

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Studi protokol penatalaksanaan dan efektivitas pengobatan infertilitas pria di Surabaya pada tahun 2000 menyatakan masalah infertilitas pria merupakan masalah yang menunjukkan peningkatan dalam dekade terakhir ini. Observasi di beberapa negara menunjukkan gejala penurunan jumlah dan kualitas sperma yang cukup menyolok di antara pria dewasa muda (Aucky Hinting, 2000).

Penelitian yang dilakukan Arsyad terhadap 246 pasangan infertil di Palembang menunjukkan infertilitas yang disebabkan faktor pria sebesar 48,4% (Hermawanto H. H. dan Hadiwidjaja, 2002). Data BKKBN pada tahun 2004 menunjukkan kasus infertilitas yang disebabkan oleh gangguan pihak pria persentasenya cukup besar, yakni sekitar 40-50 %, bahkan mencapai 60 %.

Banyak faktor yang menyebabkan infertilitas pada pria, termasuk kelainan hormonal dan gonad, kelainan genetik seperti *cystic fibrosis* dan *sickle cell anemia*, kelainan urogenital seperti varikokel, kanker testis, trauma, dan atau obstruksi saluran reproduksi. Keadaan-keadaan tersebut dapat meningkatkan terbentuknya oksigen reaktif yang menyebabkan *oxidative stress* (OS) dan mengakibatkan disfungsi spermatozoa dan infertilitas (Agarwal, Prabakaran, Sikka, 2007).

Sumber utama *reactive oxygen species* (ROS) dalam cairan semen yaitu leukosit dan spermatozoa imatur (Garrido *et al.*, 2004). Peningkatan pembentukan ROS dapat disebabkan karena polusi, misalnya polusi lingkungan atau kebiasaan merokok. Selain itu infeksi dan kerusakan iatrogenik juga dapat meningkatkan ROS (Agarwal, Prabakaran, Said, 2005). Gupta dan Kumar pada tahun 2002 menyatakan bahwa pembentukan berlebih ROS yang mengandung oksigen radikal bebas telah diidentifikasi sebagai salah satu penyebab infertilitas pria.

Testis manusia dikenal sebagai organ target kerusakan akibat pajanan agen terapeutik dan agen toksik dari lingkungan. Terdapat banyak kemungkinan mekanisme dan manifestasi kerusakan akibat bahan toksik pada spermatogenesis (misalnya defek spermatogenesis, *retained* spermatid, mengelupasnya epitel seminiferus), salah satu konsekuensi awal pajanan toksik, yaitu induksi apoptosis sel germinativum. Efek jangka panjang yang ditakutkan dari pajanan toksik adalah timbulnya atrofi testis persisten, yang dalam keadaan berat, dapat mengakibatkan azoospermia berkepanjangan dan infertilitas (Boekelheide, 2005).

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum-II) adalah obat anti kanker yang digunakan secara luas. Pasien pria yang menerima kemoterapi menggunakan sisplatin untuk kanker testis dan tumor padat lainnya mengalami kerusakan tubulus seminiferus yang berat dan kadang ireversibel. Karena kebanyakan pasien ini diterapi dengan obat kemoterapi sebelum dan selama masa reproduktif mereka, dan angka kesembuhan beberapa jenis kanker tinggi, maka sterilitas yang disebabkan oleh terapi sangat memprihatinkan (Sawhney *et al.*, 2005).

Pemberian antioksidan seperti vitamin E, selenium, vitamin C, karotenoid dan lain-lain dapat memberikan proteksi terhadap kerusakan akibat induksi *xenobiotic*. Likopen (*lycopene*), suatu hidrokarbon alifatik, adalah satu dari 600 karotenoid alamiah. Belakangan ini likopen dalam tomat menarik perhatian karena komponen antioksidannya yang efisien dalam menghancurkan radikal bebas (Atessahin *et al.*, 2006).

Tomat adalah salah satu sumber terbaik likopen (Agarwal *and* Rao, 2000). Likopen merupakan pigmen karotenoid yang membawa warna merah. Pigmen ini termasuk ke dalam golongan senyawa fitokimia yang mudah ditemui pada tomat dan buah-buahan lain yang berwarna merah. Selain itu, pigmen ini juga terdapat di dalam darah manusia, yaitu 0,5 mol per liter darah. Nama likopen diambil dari nama spesies tomat, yaitu *Solanum lycopersicum* (<http://portal.cbn.net.id>, 2007).

Tomat dapat dengan mudah ditemukan pada berbagai menu makanan yang ditawarkan di berbagai restoran, yaitu dalam bentuk jus, sup, lalap, sambal, pasta dan lain-lain.

Riset yang dilakukan oleh Stahl dan Sies pada tahun 2003 menunjukkan bahwa likopen dalam jus tomat yang telah melalui proses pemanasan lebih banyak diserap dibandingkan dengan jus tomat yang tidak diolah. Narmada Gupta, kepala Departemen Urology di *All India Institute of Medical Science* New Delhi, India mengemukakan bahwa diet tinggi likopen dapat meningkatkan fertilitas pada pria infertil.

Likopen berperan dalam meningkatkan fertilitas seorang pria. Kadar likopen yang tinggi dalam tomat, mudahnya mendapatkan buah tomat, harganya yang murah, membuat penulis tertarik untuk mengetahui efek protektif tomat pada karakteristik sperma mencit jantan yang diinduksi dengan sisplatin.

1.2 Identifikasi Masalah

Apakah pemberian pasta tomat meningkatkan kecepatan gerak, jumlah, dan viabilitas spermatozoa pada mencit galur BALB/c yang diinduksi dengan sisplatin.

1.3 Maksud dan Tujuan

Maksud dari penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini adalah untuk mengetahui pengaruh tomat terhadap infertilitas.

Tujuan dari penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini adalah untuk mengetahui efek pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap kecepatan gerak, jumlah, dan viabilitas spermatozoa pada mencit galur BALB/c yang mengalami spermiotoksisitas akibat induksi sisplatin.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini adalah memberikan informasi farmakologi tentang buah tomat (*Solanum lycopersicum*), terutama terhadap pengobatan infertilitas.

Manfaat praktis penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini diharapkan dapat memberi masukan mengenai terapi adjuvan guna meningkatkan fertilitas kaum pria akibat kemoterapi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Reactive oxygen species (ROS) mempunyai peranan penting dalam sistem reproduksi pria. Secara fisiologis, ROS diperlukan oleh spermatozoa untuk mencapai maturasi fungsional. Senyawa ROS dalam kadar rendah esensial untuk fertilisasi normal, kapasitas, hiperaktivasi, motilitas, dan reaksi akrosom (de Lamirande *et al.*, 1998; Aitken *et al.*, 2004; Allamaneni *et al.*, 2004). Sedangkan dari segi patologis, terbukti bahwa ROS dalam kadar tinggi memediasi kerusakan pada banyak elemen seluler pada testis termasuk DNA dari spermatozoa matur. Ketidakseimbangan antara pembentukan ROS dan kapasitas antioksidan menyebabkan stres oksidatif dan mengakibatkan disfungsi spermatozoa.

Senyawa ROS dan kerusakan oksidatif pada biomolekul sebagai mekanisme sitotoksitas obat dapat menyebabkan infertilitas pria dengan mengurangi fungsi sperma. Sisplatin menyebabkan peroksidasi lipid dan penurunan aktivitas enzim proteksi terhadap kerusakan oksidatif. Sisplatin juga mempunyai efek toksik langsung terhadap sel Sertoli, sel Leydig, dan sel germinativum (Atessahin *et al.*, 2006). Mekanisme kerja sisplatin mirip dengan alkilator, yaitu membentuk ikatan kovalen melalui alkilasi gugus nukleofilik seperti gugus fosfat, amino, sulfhidril, hidroksil, karboksil, dan *imidazole*. Efek kemoterapeutik dan sitotoksiknya berkaitan dengan alkilasi DNA (Goodman & Gilman, 2001). Tempat ikatan utama adalah N7 guanin, tetapi interaksi kovalen dengan adenin dan sitosin juga terjadi (Katzung, 1998).

Antioksidan adalah mekanisme pertahanan utama terhadap stres oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas. Antioksidan dapat diklasifikasikan menjadi *preventive antioxidant* dan *scavenger antioxidant*.

Beberapa sumber antioksidan pada produk makanan yang sangat baik yaitu likopen (pada produk-produk tomat), vitamin C (pada buah-buahan sitrus dan sayuran hijau) dan vitamin E (pada minyak nabati, kacang-kacangan dan biji-bijian) (Agarwal, Prabakaran, Sikka, 2007). Likopen ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada testis dan plasma seminal, sedangkan pada pria infertil, kadar antioksidan ini menurun (Gupta *and* Kumar, 2003). Likopen yang banyak ditemukan pada tomat dapat menghancurkan ROS yang terbentuk dan mencegah reaksi berantai peroksidasi lipid. Penelitian yang dilakukan oleh Atessahin *et al.* membuktikan adanya efek protektif likopen terhadap kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh sisplatin (Atessahin *et al.*, 2006).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Pasta tomat meningkatkan kecepatan gerak spermatozoa mencit galur BALB/c yang diinduksi dengan sisplatin.
2. Pasta tomat meningkatkan jumlah spermatozoa mencit galur BALB/c yang diinduksi dengan sisplatin.
3. Pasta tomat meningkatkan viabilitas spermatozoa mencit galur BALB/c yang diinduksi dengan sisplatin.

1.5 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang bersifat komparatif. Data yang diamati adalah kecepatan gerak (mm/detik), jumlah spermatozoa (ekor/mm³), dan viabilitas spermatozoa (%).

Data yang diperoleh dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode uji Analisis Varian (ANOVA) satu arah dengan $\alpha=0,05$ dan dilanjutkan dengan uji beda rata-rata Tukey *HSD*. Tingkat kemaknaan berdasarkan nilai $p \leq 0,05$.

1.6 Lokasi dan Waktu

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha Bandung, dilaksanakan dari bulan Maret 2007 sampai dengan Desember 2007.