

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infertilitas adalah ketidakmampuan seseorang atau pasangan dalam mencapai kehamilan lebih dari 12 bulan atau satu tahun secara rutin tanpa menggunakan kontrasepsi (WHO, 2014). Di seluruh dunia infertilitas mempengaruhi sekitar 15% atau setara dengan 48,5 juta pasangan. Laki-laki berkontribusi dalam penyebab infertilitas yaitu sekitar 20-30% kasus ketidaksuburan dan 50% kasus secara keseluruhan (Agarwal *et al.*, 2015).

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI), di Indonesia angka fertilitas dari tahun 1971-2012 mengalami penurunan. Data Badan Pusat Statistik menyimpulkan bahwa terjadi penurunan angka fertilitas pada provinsi Sumatera Barat, yakni dari tahun 1971 angka fertilitas sebesar 6,18 dan di tahun 2012 angka fertilitas menjadi 2,80.

Infertilitas pria dapat dilihat berdasarkan jumlah sperma yang kurang dari 10 juta, volume 1-5 ml per ejakulasi, motilitas sperma abnormal, morfologi abnormal, dan sterilitas (kurangnya produksi sperma) (Lewis, 2003). Infertilitas pria disebabkan oleh terjadinya gangguan spermatogenesis (Lestari dan Triyana, 2015).

Proses spermatogenesis terjadi dalam tubulus seminiferus testis dan melibatkan proses mitosis, meiosis, dan diferensiasi yang bergantung pada regulasi ekspresi gen (Jamsai and Moira, 2011). Gen yang sangat penting pada tahap tertentu spermatogenesis dapat dianggap sebagai biomarker kesuburan pria (Waclawska and Maciej, 2012).

Gen YBX2 dan JHDM2A merupakan molekul yang dapat berperan menjadi biomarker dan inaktivasi dari kedua gen tersebut akan menyebabkan infertilitas (Moghbelinejad *et al.*, 2013). Gen YBX2 adalah faktor transkripsi dan bertindak sebagai stabilizer mRNA dalam tingkat transkripsi dan translasi gen spesifik pada testis seperti protamine yang berperan dalam pepadatan kromatin sperma (Moghbelinejad *et al.*, 2013).

Gen JHDM2A merupakan faktor regulasi untuk mengatur ekspresi gen protamine dan protein nuklir transisi 1 (Najafipour *et al*, 2015). Selain itu, gen JHDM2A penting dalam proses spermiogenesis, karena langsung mengontrol ekspresi protein pascameiosis yang dibutuhkan dalam pematangan inti sperma (Hojati *et al*, 2016).

Pengemasan DNA pada inti sperma bergantung pada komposisi protamin yang lebih dominan dibandingkan histon. Kegagalan proses pergantian histon menjadi protamin akan berakibat pada ketidakefektifan pematangan kromatin pada sperma dan hal ini berhubungan dengan terjadinya infertilitas pria (Aoki *et al*, 2005).

Penelitian Najafipour *et al* (2015), mengevaluasi mRNA dari gen YBX2 dan JHDM2A pada jaringan testis pria *azoospermic* dan jaringan testis pria normal. Hasil penelitian tersebut menunjukkan terjadi penurunan ekspresi pada gen YBX2 dan JHDM2A pada sampel pria dengan gangguan spermatogenesis.

Penelitian Okada *et al* (2007), tikus yang memiliki mutasi pada gen JHDM2A menunjukkan kekurangan kondensasi kromatin, pematangan sperma, dan ekspresi TNP1 (transisi protein nuklir 1) dan PRM1 (protamin 1). Hilangnya fungsi gen JHDM2A menunjukkan bahwa terjadi kerusakan pada proses kondensasi kromatin sperma pasca meiosis sehingga menurunkan kualitas sperma.

Kelainan genetik merupakan salah satu penyebab testikular yang dapat mempengaruhi proses spermatogenesis, motilitas spermatozoa, dan kapasitas. Gangguan genetik baik dari abnormalitas kariotipe, penghapusan area spesifik kromosom, atau mutasi gen spesifik dapat mengakibatkan terjadinya infertilitas (Brugh *et al*, 2004). Kelainan genetik dapat disebabkan oleh zat gonadotoksik seperti bahan-bahan pestisida (Alsuhendra, 2013).

Zat gonadotoksik terlibat dalam terjadinya penurunan kualitas sperma seperti konsumsi narkoba, alkohol, merokok, terpapar panas, radiasi, dan pemakaian bahan kimia berupa pelarut organik dan pestisida (Brugh *et al*, 2004). Banyak bahan kimia yang berpotensi berbahaya telah dilepaskan ke lingkungan (Singh *et al*, 2016). Bahan kimia yang memicu radikal bebas dapat menyebabkan stress oksidatif (Puspitasari, 2015). Stress oksidatif menimbulkan berbagai perubahan DNA sehingga mengakibatkan terjadinya kerusakan DNA (winarsi, 2009)

Salah satu bahan kimia jenis *pyretroid* paling banyak digunakan dalam obat antinyamuk. Di Indonesia dalam mencegah gigitan nyamuk dilakukan secara kimiawi dan mekanis. Secara kimiawi dengan penggunaan insektisida rumah tangga yaitu sebesar 12,2% berupa pemakaian obat antinyamuk bakar/elektrik (48,4%) dan repelen (16,9%). Secara mekanis berupa kelambu (25,9%) dan kasa nyamuk (8,0%) (Risksedas, 2013). Presentase penggunaan obat antinyamuk bakar atau elektrik di Sumatera Barat adalah sebanyak 68% (Risksedas, 2010).

Persepsi masyarakat mengenai jenis obat antinyamuk yang aman digunakan adalah lotion (31,3%), elektrik (31,3%), spray (15,2%) semprot/cair (12,1%) dan bakar (1%) (Wahyono, 2016). Hal ini karena minimnya pengetahuan masyarakat terhadap bahaya bahan kimia yang terdapat dalam obat antinyamuk serta tidak ada label peringatan berbahaya pada kemasan (Dahniar, 2011).

Bahan aktif pada obat antinyamuk yang paling banyak digunakan adalah *Pyretroid* jenis *transflutrin*, *allethrin* dan *cypermethrin* baik dalam bentuk semprot, elektrik maupun bakar (Raini, 2009). *Allethrin* adalah kelompok senyawa sintetik yang digunakan dalam insektisida, dan merupakan turunan pertama dari *pyrethroid* (Rai *et al*, 2017).

Meskipun penggunaannya luas di seluruh dunia, ada relatif sedikit laporan keracunan *pyretroid* pada manusia. Kurang dari sepuluh kematian telah dilaporkan dari konsumsi atau setelah paparan *pyrethroid* yang terpapar melalui kulit. Sekurangnya ada tujuh kematian di antara 573 kasus (Bradberry *et al*, 2005).

Menurut Natalia (2011) *Allethrin* memiliki potensi toksik. Pada penelitian Trisnawelda (2017) terdapat hubungan antara lama pemaparan obat antinyamuk dan penurunan aktivitas katalase pada serum tikus yang dipaparkan *allethrin* 30 hari. katalase sebagai antioksidan enzimatis yang merupakan parameter yang mengindikasikan adanya radikal bebas.

Selain itu, sebagai organ reproduksi yang berperan dalam spermatogenesis, testis diduga dapat mengalami kerusakan akibat paparan *allethrin*. Hal ini dibuktikan dalam penelitian Naim (2016) bahwa *allethrin* mempengaruhi kualitas spermatozoa. Semakin lama pemakaian dari obat antinyamuk elektrik akan semakin menurun jumlah spermatozoa pada hewan uji. Terbukti pada perlakuan

12 jam selama 30 hari yang memiliki pengaruh yang lebih tinggi pada penurunan jumlah spermatozoa.

Penelitian Madhubabu and Suresh (2017) di India yang mana *allethrin* digunakan sebagai pestisida dalam pertanian. Dalam hasil penelitiannya menyatakan bahwa toksisitas *allethrin* yang di beri secara oral 100-150 mg/kg pada hewan uji menyebabkan penurunan kadar YBX2 dan JHDM2A, kadar testosteron, dan jumlah spermatozoa kurang dari normal. Sehingga memberikan dukungan lebih lanjut terhadap bukti toksisitas yang semakin meningkat.

Penyebab genetik infertilitas pria masih belum banyak diketahui. Dalam mendiagnosis infertilitas pria, identifikasi gen yang terlibat dalam spermatogenesis perlu ditingkatkan (Waclawska and Maciej, 2012). Selain itu, adanya anggapan masyarakat bahwa pemakaian obat antinyamuk elektrik yang masih dianggap aman menjadi dasar penelitian ini dilakukan.

Berdasarkan latar belakang tersebut penulis tertarik melakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 dan JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian adalah :

- 1.2.1 Apakah ada pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.
- 1.2.2 Apakah ada pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 dan JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Untuk mengetahui pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.3.2.2 Untuk mengetahui pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh paparan obat antinyamuk elektrik berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 dan JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan dan dapat dijadikan literatur untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Bagi Perkembangan IPTEK

Hasil penelitian diharapkan dapat memberi kontribusi bagi ilmu pengetahuan mengenai pengaruh paparan obat antinyamuk berbahan aktif *allethrin* terhadap ekspresi gen YBX2 dan JHDM2A pada spermatogenesis tikus putih (*Rattus norvegicus*) strain wistar jantan.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi bagi masyarakat sebagai pertimbangan dalam penggunaan obat antinyamuk elektrik khususnya yang mengandung *allethrin*. Dan mengetahui dampak toksik dari *allethrin* yang dapat membahayakan kesehatan reproduksi.