

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Memiliki anak adalah impian setiap pasangan yang sudah menikah. Namun tidak setiap pasangan dapat mewujudkan impian tersebut dengan mudah. Kegagalan pasangan usia reproduktif untuk memiliki anak setelah satu tahun melakukan hubungan seksual aktif tanpa alat kontrasepsi disebut infertilitas (WHO, 1995).

Faktor penyebab infertilitas dapat berasal dari suami, istri atau bersama-sama. Faktor pria diperkirakan meliputi sekitar 30% dari seluruh kasus infertilitas. Pada penelitian terhadap 246 pasangan infertil di Palembang didapatkan infertilitas yang disebabkan faktor pria sebesar 48,4% (K.M. Arsyad, 1992).

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).

Produksi *reactive oxygen species* (ROS), termasuk radikal bebas, yang berlebihan telah diketahui sebagai salah satu penyebab infertilitas pada pria (Gupta, Kumar, 2002). Peningkatan pembentukan ROS dapat disebabkan karena polusi, misalnya polusi lingkungan atau kebiasaan merokok; infeksi atau kerusakan iatrogenik; juga beberapa zat kimia, seperti insektisida dan obat-obatan antikanker (Agarwal, Prabakaran, Said, 2005; Niwa, 1997).

Cisplatin (*cis-diamminedichloroplatinum-II*) adalah obat anti kanker yang digunakan secara luas (Attesahin *et al*, 2006). Cisplatin mempunyai aktivitas antitumor untuk kanker genitourinaria, khususnya kanker testis, ovarium, dan kandung kemih (Katzung, 2004).

Kanker testis merupakan salah satu keganasan tersering yang menyerang pria usia reproduktif (Sawhney *et al*, 2005; Bieber *et al*, 2006). Insidensi kanker testis terus menunjukkan peningkatan. Akan tetapi, mortalitas yang ditimbulkan

penyakit ini telah mengalami penurunan sejak ditemukannya kemoterapi (Bieber *et al*, 2006). Persentasi kesembuhan penderita kanker testis setelah menjalani kemoterapi kombinasi berbasis cisplatin diikuti pembedahan dan radioterapi mencapai 95%. Walaupun demikian, obat-obatan antikanker sering menimbulkan efek yang tidak diinginkan. Cisplatin dilaporkan dapat menimbulkan kerusakan pada ginjal, hati, dan testis. Sebagian besar pasien yang mendapat kemoterapi dengan cisplatin berada dalam masa reproduksi, dan banyak di antaranya yang menjadi *azoospermia* untuk waktu yang lama, bahkan ada yang menjadi infertil secara permanen. Mekanisme sitotoksitas obat antikanker tersebut berhubungan dengan ROS dan kerusakan oksidatif terhadap biomolekul (Attesahin *et al*, 2006; Sawhney *et al*, 2005).

Dalam sistem reproduksi, stress oksidatif (oxidative stress) dapat memicu terjadinya berbagai gangguan, antara lain *necrozoospermia*, *astenozoospermia*, dan kerusakan DNA sperma (Agarwal, Prabakaran, Said, 2005). Pada penelitian dilaporkan bahwa sekitar 40% pria infertil memiliki kadar ROS yang tinggi dalam cairan seminalnya. Sedangkan pria fertil memiliki kapasitas antioksidan total yang lebih tinggi dibanding pria infertil (Gupta, 2003).

Likopen, sebuah fitonutrien karotenoid, adalah salah satu antioksidan paling poten yang terdapat pada beberapa buah dan sayuran (Rao, Guns, 2007). Likopen paling banyak ditemukan dalam buah tomat. Bahkan nama likopen diambil dari spesies tomat, yaitu *Solanum lycopersicum* (Ipteknet, 2005).

Tomat termasuk sayuran buah yang mudah ditemukan dan murah harganya. Buah tomat bisa dimakan langsung, dibuat jus, saus tomat, ataupun dimasak. Berbeda dengan sayuran lainnya yang lebih bermanfaat jika dimakan mentah-mentah, ternyata tomat lebih baik dicampur dengan masakan atau dihancurkan sebelum dimakan (Anas Fauzi Rakhman, 2007). Respon likopen dalam serum atau *triglycerid rich lipoprotein* (TRL) lebih tinggi pada konsumsi pasta tomat dibandingkan dengan tomat segar. Hal itu disebabkan proses pemanasan dan homogenisasi yang meningkatkan bioavailabilitas tomat (van het Hof *et al*, 2000).

Gupta dan Kumar melakukan penelitian terhadap 30 pria infertil yang mempunyai masalah dengan sperma, yakni jumlah sperma terbatas, struktur sperma tidak normal, dan pergerakannya lamban. Dua kali dalam sehari mereka diberi 20 mg likopen selama 3 bulan terus-menerus. Dari hasil penelitian disimpulkan bahwa diet tinggi likopen dapat meningkatkan fertilitas pada pria infertil (Gupta, Kumar, 2002).

Penelitian yang dilakukan Attesahin *et al* menunjukkan bahwa pemberian likopen dapat memberi efek proteksi terhadap kerusakan sistem reproduksi pria yang diinduksi cisplatin (Atessahin *et al*, 2005).

Gangguan histologis testis yang diinduksi oleh agen iatrogenik, seperti kemoterapi, radiasi, dan antibiotik, berupa *maturation arrest*. Penurunan diameter tubulus seminiferus memiliki hubungan yang erat dengan *maturation arrest*. Sedangkan penurunan ketebalan lapisan epitel germinal menandakan adanya gangguan dalam proses spermatogenesis (Ishikawa *et al*, 2004).

Berdasarkan kenyataan tersebut, kandungan buah tomat, terutama likopen, diduga dapat menimbulkan efek proteksi terhadap gangguan fertilitas yang timbul sebagai efek samping kemoterapi. Kenyataan ini mendorong peneliti untuk mengetahui efek pemberian pasta tomat terhadap struktur histologis testis mencit yang diinduksi cisplatin, terutama terhadap diameter tubulus seminiferus dan ketebalan lapisan epitel germinal.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah pemberian pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) meningkatkan diameter tubulus seminiferus mencit yang diinduksi cisplatin.
2. Apakah pemberian pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) meningkatkan ketebalan lapisan epitel germinal mencit yang diinduksi cisplatin.

1.3 Maksud dan Tujuan

1.3.1 Maksud Penelitian

Maksud dari penelitian Karya Tulis Ilmiah ini adalah untuk mengembangkan tanaman obat tradisional sebagai alternatif terapi infertilitas pada pria.

1.3.2 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian Karya Tulis Ilmiah ini untuk mengetahui pengaruh pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap diameter tubulus seminiferus dan ketebalan lapisan epitel germinal mencit jantan galur *BALB/c* yang diinduksi dengan cisplatin.

1.3 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.3.1 Manfaat Akademis

Manfaat akademis penelitian Karya Tulis Ilmiah ini adalah mengungkapkan pengaruh pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) terhadap struktur histologis testis mencit jantan.

1.3.2 Manfaat Praktis

Manfaat praktis penyusunan Karya Tulis Ilmiah ini diharapkan dapat memberi masukan mengenai terapi alternatif untuk mengurangi infertilitas pria, terutama yang disebabkan kemoterapi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis Penelitian

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Cisplatin merupakan agen kemoterapi yang diketahui mempunyai efek toksik terhadap berbagai organ, seperti testis, ginjal, dan hati. Toksisitas yang ditimbulkan cisplatin tersebut berhubungan dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), termasuk radikal bebas (Attesahin *et al*, 2006; Rybak *et al*, 1998). Meningkatnya produksi ROS akan menyebabkan kematian sel melalui jalur apoptosis (Sawhney *et al*, 2005). *Reactive Oxygen Species* dan kerusakan oksidatif pada biomolekul sebagai mekanisme sitotoksitas obat dapat menyebabkan infertilitas pria (Attesahin *et al*, 2006).

Radikal bebas merupakan atom atau molekul yang dihasilkan sebagai produk antara proses kimia dalam tubuh dan memiliki satu atau lebih elektron tak berpasangan. Sifatnya sangat reaktif, dapat mengoksidasi lemak, asam amino, dan karbohidrat, serta menyebabkan kerusakan DNA (Sanocka, Kurpisz, 2004).

Ketidakeimbangan antara radikal bebas, terutama ROS dengan kapasitas pertahanan antioksidan menyebabkan terjadinya stress oksidatif. *Reactive Oxygen Species* dalam semen terutama berasal dari spermatozoa imatur dan seminal leukosit. Sebenarnya ROS dalam jumlah sedikit diperlukan oleh spermatozoa untuk proses maturasi, kapitasi, hiperaktivasi, motilitas serta untuk reaksi akrosom. Namun jumlah ROS yang berlebih dapat menyebabkan kerusakan elemen seluler testis dan kerusakan DNA dari spermatozoa matur (Agarwal, Prabakaran, Sikka, 2007). Kerusakan elemen selular testis yang ditimbulkan agen kemoterapi berupa *maturational arrest* yang dapat diketahui di antaranya dari penurunan diameter tubulus seminiferus (Ishikawa *et al*, 2004).

Antioksidan dibutuhkan tubuh sebagai pertahanan utama terhadap stress oksidatif yang disebabkan radikal bebas. Antioksidan didefinisikan sebagai inhibitor yang bekerja menghambat oksidasi dengan cara bereaksi dengan radikal bebas reaktif membentuk radikal bebas tak reaktif yang relatif stabil (Dinna Sofia, 2007).

Salah satu antioksidan paling poten adalah likopen. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa likopen 2 kali lebih poten dibanding betakaroten dan 10 kali dibanding alfatokoferol (vitamin E) dalam kemampuan mengikat singlet oksigen (Rao, Guns, 2003).

Sumber terbaik likopen adalah tomat dan produk olahannya. Pada penelitian diketahui bahwa produk olahan tomat yang telah mengalami proses pemanasan lebih mudah diserap tubuh, karena pemanasan melemahkan ikatan likopen dengan dinding sel tomat (Weisburger, 2002).

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) dapat meningkatkan diameter tubulus seminiferus mencit jantan yang diinduksi dengan cisplatin.
2. Pasta tomat (*Solanum lycopersicum*) dapat meningkatkan ketebalan lapisan epitel germinal mencit jantan yang diinduksi cisplatin.

1.6 Metodologi Penelitian

Penelitian ini bersifat prospektif eksperimental laboratorium sungguhan dengan Rancangan Acak Lengkap (RAL) yang bersifat komparatif. Data yang diukur adalah rata-rata diameter tubulus seminiferus dan rata-rata ketebalan lapisan epitel germinal.

Data dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode uji ANAVA satu arah dengan $\alpha = 0.05$ dan dilanjutkan dengan uji beda rata-rata metode Tukey *HSD*. Tingkat kemaknaan berdasarkan nilai $p \leq 0.05$.

1.7 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan LP2IKD, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha Bandung, mulai dari Februari 2007 sampai dengan Desember 2007.