

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Merokok merupakan salah satu masalah kesehatan dengan tingkat kematian yang cukup tinggi di dunia. Diperkirakan tiap tahunnya kematian mencapai 6 juta jiwa (Eliasyer dkk., 2021). Beberapa penelitian telah mengaitkan bahan kimia dalam asap rokok tembakau dengan resiko penyakit kardiovaskuler, pneumonia, kanker, diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, gangguan kekebalan tubuh, dan kelainan reproduktif (Almeida-da-Silva dkk., 2021). Saat ini, WHO terus mendorong masyarakat agar berhenti merokok untuk mengurangi bahaya tembakau dengan berbagai metode. Salah satunya dengan metode *Nicotine Replacement Therapy (NRT)*. NRT merupakan suatu metode untuk memberikan nikotin tanpa proses pembakaran tembakau tetapi tetap memberikan sensasi merokok bagi pengguna (Tanuwihardja dan Susanto, 2012).

Terdapat beberapa macam NRT, salah satunya yaitu *electronic cigarette* atau rokok elektrik (Sartika dkk., 2018). Rokok elektrik merupakan perangkat dengan baterai yang diciptakan untuk menghantarkan nikotin dalam bentuk uap sehingga dapat masuk ke dalam sistem pernafasan (Ardy dkk., 2020). Kandungan dalam rokok elektrik disebut sebagai e-liquid yang terdiri dari propylene glycol (PG), vegetable glycerine (VG), perasa, dan nikotin (Rezk dkk., 2018).

Rokok elektrik dianggap sebagai rokok yang aman dan tidak berbahaya bagi kesehatan karena tanpa adanya proses pembakaran tembakau dan pengguna dapat mengatur kadar nikotin yang diinginkan. Namun, penggunaan rokok elektrik

ternyata memiliki dampak buruk bagi kesehatan terutama pada sistem reproduksi (Utami dkk., 2020). Hal ini didukung oleh penelitian Abdel-Kareem dkk., (2022) yang menunjukkan bahwa paparan asap rokok elektrik dengan kandungan nikotin 18 mg/ml memiliki efek merusak kesehatan reproduksi terutama pada organ testis. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Mandasari dkk., (2019) juga membuktikan bahwa paparan asap rokok elektrik dengan kandungan nikotin 18 mg/ml dapat menurunkan kualitas spermatozoa mencit jantan.

Asap rokok elektrik dapat menyebabkan terjadinya stres oksidatif dengan meningkatkan pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan menurunkan antioksidan endogen testis sehingga perokok rentan mengalami infertilitas (Karim dkk., 2009). Pada kondisi stres oksidatif, radikal bebas akan menyebabkan terjadinya peroksidasi lipid membran sel dan merusak organisasi membran sel. Membran sel sangat penting untuk fungsi reseptor dan enzim sehingga terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel dapat mengakibatkan hilangnya fungsi seluler secara total (Tooy dkk., 2016).

Radikal bebas bereaksi dengan lipid yang mengandung ikatan rangkap karbon, terutama asam lemak tak jenuh ganda akan mengakibatkan peroksidasi lipid. Asam lemak tak jenuh ganda dalam membran mudah menangkap elektron tidak berpasangan dari *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peroksidasi lipid menyebabkan dekomposisi produk hidroperoksida menjadi senyawa sitotoksik (Machmudia dkk., 2021).

Radikal bebas di dalam tubuh menimbulkan beberapa perubahan dalam fungsi seksual, termasuk penurunan kadar hormon testosteron melalui mekanisme

penghambatan fungsi Sel Leydig. Rendahnya kadar hormon testosteron karena berkurangnya jumlah sel Leydig akibat paparan kronis asap rokok elektrik mengakibatkan defisiensi testosteron sehingga pria masuk ke fase andropause. Fase ini akan bermanifestasi dalam berbagai gejala seperti perubahan komposisi tubuh, penurunan kognitif, hilangnya libido dan disfungsi seksual pada pria (Kurniati dan Nugraheni, 2019; Lie dkk., 2020). Penelitian ini berkorelasi dengan penelitian Permatasari (2005) dan Lie dkk., (2020) yang menunjukkan mencit yang diberi paparan asap rokok terjadi penurunan pada proses spermatogenesis, kadar testosteron dan jumlah sel Leydig.

Tubulus seminiferus merupakan salah satu komponen penyusun terbesar dari testis. Jika terjadi kerusakan sel-sel penyusun tubulus seminiferus maka akan terjadi penurunan diameter tubulus seminiferus yang disebabkan oleh penurunan jumlah sel-sel spermatogenik (Kurniati dan Nugraheni, 2019). Penurunan jumlah sel-sel spermatogenik akan mengakibatkan terjadinya pergeseran sel-sel epitel didalam tubulus dan membran basalis menjadi padat untuk mengisi kekosongan (Mustika dan Retno, 2018). Kelainan pada tubulus seminiferus dapat diamati dari perubahan struktur mikroanatomi meliputi berkurangnya jumlah sel-sel spermatogenik, ukuran diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus (Ernawati dan Nurliani, 2012). Hal ini sejalan dengan penelitian En (2020) yang menunjukkan bahwa pemberian nikotin secara inhalasi dapat menurunkan diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus tikus jantan.

Kerusakan jaringan testis akibat faktor radikal bebas dapat dicegah dengan pemberian antioksidan (Mustika dan Retno, 2018). Tanaman murbei (*Morus alba*

L.) merupakan salah satu tanaman yang mempunyai aktivitas antioksidan. Secara empiris, orang-orang telah memanfaatkan tanaman murbei sebagai obat tradisional untuk mengatasi gangguan kesehatan seperti malaria, hipertensi, diabetes, asma, insomnia, flu, anemia, dan vertigo. Beberapa penelitian menunjukkan, daun murbei memiliki efek sebagai antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, dan antimikroba. Terdapat senyawa aktif antioksidan yang terkandung dalam daun murbei yaitu polifenol, alkaloid, flavonoid, dan terpenoid (Pogaga dkk., 2020).

Flavonoid memiliki gugus hidroksil yang dapat mendonorkan atom hidrogen kepada senyawa radikal bebas dan menstabilkan senyawa *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Adawiah dkk., 2015). Diketahui quercetin merupakan salah satu turunan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan yang baik dalam daun murbei (Dhiman dkk., 2020). Senyawa quercetin berperan dalam mengatasi kerusakan oksidatif testis melalui kemampuannya untuk mengikat radikal peroksil lipid sebelum merusak membran lipid sel (Machmudia dkk., 2021). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Megawati dkk., (2019) menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei yang telah diuji aktivitas antioksidannya menggunakan metode DPPH memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat dengan nilai IC₅₀ 8,35 ppm (Pogaga dkk., 2020).

Berdasarkan uraian diatas dapat menjadi dasar penelitian untuk membuktikan pengaruh pemberian ekstrak daun murbei terhadap jumlah sel Leydig, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus akibat dari paparan rokok elektrik.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas maka didapatkan rumusan masalah apakah pemberian ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) dapat mempertahankan jumlah sel Leydig, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar rokok elektrik?

1.3 Landasan Teori

Asap yang dihasilkan dari rokok elektrik merupakan radikal bebas. Radikal bebas adalah molekul dengan satu atau lebih elektron tidak berpasangan. Elektron yang tidak berpasangan menyebabkan radikal bebas menjadi senyawa yang tidak stabil dan mempunyai reaktivitas yang tinggi terhadap sel dalam tubuh dengan cara mengikat elektron molekuler sel. Reaktivitasnya yang tinggi dapat merusak seluruh tipe makromolekul seluler termasuk karbohidrat, protein, lemak, dan asam nukleat sehingga dapat menyebabkan kerusakan sel, gangguan fungsi sel hingga kematian sel (Haeria dkk., 2016; Tooy dkk., 2016).

Munculnya radikal bebas dalam tubuh diimbangi oleh mekanisme pertahanan antioksidan endogen. Antioksidan diperlukan untuk menunda atau menghambat reaksi oksidasi oleh radikal bebas. Apabila *Reactive Oxygen Species* (ROS) terjadi peningkatan dan melampaui sistem pertahanan antioksidan tubuh maka terjadilah stres oksidatif (Karim dkk., 2009).

Stres oksidatif menunjukkan ketidakseimbangan antara prooksidan dan antioksidan dalam tubuh. Hal ini ditandai dengan adanya peningkatan produksi radikal bebas dalam bentuk *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Munaya dkk., 2018). Akibat stres oksidatif yang meningkat akan terjadi peroksidasi lipid. Peroksidasi

lipid dapat menyebabkan gangguan sintesis dan sekresi *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH) di hipotalamus. Gangguan ini akan menyebabkan kegagalan hipofisis untuk melakukan sintesis dan sekresi FSH maupun LH. Selanjutnya, akan diikuti oleh kegagalan sel leydig untuk menghasilkan testosteron dan sel sertoli tidak mampu melakukan fungsinya sebagai *nurse cell* (V dkk., 2013).

Kerusakan pada membran dapat mengnonaktifkan ikatan membran dengan reseptor atau enzim yang dapat mengganggu fungsi normal sel (Umar dkk., 2015). Sel Leydig merupakan sel yang sangat peka terhadap senyawa *Reactive Oxygen Species* (ROS) (Dina dkk., 2017). *Reactive Oxygen Species* (ROS) merupakan salah satu radikal bebas yang memicu terjadinya peroksidasi lipid pada membran sel Leydig (Ikhtiar, 2019). Apabila membran sel Leydig rusak maka dapat menghambat sekresi hormon testosteron. Kekurangan hormon testosteron dapat menghambat proses spermatogenesis dalam tubulus seminiferus. (Umar dkk., 2015). Akibat terjadinya kerusakan dan apoptosis sel mengakibatkan jumlah sel Leydig mengalami penurunan (Dina dkk., 2017). Paparan asap rokok elektrik menyebabkan terjadinya stres oksidatif pada proses spermatogenesis dalam tubulus seminiferus dan organ testis (Ikhwan dkk., 2020). Kandungan e-liquid dalam rokok elektrik menginduksi perubahan histopatologi pada testis antara lain terjadinya disorganisasi sel-sel dalam tubulus seminiferus yang mengakibatkan penurunan diameter dan ketebalan epitel tubulus seminiferus (El Golli dkk., 2016).

Hasil skrining fitokimia ekstrak etanol daun murbei mengandung senyawa golongan fenol, flavonoid, alkaloid, dan saponin (Mabruroh dkk., 2019). Flavonoid merupakan golongan polifenol yang memiliki kemampuan untuk menghambat

peroksidasi lipid, aktivitas reduksi-oksidasi khelasi logam dan menghambat proses yang berkaitan dengan *Reactive Oxygen Species* (ROS). Flavonoid bekerja untuk memaksimalkan aktivitas *scavenger* terhadap radikal bebas, dengan cara menurunkan aktivitas radikal hidroksil sehingga tidak reaktif lagi (Merdana dkk., 2022). Flavonoid dapat bertindak mengurangi kerusakan oksidatif pada DNA, protein dan lipid melalui cara menguraikan radikal bebas dengan memadamkan oksigen singlet aktif sebelum mencapai target seluler. Quercetin salah satu di antara kandungan flavonoid yang memiliki potensi antioksidan dalam daun murbei yang dapat bertanggung jawab atas aktivitas penangkapan radikal OH (Dkhil dkk., 2015). Hasil penelitian Asri dkk., (2015) menunjukkan ekstrak daun murbei dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB dapat memberikan efek sebagai antioksidan yang dapat meredam radikal bebas akibat paparan asap rokok.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa pemberian ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) dapat mempertahankan jumlah sel Leydig, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar rokok elektrik

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat teoritis

Secara teoritis hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) terhadap jumlah sel Leydig, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar rokok elektrik.

1.5.2 Manfaat praktis

Secara praktis hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan pijakan dan referensi mengenai khasiat ekstrak daun murbei sebagai antioksidan yang potensial dalam menangkal radikal bebas.

1.6 Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini sebagai berikut :

Pemberian ekstrak daun murbei (*Morus alba L.*) dapat mempertahankan jumlah sel Leydig, diameter dan tebal epitel tubulus seminiferus testis tikus putih (*Rattus norvegicus*) yang dipapar rokok elektrik.