

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Spermatogenesis

Sistem reproduksi pria terdiri dari duktus genitalis, testis, penis dan kelenjar-kelenjar tambahan. Duktus genitalis dibagi menjadi dua yaitu saluran genital intratestis dan saluran genital ekstratestis. Saluran genitalis intratestis terdiri dari tubuli rekti, rete testis, dan duktuli eferentes. Sedangkan saluran genitalis ekstratestis adalah duktuli eferentes, epididymis, duktus deferens (vas deferens) dan uretra yang berfungsi untuk mentransport spermatozoa yang dihasilkan dalam testis menuju ke permukaan tubuh. Testis terdiri atas 900 lilitan tubulus seminiferus, yang masing-masing mempunyai panjang rata-rata lebih dari setengah meter, dan merupakan tempat pembentukan sperma. Didalam testis terdapat dua jenis sel yaitu sel-sel sertoli yang berfungsi sebagai sel penyokong dan sel-sel yang merupakan turunan dari spermatogenik, sel-sel ini berproliferasi beberapa kali dan menghasilkan spermatozoa. Penis sendiri berfungsi sebagai organ kopulasi. Kelenjar-kelenjar tambahan yang ada pada genitalia pria antara lain vesikula seminalis, kelenjar prostat, dan kelenjar bulbouretralis.¹⁶

Spermatogenesis adalah suatu proses kompleks dimana sel germinativum primordial yang relatif belum berdiferensiasi, spermatogonia mengandung diploid 46 kromosom yang masing-masing memiliki 23 set haploid yang dibagi secara acak. Spermatogonia juga dapat berproliferasi dan diubah menjadi spermatozoa yang sangat khusus dan bisa bergerak. Waktu yang diperlukan untuk membentuk spermatogonium menjadi sperma matang

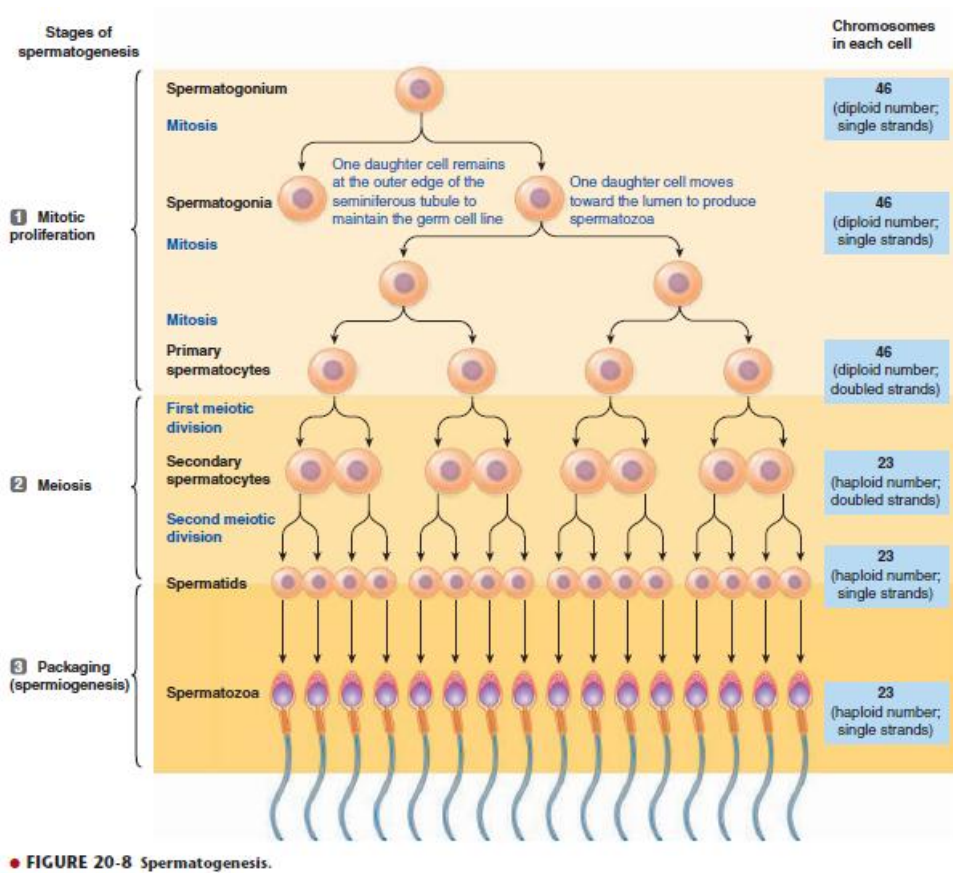
yaitu 64 hari, dan setiap harinya dapat menghasilkan beberapa ratus juta sperma matang.¹⁷

Pada tahap proliferasi mitotik spermatogonia yang berada dilapisan terluar dari tubulus dan mengandung komplemen lengkap 46 kromosom yang identik dengan sel induk terus menerus bermiosis. Proliferasi ini terus menerus menghasilkan pasokan sel germinativum baru. Terdapat salah satu sel anak yang tetap berada ditepi luar tubulus sebagai spermatogonium tak berdiferensiasi. Sedangkan sel anak yang lainnya mulai bergerak ke arah lumen sambil menjalani tahapan yang digunakan untuk membentuk sperma, dan kemudian akan dibebaskan ke dalam lumen. Pada manusia untuk menghasilkan empat spermatisit primer identik sel anak penghasil sperma membelah secara mitotik dua kali. Ketika spermatisit primer masuk ke fase istirahat, saat kromosom-kromosom terduplikasi dan untai-untai rangkapnya tetap menyatu itu merupakan persiapan untuk fase pembelahan meiosis pertama.¹⁷

Pada tahap meiosis pertama spermatisit primer yang jumlah diploid 46 kromosom rangkap membentuk dua spermatisit sekunder yang masing-masing dengan jumlah haploid 23 kromosom tunggal. Pada tahap meiosis kedua didapatkan hasil empat spermatid yang masing-masing dengan 23 kromosom tunggal.¹⁷

Pada setiap spermatogonium, satu dari ke-23 pasang kromosom masing-masing mengandung informasi genetik yang digunakan untuk menentukan jenis kelamin. Pasangan tersebut terdiri atas satu kromosom X (kromosom perempuan) dan satu kromosom Y (kromosom laki-laki). Jenis

kelamin pada keturunan ditentukan oleh jenis sperma mana yang membawa kromosom X atau Y yang membuahi ovum.¹⁸

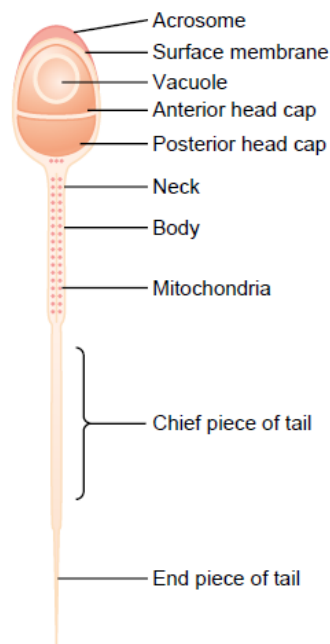


Gambar 1. Spermatogenesis (Sherwood,2011)¹⁷

2.2 Spermiogenesis

Pada tahap pengemasan spermatid tersebut secara struktural masih mirip spermatogonia yang belum berdiferensiasi. Spermatid memerlukan proses pengemasan atau remodeling, yang dikenal sebagai spermiogenesis untuk pembentukan spermatozoa yang khusus dan bergerak. pada tahap remodeling mempunyai beberapa proses yaitu pembentukan kepala (terdiri dari nucleus yang mengandung informasi genetik). Pembentukan akrosom (vesikel terisi enzim yang menutupi ujung kepala untuk menembus ovum)

yang terutama dibentuk oleh aparatus Golgi, akrosom juga mengandung enzim yang serupa yang ditemukan pada lisosom yaitu enzim hialuronidase (dapat mencerna filament proteoglikan jaringan) dan enzim proteolitik (yang dapat mencerna protein) enzim tersebut berperan penting dalam proses sperma memasuki ovum dan membuahnya. Ekor sperma (flagellum) gerakan ekor disebabkan oleh gerakan longitudinal secara teratur diantara tubulus posterior dan tubulus anterior yang membentuk aksonema. Energi yang digunakan oleh ekor merupakan energi yang dihasilkan oleh mitokondria. Gerakan ekor ini memberikan motilitas pada sperma. Pada sperma normal pergerakan sperma memiliki kecepatan 1 sampai 4 mm/menit.^{17,18}



Gambar 2. Struktur spermatozoa manusia (Guyton, 2006)¹⁸

2.3 Motilitas Spermatozoa

Motilitas spermatozoa adalah salah satu pemeriksaan mikroskopik yang menilai pergerakan aktif spermatozoa. Motilitas merupakan salah satu faktor penting yang menentukan keberhasilan proses fertilisasi. Spermatozoa dikatakan subur apabila jumlah spermatozoa yang motil lebih atau sama dengan enam puluh persen dari jumlah total spermatozoa.^{19,20}

Pergerakan normal motilitas spermatozoa dilakukan oleh flagel yang bergerak cepat dan lurus kedepan. Gerakannya seperti gerakan cambuk. Pergerakan spermatozoa bertujuan agar sampai ke alat reproduksi wanita untuk pembuahan.²¹

Pemeriksaan motilitas spermatozoa dilakukan dibawah mikroskop dengan perbesaran 100x dan atau 400x. Minimal empat lapangan pandang diperiksa secara sistematis dan motilitas tiap sperma yang dijumpai dicatat dan diklasifikasikan sehingga menghasilkan suatu presentase untuk masing-masing kategori. Kategori yang dapat digunakan untuk menilai motilitas spermatozoa sebagai berikut :

- *Progresif motility* (PR)
- *Non-Progresif Motility* (NP)
- *Immotility*

Sesuai standar penilaian motilitas menurut WHO, spermatozoa dikatakan normal apabila jumlah persentase motilitas total (PR+NP) adalah lebih dari atau sama dengan 40% atau jumlah presentasi motilitas progresif (PR) lebih dari atau sama dengan 32%.^{19,22}

2.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Motilitas Spermatozoa

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi motilitas spermatozoa antara lain:

1. Alkohol

Dalam testis, alkohol dapat mempengaruhi sel-sel leydig, yang memproduksi dan mengeluarkan hormon testosteron. Studi menemukan bahwa hasil konsumsi alkohol berat kadar testosteron berkurang dalam darah. Alkohol juga mengganggu fungsi sel sertoli testis yang digunakan dalam pematangan sperma. Alkohol juga dapat mengganggu produksi hormon di hipotalamus.²³

2. Usia

Dengan bertambahnya usia pada pria menyebabkan penurunan kesuburan. Walaupun pria memproduksi sperma terus menerus sepanjang hidupnya, tetapi morfologi sperma mereka mengalami penurunan. Penelitian mengungkapkan pada usia 40 tahun hanya sepertiga pria yang mampu menghamili istrinya dalam waktu 6 bulan dibandingkan pria yang berusia dibawah 25 tahun. Selain itu usia yang semakin tua juga berpengaruh pada kualitas sperma.²³

3. Suhu

Suhu merupakan salah satu faktor lingkungan yang berpengaruh terhadap spermatogenesis. Berdasarkan penelitian sebelumnya pemaparan dengan suhu 40°C selama 45 menit per hari memberikan dampak yang signifikan terhadap penurunan kualitas spermatozoa.²⁴

4. Obat

Salah satu faktor penting lainnya adalah faktor farmakologis, obat-obat yang digunakan dalam penyembuhan penyakit dapat memberikan efek samping yang tidak diinginkan, seperti spironolakton, spiroteron, ketokonazol, dan simetidin, obat-obatan ini memiliki sifat antiandrogenik yaitu sifat yang berlawanan dengan testosteron. Tetrasiklin dapat menurunkan kadar testosteroe hingga 20 %, sulfasalazine obat yang digunakan dalam pengobatan ulcerative colitis dapat menyebabkan penurunan motilitas dan densitas sperma melalui mekanisme gangguan proses spermatogenesis.²⁵

5. Obesitas

Obesitas pada pria mempunyai peluang besar menjadi infertil, karena dapat mengurangi hormon testosteron dan produksi hormon pertumbuhan. Pada orang dengan obesitas jumlah kortison dan leptin tinggi, memiliki efek langsung pada motilitas sperma dan secara signifikan dapat mempengaruhi fertilitas pria.²⁵

6. Rokok

Asap rokok mengandung berbagai zat kimia yang dapat menyebabkan kerusakan sel dan membentuk radikal bebas. Radikal bebas merupakan produk yang terbentuk dari reaksi kimia dalam tubuh dan dapat juga dari lingkungan yang terpolusi asap rokok dan asap kendaraan. Bahan kimia yang terdapat didalam asap rokok antara lain nikotin, karbon monoksida, tar dan lain-lain sehingga efek yang ditimbulkan dapat mengganggu motilitas spermatozoa.²⁶

2.5 Asap Rokok sebagai Radikal Bebas dan Antioksidan

2.5.1 Asap Rokok sebagai Radikal Bebas

Radikal bebas dan oksidan mempunyai peran ganda sebagai senyawa beracun dan bermanfaat, karena dapat berbahaya atau bermanfaat bagi tubuh. Mereka dihasilkan dari metabolisme sel yang normal atau dari sumber eksternal (polusi, asap rokok, radiasi, obat-obatan). Apabila kelebihan radikal bebas tidak dapat secara bertahap dihancurkan, akumulasi di dalam tubuh menghasilkan fenomena yang disebut oksidatif.

Radikal bebas diproduksi oleh mitokondria sebagai konsekuensi dari ATP, yang terbentuk saat sel menggunakan oksigen untuk menghasilkan energi. Produk ini biasanya berbentuk spesies oksigen reaktif (ROS) dan nitrogen reaktif spesies (RNS) yang dihasilkan dari proses redoks seluler. Spesies ini memainkan peran ganda bisa sebagai racun dan sekaligus bisa bermanfaat. Pada konsentrasi rendah atau sedang, ROS dan RNS memberikan efek manfaat pada respon seluler dan fungsi kekebalan tubuh. Pada konsentrasi tinggi, mereka menghasilkan stress oksidatif, sebuah proses yang dapat merusak semua struktur sel.²⁷

Menurut data survey WHO tahun 2011 rokok yang digunakan di Indonesia paling banyak adalah rokok kretek. Asap tembakau yang dihasilkan merupakan aerosol yang mengandung sekitar 10^{10} partikel/mL, yang terdiri dari bahan polimer karbon dengan logam berat teradsorpsi, *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), N-nitrosamine dan berbagai bahan kimia organik lainnya. Pada fase khusus asap tembakau mengandung setidaknya 3.500 senyawa kimia dan sebagian besar beracun.^{28,29}

Didalam asap rokok terdapat puluhan ribu komponen kimiawi. Komponen tersebut bisa berupa radikal bebas, tar, nikotin, mutagen dan Komponen tersebut biasanya bersifat toksik bagi tubuh, jumlah radikal bebas yang terdapat dalam asap rokok sangat banyak, ada sekitar 1014 molekul radikal bebas yang masuk dalam sekali hisap. Partikel tersebut terbentuk dari gabungan senyawa-senyawa organik dalam asap dan memiliki potensi gaya magnetic dan elektromagnetik, sehingga asap rokok dapat menjadi berbahaya.³⁰

2.5.2 Antioksidan

Antioksidan adalah molekul yang cukup stabil untuk memberikan elektronnya ke radikal bebas dan dapat menetralkan radikal bebas, sehingga dapat mengurangi kemampuan radikal bebas untuk merusak. Istilah antioksidan awalnya digunakan untuk merujuk secara spesifik bahan kimia yang mencegah konsumsi oksigen. Dalam akhir abad 19 dan awal abad ke-20, studi ekstensif dikhususkan untuk penggunaan antioksidan dalam proses industri, seperti pencegahan korosi logam, vulkanisasi karet. Beberapa antioksidan seperti itu, termasuk glutathione, ubiquinol, dan asam urat, diproduksi selama normal metabolisme dalam tubuh. Antioksidan ringan lainnya ditemukan dalam makanan. Terdapat dua mekanisme antioksidan yang pertama adalah mekanisme pemecahan rantai dimana antioksidan utama menyumbangkan sebuah elektron ke radikal bebas yang terdapat di dalam sistem. Mekanisme kedua yaitu penghilangan inisiator spesies ROS (antioksidan sekunder) dengan dengan cara pendinginan. Antioksidan dapat memberikan efeknya pada sistem biologis dengan mekanisme yang berbeda

termasuk sumbangan elektron, khelasi ion logam, antioksidan, atau dengan regulasi ekspresi gen. Antioksidan yang bekerja dalam sistem pertahanan bertindak pada tingkat yang berbeda seperti pencegahan, pembersihan radikal, perbaikan dan de novo, dan garis pertahanan keempat, yaitu adaptasi.

Tindakan antioksidan dapat dibagi menjadi empat tahap :

1. Tahap pertahanan pertama adalah antioksidan preventif, berfungsi untuk menekan pembentukan radikal bebas. Untuk menekan reaksi radikal bebas, beberapa antioksidan mengurangi hidroperoksida dan hidrogen peroksida terlebih dahulu menjadi alkohol dan air.
2. Tahap pertahanan kedua adalah antioksidan yang meredam radikal aktif untuk menekan inisiasi rantai dan atau memutuskan reaksi perambatan rantai. Berbagai antioksidan penghambur radikal endogen yaitu ada beberapa bersifat hidrofilik dan yang lainnya bersifat lipofilik. Contohnya vitamin C, asam urat, bilirubin, albumin, dan thiol adalah antioksidan hidrofilik, sementara vitamin E dan ubiquinol adalah antioksidan lipofilik. Vitamin E diterima sebagai antioksidan lipofilik radikal yang paling ampuh.
3. Tahap pertahanan ketiga adalah perbaikan dan antioksidan de novo yang dilakukan oleh Enzim proteolitik, proteinase, protease, dan peptidase, yang terdapat dalam sitosol dan mitokondria sel mamalia, yang berfungsi untuk menurunkan, dan mengeluarkan protein yang dimodifikasi secara oksidatif dan mencegah akumulasi protein teroksidasi. Dalam sistem pertahanan total terhadap kerusakan oksidatif sistem perbaikan DNA juga

berperan penting. Misalnya enzim glikosilase dan nuklease, dapat memperbaiki DNA yang rusak.

4. Tahap pertahanan keempat yaitu adaptasi di mana sinyal untuk produksi dan reaksi radikal bebas bisa menginduksi pembentukan dan pengangkutan antioksidan yang tepat pada tempatnya.³¹

2.6 Motilitas Spermatozoa Kaitannya dengan Asap Rokok

Disfungsi organ reproduksi merupakan penyebab utama infertilitas di antara pasangan dan asap tembakau telah terbukti menyebabkan berbagai bentuk disfungsi reproduksi pada pria dan wanita seperti berat lahir rendah, kematian prenatal dan neonatus, penurunan aliran darah dalam uterus, dan disfungsi ereksi.³²

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa asap rokok dapat menimbulkan apoptosis dan efek degeneratif pada jaringan testis yang mana dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan juga menunjukkan bahwa pajanan asap rokok menyebabkan kerusakan spermatogenesis pada tikus, yang sebagian disebabkan oleh induksi kerusakan DNA dan stres oksidatif. Dalam penelitian lain, diketahui bahwa paparan rokok asap telah dilaporkan menyebabkan peroksidasi lipid dan perubahan tingkat enzim oksidatif pada testis tikus. Stres oksidatif dapat muncul sebagai konsekuensi dari berlebihan produksi ROS dan atau pertahanan antioksidan yang terganggu mekanisme, Dan meningkatnya ROS telah berkorelasi dengan pengurangan motilitas sperma.^{32,33}

2.7 Alpukat dan Manfaatnya

2.7.1 Klasifikasi Ilmiah

Klasifikasi lengkap tanaman alpukat adalah sebagai berikut:

| | |
|-------------|---|
| Divisi | : Spermatophyta |
| Anak divisi | : Angiospermae |
| Kelas | : Dicotyledoneae |
| Bangsa | : Ranales |
| Keluarga | : Lauraceae |
| Marga | : Persea |
| Varietas | : <i>Persea americana</i> Mill. ³⁴ |

2.7.2. Manfaat Buah Alpukat

Buah alpukat (*Persea americana* Mill.) merupakan buah tropis dan subtropis. Buah alpukat telah dikenal luas sebagai buah fungsional karena senyawa bioaktifnya memiliki efek menguntungkan bagi kesehatan manusia, dan didalam kandungan buah alpukat terdapat senyawa antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, karoten, golongan fenol terutama polifenol, dan flavonoid.^{35,36,37}

Menurut penelitian, kandungan flavonoid pada alpukat memiliki aktivitas antioksidan total yang tinggi, selain aktivitas antioksidan flavonoid juga memiliki aktivitas lain seperti antibakteri, antivirus, antiradang, antialergi dan antikanker.³⁸

Flavonoid bertindak sebagai antioksidan dengan menetralkan secara langsung radikal bebas, menghambat enzim yang bertanggung jawab untuk

produksi spesies oksigen reaktif dan meningkatkan atau melindungi antioksidan pertahanan.³⁹

2.8 Dosis Alpukat

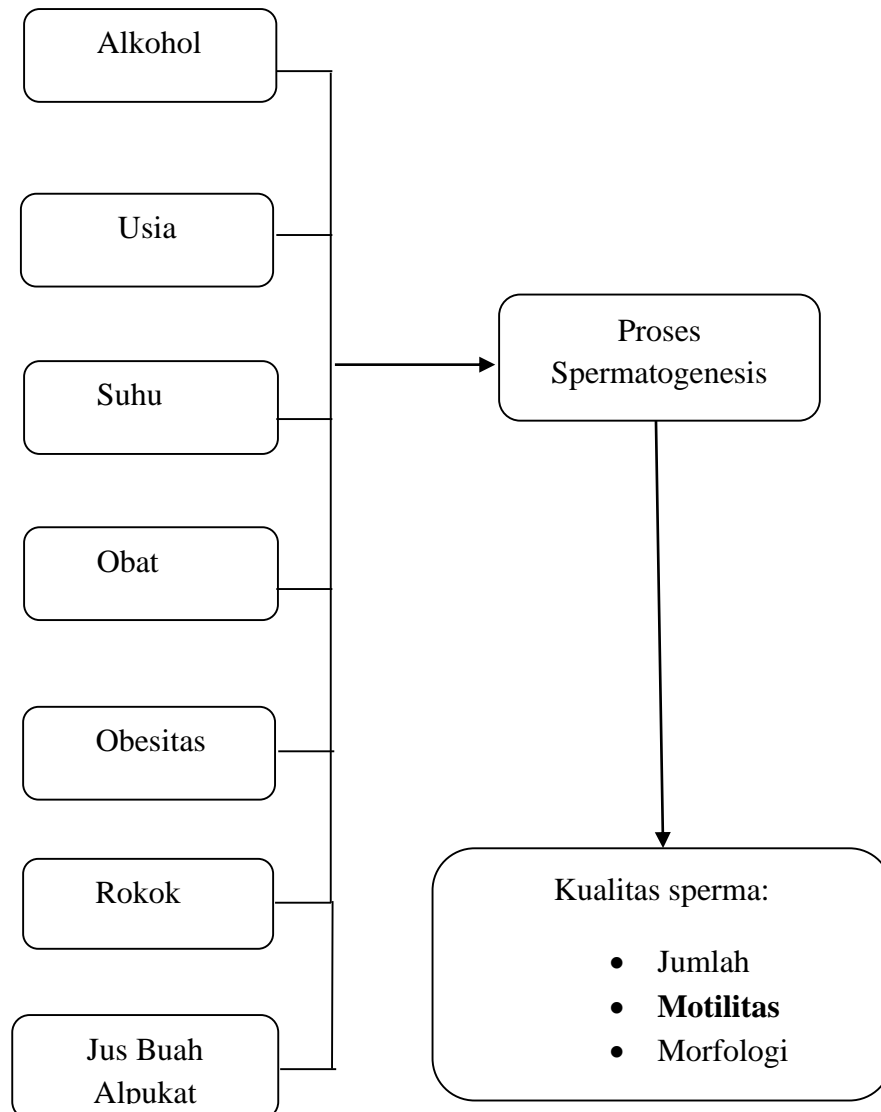
Berdasarkan penelitian terdahulu, dosis buah alpukat yang disarankan untuk manusia adalah 300 gram. Dosis ini dikonversikan untuk tikus wistar dengan faktor konversi 0,018, sehingga didapatkan dosis untuk tikus wistar sebesar 5,4 gram/1 ml/hari. Untuk memperoleh dosis tersebut, maka dilakukan pengenceran dengan menggunakan aquades hingga mendapatkan larutan 100 ml, sehingga alpukat yang dibutuhkan adalah 540 gram.

Dosis kedua dan ketiga merupakan kelipatan dari dosis pertama, yaitu 10,8 gram (2 ml) dan 16,2 gram (3 ml).⁴⁰

Tabel 2. Konversi dosis manusia dan antar jenis hewan⁴¹

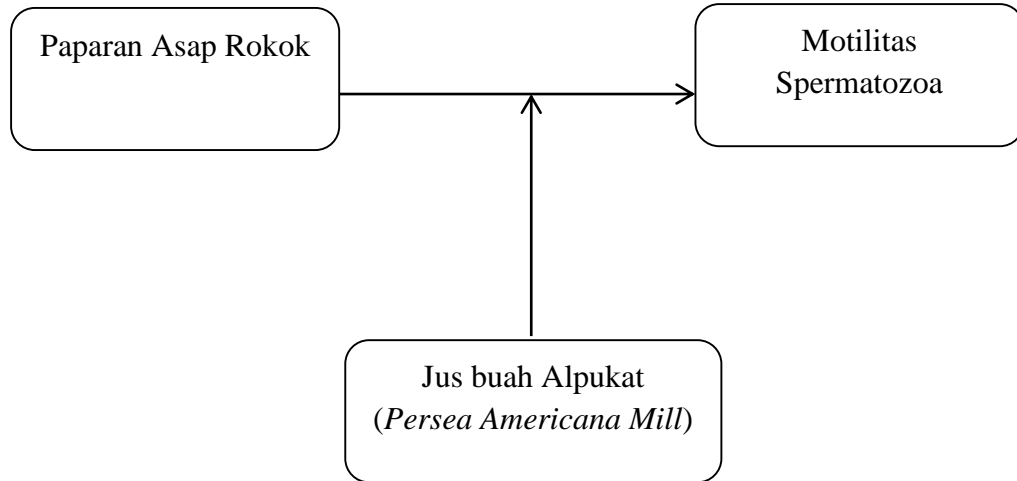
| Ditanya Diketahui | Mencit | Tikus | Marmut | Kelinci | Manusia |
|----------------------|--------|-------|--------|---------|---------|
| | 20 g | 200 g | 400 g | 1,5 kg | 70 kg |
| Mencit 20 g | 1,0 | 7,0 | 12,23 | 27,80 | 387,9 |
| Tikus 200 g | 0,14 | 1,0 | 1,74 | 3,9 | 56,0 |
| Marmut 400 g | 0,08 | 0,57 | 1,0 | 2,25 | 31,50 |
| Kelinci 1,5 kg | 0,04 | 0,25 | 0,44 | 1,0 | 14,20 |
| Manusia 70 kg | 0,0026 | 0,018 | 0,031 | 0,07 | 1,0 |

2.9 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.10 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.11 Hipotesis

Motilitas spermatozoa tikus wistar dengan paparan asap rokok yang diberi jus alpukat lebih baik dibandingkan dengan motilitas spermatozoa tikus wistar dengan paparan asap rokok tetapi tidak diberi jus alpukat.