidasi lipid pada membran plasma dan membran intraseluler mengakibatkan enzim protease rusak dan mengganggu pengeluaran Ca^{2+} ke sitosol yang selanjutnya dapat menyebabkan nekrosis (Vanlangenakker *et al.*, 2008).

Tubulus seminiferus merupakan tempat terjadinya spermatogenesis yang merupakan proses perkembangan sel spermatogenik dimulai dari proliferasi sel germinal dan pematangan spermatogonium hingga menjadi spermatozoa. Kerusakan tubulus seminiferus akibat paparan asap rokok dapat mempengaruhi proses spermatogenesis yaitu adanya hambatan pembelahan sel untuk berdeferensiasi sehingga berpengaruh pada jumlah sel-sel spermatogenik serta kualitas spermatozoa

(Wuisan *et al.*, 2016). Menurut Andriawati (2009), terjadinya gangguan pada sistem reproduksi tubulus seminiferus testis dapat dilihat dari perubahan struktur mikroanatomiya meliputi penurunan jumlah sel spermatogenik yaitu spermatogonium, spermatosit primer, spermatosit sekunder, spermatid dan spermatozoa, serta ukuran diameter tubulus seminiferus.

Kerusakan tubulus seminiferus dapat diminimalisir menggunakan antioksidan. Antioksidan alami dari ekstrak tumbuhan dipilih sebagai alternatif pengobatan karena manfaatnya bagi kesehatan manusia dan timbulnya kekhawatiran konsumen tentang keamanan antioksidan sintetis dalam makanan (Sun dan Ho, 2005; Suhaj, 2006). Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa ekstrak kulit buah manggis berpotensi sebagai antioksidan dengan kandungan senyawa *xanthone*. Senyawa antioksidan dalam kulit buah manggis memiliki kekuatan 4-5 kali lebih tinggi dibanding vitamin C dan vitamin E yang dikenal sebagai antioksidan potensial (Miryanti dkk., 2011). Hasil penelitian ilmiah menyebutkan bahwa terdapat senyawa yang terkandung dalam kulit buah manggis yaitu *xanthone* yang meliputi *mangostin*, *mangosterol*, *mangostinon α* dan *β* , *trapezifolixanthone*, *tovophyllin β* , *garcinon β* , *mangostanol*, *flavonoid epikatekin*, dan *gartanin*.

Menurut Noverina (2011), *xanthone* dalam kulit manggis berjumlah sekitar 17.000–20.000 *Oxygen Radical Absorbance Capacity* (ORAC). Nilai ORAC manggis yang tinggi menggambarkan kemampuan *xanthone* dalam menyerap radikal bebas. *Xanthone* dapat menangkal radikal bebas diataranya yaitu hidroksil ($\text{OH}^\cdot$), superoxide ($\text{O}_2^\cdot$) dan penurunan kapasitas ion Fe^{+2} melalui reaksi fenton yaitu kombinasi antara

H_2O_2 dan Fe^{+2} yang memiliki kemampuan oksidasi tinggi, sehingga mampu mengurangi atau menghilangkan oksidan yang dihasilkan (Kosem *et al.*, 2007). Senyawa *xanthone* mampu mengikat elektron tidak berpasangan dari ROS, sehingga ROS tidak akan menarik elektron dari komponen sel yang penting untuk mempertahankan kehidupan di antaranya adalah molekul penyusun membran sel, enzim dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA). Senyawa ROS sangat reaktif karena mempunyai kecenderungan untuk menarik elektron di lingkungannya serta dapat mengubah suatu molekul menjadi radikal bebas yang baru (Hayati, 2011). Selain itu, *xanthone* dapat meningkatkan jumlah spermatozoa, dan meningkatkan jumlah sel *Leydig* penghasil testosteron yang merupakan hormon penting dalam proses spermatogenesis di tubulus seminiferus testis mencit Swiss-Webster yang diberi paparan asap rokok (Prawira *et al.*, 2015; dan Permatasari dkk., 2014).

Aktivitas *xanthone* dalam kulit manggis diharapkan dapat mencegah kerusakan tubulus seminiferus akibat paparan asap rokok. Berdasarkan uraian tersebut dapat menjadi dasar penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis terhadap jumlah sel spermatogenik mencit jantan yang dipapar asap rokok.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut terdapat rumusan masalah yaitu apakah ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana* Linn) dapat mempertahankan jumlah sel spermatogenik mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok?

1.3 Landasan Teori

Kandungan kimia tembakau yang sudah teridentifikasi jumlahnya mencapai 2.500 komponen, sedangkan dalam asap terdapat 4.800 macam komponen. Dari komponen kimia ini telah diidentifikasi yang membahayakan kesehatan adalah tar, nikotin, gas CO, dan NO yang dihasilkan oleh tanaman tembakau, dan beberapa bahan-bahan residu yang terbentuk saat penanaman, pengolahan, dan penyajian dalam perdagangan yaitu residu pupuk dan pestisida, *Tobacco Spesific Nitrosamine* (TSNA), *Benzo-a-Pyrene* (B-a-P), dan *Nontobacco Related Material* (NTRM) (Tirtosastro, 2010).

Asap rokok yang dihirup oleh perokok aktif maupun perokok pasif, mengandung komponen gas dan partikel. Komponen gas terdiri dari nitrogen dan senyawa hidrokarbon, sedangkan komponen partikel terdiri tiga komponen toksik utama yang terdapat dalam asap rokok, yaitu karbonmonoksida, tar, dan nikotin (Karim, 2011). Karbon monoksida merupakan gas racun yang tidak berwarna dan tidak berbau. Karbonmonoksida dapat menyebabkan berkurangnya pengiriman dan pemanfaatan oksigen pada jaringan tubuh (hipoksia) (Aina, 2005). Tar merupakan bahan karsinogenik yang tidak sederhana, tetapi merupakan campuran yang sangat kompleks yang dapat menyebabkan berbagai penyakit gangguan reproduksi (Aina, 2005). Nikotin dalam asap rokok yang dapat menstimulasi medulla adrenal untuk melepaskan katekolamin. Katekolamin dapat mempengaruhi sistem saraf pusat sehingga dapat mengganggu proses spermatogenesis (Fitriani, 2010).

Masuknya bahan yang bersifat toksik seperti asap rokok ke dalam tubuh dapat mengakibatkan peningkatan kadar ROS. Senyawa ROS diproduksi oleh berbagai enzim oksidase, termasuk *Nicotinamide Adenine-Dinukleotida Fosfat* (NADPH), *xantinoksidase*, *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (e-NOS), *cyclooxygenase*, dan *lipoxygenase*. Ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan berpotensi menyebabkan kerusakan yang dikenal “ stres oksidatif”. Stres oksidatif merupakan suatu kondisi dimana metabolisme sel, organ, atau seluruh organisme ditandai dengan oksidatif yang berlebihan. ROS dapat menginduksi kerusakan oksidatif pada beberapa jaringan dengan cara meningkatkan peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid yang terjadi mengakibatkan kerusakan pada fungsi seluler melalui dua mekanisme yakni dengan merusak fungsi membran, dan membentuk aldehida reaktif. Kerusakan membran sel mengakibatkan pergeseran muatan sel, perubahan tekanan osmotik, timbulnya pembengkakan dan akhirnya kematian sel (Soewono dan Khaerunisa, 2016).

Reactive Oxygen Species (ROS) terbukti dapat merusak tubulus seminiferus seperti mengurangi diameter tubulus seminiferus, menurunkan indeks dari sel sertoli pada tikus, dan mengakibatkan penurunan jumlah sel spermatogenik (Ahmadnia, 2007). Selain itu, ROS dapat menyebabkan kematian sel spermatozoa dengan merusak DNA transport dan membrane sel (Kleeman *et al.*, 2016). Membran sel yang rusak dapat menyebabkan ion Ca^{2+} dari ekstraselular masuk ke dalam intraselular yang menyebabkan kadar ion Ca^{2+} meningkat dalam sitoplasma. Meningkatnya kadar ion Ca^{2+} dalam sitoplasma akan mengaktifkan enzim-enzim intraselular seperti *phospholipase*, *protease*, *endonuclease* dan *Adenosine Triphosphatase*. Enzim

phospholipase dan *protease* yang aktif akan menyebabkan kerusakan pada membran sel sedangkan enzim *endonuclease* akan menyebabkan kematian pada inti sel. Penurunan ATP juga disebabkan oleh kegagalan mitokondria dalam proses fosforilasi oksidatif, yang akhirnya membuat sel tersebut akan mati (Mitchell *et al.*, 2008)

Senyawa yang dapat menangkal stres oksidatif oleh radikal bebas dinamakan antioksidan (Werdhasari, 2014). Berdasarkan mekanisme kerjanya, antioksidan memiliki dua fungsi. Fungsi pertama merupakan fungsi utama dari antioksidan yaitu sebagai pemberi atom hidrogen. Antioksidan (AH) yang mempunyai fungsi utama tersebut sering disebut sebagai antioksidan primer. Senyawa ini dapat memberi atom hydrogen secara cepat ke radikal lipida ($R\cdot ROO\cdot$) atau mengubahnya ke bentuk stabil, sementara turunan radikal antioksidan ($A\cdot$) tersebut memiliki keadaan lebih stabil dibanding radikal lipida. Fungsi kedua merupakan fungsi sekunder antioksidan, yaitu memperlambat laju antioksidan dengan berbagai mekanisme di luar mekanisme pemutusan rantai oksidan dengan mengubah radikal lipida ke bentuk lebih stabil. Penambahan antioksidan (AH) primer dengan konsentrasi rendah pada lipida dapat menghalangi reaksi oksidasi pada tahap inisiasi maupun propagasi. Radikal-radikal antioksidan ($A\cdot$) yang terbentuk pada reaksi tersebut stabil dan tidak mempunyai cukup energi untuk dapat bereaksi dengan molekul lipida lain membentuk radikal lipida baru. Radikal-radikal antioksidan dapat saling membentuk produk non radikal (Richa, 2009).

Kulit buah manggis mengandung antioksidan golongan *xanthone*. *Alfa-mangostin* dan *gamma-mangostin* merupakan kandungan yang paling banyak dalam senyawa *xanthone* (Mardiana, 2011). *Xanthone* mampu mengikat oksigen bebas yang

tidak stabil yaitu radikal bebas merusak sel di dalam tubuh sehingga *xanthone* dapat menghambat proses kerusakan sel. *Xanthone* juga merangsang regenerasi sel tubuh yang rusak dengan cepat. Senyawa ini dilaporkan dapat bereaksi dengan senyawa oksigen reaktif, hal ini disebabkan satu atau dua gugus hidroksi pada cincin aromatik yang bisa berperan sebagai donor hidrogen. Proses penangkalan radikal bebas ini melalui mekanisme pengambilan atom hidrogen dari senyawa antioksidan oleh radikal bebas sehingga radikal bebas menangkap satu elektron dari antioksidan. Senyawa *xanthone* mampu mengikat oksigen bebas yang tidak stabil yaitu radikal bebas merusak sel di dalam tubuh sehingga *xanthone* dapat menghambat proses degenerasi sel (Miryanti dkk., 2011).

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) dalam mempertahankan jumlah sel spermatogenik mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi ilmiah mengenai manfaat ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) terhadap jumlah sel spermatogenik mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pemanfaatan dan pengembangan kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) sebagai antioksidan.

1.6 Hipotesis

Pemberian ekstrak kulit manggis (*Garcinia mangostana Linn*) dapat mempertahankan jumlah sel spermatogenik mencit jantan (*Mus musculus*) yang dipapar asap rokok.