

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Nikotin banyak digunakan dalam industri rokok sebagai komponen utama karena memiliki sifat addiktif tinggi. bertanggung jawab menyebarkan perilaku merokok, sehingga dan susah untuk berhenti (Siqueira, 2017). Data WHO yang dirilis Global Youth Tobacco Survey (2014) menunjukkan bahwa prevelensi perokok remaja lelaki pada rentang 13-15 tahun adalah 35,3%. Catatan *World Health Organization* (WHO, 2010) dari jumlah total penduduk Indonesia, perokok lelaki sejumlah 75% dan 2,9 % perempuan. Menurut data Riskedas (2018), prevelensi perokok berusia 10-18 tahun meningkat dari tahun ke tahun, tahun 2013 7,2% menjadi 8,8% di tahun 2016 dan pada tahun 2018 naik menjadi 9,1%.

Satu batang rokok memiliki lebih dari 4000 bahan aktif dan salah satu yang terkandung didalamnya adalah nikotin senyawa alkaloid yang bersifat addiktif tinggi sehingga membuat kecanduan merokok (Dai *et al.*, 2015). Di antaranya memicu efek samping pada sistem saraf pusat, meningkatkan sekresi asam lambung, memicu resiko penggumpalan darah, berpotensi menimbulkan gangguan pernafasan dan dapat menyebabkan kanker (Nathan, 2010). Selain itu ada efek yang disebut infertilitas. Inferlitas adalah salah satu masalah yang dapat terjadi pada pasangan suami istri. Menurut Sakthivel *and* Thangaraj (2009) dan Agarwal *et al.* (2015) menyebutkan

bahwa sekitar 50% pasangan infertil disebabkan oleh pihak suami. Dengan kata lain, suami memiliki resiko mandul lebih tinggi dibandingkan istri akibat dari merokok.

Vaksin nikotin bekerja dengan cara mengikat nikotin dengan pembawa yang lebih besar seperti protein sehingga tidak dapat melewati sawar darah otak dan dapat dibawa oleh *antigen presenting cell* (APC) ke limfosit. Limfosit akan mengenali peptida antigen menggunakan sel T-reseptor. Selanjutnya terjadi respon humoral dengan ikutnya sitokin sehingga akan terbentuk antibodi spesifik terhadap nikotin (Goniewicz *and* Delijewski, 2013). Penggunaan vaksin nikotin diketahui telah dapat menurunkan efek kecanduan yang dimiliki seorang perokok. Injeksi subkutan vaksin nikotin dapat mengurangi nikotin yang masuk ke otak. Semakin sedikit nikotin yang dapat masuk ke otak maka semakin berkurang efek euforia yang ditimbulkan oleh nikotin. Hal ini dapat terjadi karena nikotin telah diikat dengan pembawa yang lebih besar sehingga tidak dapat melewati sawar darah otak. Selain itu, perokok yang diinjeksi dengan vaksin menunjukkan titer antibodi yang tinggi. Menunjukkan bahwa antaibodi terhadap nikotin telah berkembang sehingga jumlah nikotin yang masuk dapat berkurang (De Villiers *et al*, 2013; Esterlis *et al*, 2013).

Vaksin nikotin dikembangkan dengan harapan kedepannya perokok aktif dapat berhenti merokok dengan lebih efektif dibandingkan dengan menggunakan produk terapi nikotin yang lain karena pemberian terapi secara injeksi lebih cepat terlihat efeknya. Keuntungan yang dapat dimiliki dari injeksi vaksin nikotin adalah

efeknya yang cukup lama sehingga tidak diperlukan dosis harian nikotin. Selain itu keuntungan pemberian terapi nikotin melalui vaksin adalah pembuatannya yang sepenuhnya sintesis sehingga respon imun dapat difokuskan kepada nikotin. Akan tetapi penggunaan nikotin baik bagi perokok aktif maupun vaksinasi dapat menimbulkan banyak efek negatif bagi penggunanya salah satunya seperti kerusakan pada organ testis dan fungsinya sehingga terjadi gangguan pada proses spermatogenesis dalam pembentukan spermatozoa. Rahmawati (2013) membuktikan bahwa injeksi nikotin secara subkutan terhadap mencit dengan dosis 5 mg/kgBB/hari dapat mempengaruhi jumlah sel spermatosit primer dan sel spermatid. Injeksi nikotin pada mencit dapat menyebabkan kesuburan pejantan menurun dan dapat berakhir infertil.

Nikotin pada rokok dapat menyebabkan pembentukan spermatozoa menurun. Spermatozoa merupakan sel reproduksi jantan yang dihasilkan oleh testis. Secara morfologi spermatozoa memiliki tiga bagian utama terdiri dari kepala, leher, dan ekor. Spermatogenesis adalah proses pembentukan spermatozoa dari sel-sel spermatogonium yang mengalami beberapa kali pembelahan dan differensiasi (Sukmaningsih dkk., 2011). Proses pembentukan spermatozoa sangat sensitif terhadap pengaruh dari luar misalnya nikotin yang dikonsumsi oleh perokok. Nikotin memiliki partikel yang sangat kecil untuk mengaktifkan sistem imun dan dapat

melewati sawar darah otak (Thorn *et al.*, 2017). Hasil penelitian dari Batubara *et al.* (2013) perokok pasif yang terpapar nikotin menyebabkan motilitas spermatozoa menurun karena meningkatkan jumlah lipid peroksida dan menimbulkan kerusakan serta penurunan integritas membran spermatozoa sehingga mengurangi motilitas, merusak membran spermatozoa, dan membunuh spermatozoa. Penelitian yang dilakukan Oyeyipo *et al.* (2013) meneliti bahwa nikotin dapat menyebabkan penurunan kadar hormon reproduksi seperti testosteron. Hormon testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig berguna untuk menjaga terjadinya proses spermatogenesis, perkembangan dan fungsi dari reproduksi pejalan. Akibatnya injeksi nikotin akan menyebabkan proses spermatogenesis terganggu sehingga spermatozoa yang dihasilkan maka akan menurun. Penelitian berbeda yang dilakukan oleh Gawish *et al.* (2010) dan Jana *et al.* (2010) menunjukkan bahwa nikotin juga dapat menyebabkan kerusakan pada organ testis. Kerusakan yang ditimbulkan berupa kacaunya tubulus seminiferus, luruhnya sel germinal epithelium, dan banyaknya sel spermatosit dan spermatid yang rusak akibat proses spermatogenesis yang terganggu. Jumlah sel leydig yang menurun yang dan penebalan dinding arteriol pada tubulus seminiferus juga teramati pada hewan coba yang diberi nikotin.

Seiring dengan perkembangan pengetahuan dan teknologi, sifat addiktif nikotin dapat dimanfaatkan sebagai terapi dalam berhenti merokok. Produk terapi

pengganti nikotin berupa permen karet, inhaler, *transdermal patch*, dan *nasal spray*. Bahkan, saat ini sudah dikembangkan vaksin nikotin yang dapat menimbulkan imunitas terhadap respon dari nikotin (Wadgave and Nagesh, 2016; Raupach *et al.*, 2012).

Berdasarkan dari hasil penelitian yang dipaparkan di atas, maka peneliti ini difokuskan pada efek injeksi nikotin terhadap motilitas, viabilitas, dan kutuhan membran dari spermatozoa mencit. Penelitian terinspirasi dari penelitian dari para ahli yang sudah dipaparkan di atas, sehingga memiliki kemiripan, tetapi juga perbedaan. Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya, yaitu waktu yang diperlukan untuk perlakuan pada hewan coba untuk melakukan penelitian dan dosis nikotin yang diinjeksi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian nikotin dengan cara injeksi secara subkutan pada belakang leher akan berpengaruh terhadap motilitas spermatozoa mencit (*Mus musculus*)?
2. Apakah pemberian nikotin dengan cara injeksi secara subkutan pada belakang leher akan berpengaruh terhadap viabilitas mencit (*Mus musculus*)?

3. Apakah pemberian nikotin dengan injeksi subkutan pada belakang leher akan berpengaruh terhadap keutuhan membran plasma spermatozoa mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Landasan Teori

Spermatozoa merupakan sel sperma yang bergerak dan dihasilkan oleh sistem reproduksi jantan. Kualitas pejantan dapat dinilai melalui beberapa pemeriksaan meliputi kekentalan spermatozoa, warna, bau, morfologi, motilitas (pergerakan spermatozoa), viabilitas (jumlah spermatozoa yang hidup) dan morfologi (Munarto dkk, 2016). Spermatozoa rentan akan pengaruh dari luar contohnya obat-obatan dan zat kimia (Rahmawati, 2013).

Ketika seorang seseorang mengkonsumsi rokok, nikotin yang terdapat dalam rokok dan asap rokok akan masuk kedalam paru-paru dan diabsorpsi oleh vena pulmonalis. Setelah masuk kedalam sirkulasi arteri, selanjutnya akan dengan cepat menuju ke otak. Di otak nikotin menyatu dengan jaringan otak dengan mengikat pada nAChRs (*nicotinic receptors*). Stimulasi pada reseptor nAChRs menyebabkan *mesolimbic area*, *corpus striatum*, dan *frontal cortex* mensekresikan hormon dopamine. Hormon dopamine ini dapat menyebabkan efek berupa euforia dan rasa senang yang bertanggung jawab menjadikan perokok sulit berhenti (Benowitz, 2009).

Saat ini telah ditemukan metode bagi orang yang ingin berhenti dari kebiasaan merokok. Dengan menggunakan *Nicotine Replacement Therapy* (NRT) diharapkan perokok dapat terhindar dari mengkonsumsi rokok dan dalam jangka panjang mengurangi konsumsi nikotin sampai benar-benar berhenti. Produk NRT telah muncul dalam berbagai bentuk, seperti: koyo, *nasal spray*, *inhaler*, dan permen karet. Produk NRT terbaru saat ini terdapat dalam bentuk berupa vaksin nikotin (Stead *et al.*, 2012; Raupach *et al.*, 2012).

Nikotin memiliki ukuran partikel yang sangat kecil sehingga tidak tidak menginduksi antibodi untuk memproduksi anti-nikotin dalam tubuh. Vaksin nikotin dikembangkan dengan mengikat nikotin dengan protein. Nikotin yang sudah diikat tidak dapat melewati sawar darah otak sehingga tidak dapat mencapai reseptor di otak. tidak adanya nikotin yang mencapai reseptor di otak menyebabkan efek kecanduan yang ditimbulkan oleh nikotin menjadi berkurang (Miller *et al.*, 2014; Escobar-Chavez *et al.*, 2011).

Nikotin memiliki efek negatif yaitu dapat menyebabkan turunnya jumlah spermatozoa. Nikotin akan menghambat sel Leydig menghasilkan hormon testosteron. Rendahnya hormon testosteron dalam jaringan menginduksi apoptosis sel germinal yaitu terjadi pada sel spermatogenik dan dapat menyebabkan produksi spermatozoa menjadi menurun (Rahmawati, 2013). Nikotin dapat menyebabkan menyebabkan berkurangnya motilitas, viabilitas, dan kerusakan membran

spermatozoa. Nikotin sebagai radikal bebas menyebabkan terjadinya stres oksidasi. Stres oksidasi terjadi akibat adanya ketidak seimbangan antara produksi antioksidan dan *reactive oxygen species* (ROS) akibat radikal bebas (Takeshima *et al.*, 2018). Apabila ROS menyerang membran lipid maka akan terjadi *lipid peroxidation* (LPO) (Henkel, 2011). Terjadinya LPO menyebabkan nikotin menyerang asam lemak tak jenuh untuk menciptakan asam peroksidase radikal. Asam peroksidase radikal akan bereaksi dengan molekul lemak sehingga akan terjadi oksidasi pada membran spermatozoa. Akibat tingginya asam lemak tak jenuh akibat reaksi oksidasi maka membran spermatozoa menjadi rusak. Hasil akhir dari LPO adalah senyawa toksik *malodialdehyde* (MDA) yang bersifat mutagen sehingga secara tidak langsung merusak DNA (Fitria dkk, 2013; Wagner *et al.*, 2018).

1.4 Tujuan

1. Untuk mengetahui pengaruh dari injeksi nikotin secara subkutan terhadap motilitas spermatozoa mencit (*Mus musculus*).
2. Untuk mengetahui pengaruh dari injeksi nikotin secara subkutan terhadap viabilitas spermatozoa mencit (*Mus musculus*).

3. Untuk mengetahui pengaruh dari injeksi nikotin secara subkutan terhadap keutuhan membran plasma spermatozoa menci (*Mus musculus*).

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian diharapkan hasil dari penelitian dapat digunakan sebagai informasi terhadap efek negatif dari penggunaan nikotin pada berbagai macam produk.

1.6 Hipotesis

1. Pemberian nikotin secara subkutan dapat menurunkan motilitas spermatozoa menci (*Mus musculus*).
2. Pemberian nikotin secara subkutan dapat menurunkan viabilitas spermatozoa menci (*Mus musculus*).
3. Pemberian nikotin secara subkutan dapat merusak membran plasma spermatozoa menci (*Mus musculus*).