

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Rokok

2.1.1 Pengertian Rokok

Rokok adalah salah satu zat adiktif yang bila digunakan mengakibatkan bahaya bagi kesehatan individu dan masyarakat. Kemudian ada juga yang menyebutkan bahwa rokok adalah hasil olahan tembakau terbungkus termasuk cerutu atau bahan lainnya (Hans, 2003) .

Menurut Sitepoe (1997), rokok berdasarkan bahan baku atau isi di bagi tiga jenis:

1. Rokok Putih : rokok yang bahan baku atau isinya hanya daun tembakau yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.
2. Rokok Kretek : rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau dan cengkeh yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.
3. Rokok Klembak : rokok yang bahan baku atau isinya berupa daun tembakau, cengkeh, dan kemenyan yang diberi saus untuk mendapatkan efek rasa dan aroma tertentu.

Lebih lanjut Sitepoe (1997) mengatakan bahwa rokok berdasarkan penggunaan filter dibagi dua jenis :

1. Rokok Filter (RF) : rokok yang pada bagian pangkalnya terdapat gabus
2. Rokok Non Filter (RNF) : rokok yang pada bagian pangkalnya tidak terdapat gabus

2.1.2 Kandungan rokok

Pada saat rokok dihisap komposisi rokok yang dipecah menjadi komponen lainnya, misalnya komponen yang cepat menguap akan menjadi asap bersama-sama dengan komponen lainnya terkondensasi. Dengan demikian komponen asap rokok yang dihisap oleh perokok terdiri dari bagian gas (85%) dan bagian partikel (15%). Rokok mengandung kurang lebih 4.000 jenis bahan kimia, dengan 40 jenis di antaranya bersifat karsinogenik (dapat menyebabkan kanker), dan setidaknya 200 diantaranya berbahaya bagi kesehatan. Racun utama pada rokok adalah tar, nikotin, dan karbon monoksida (CO). Selain itu, dalam sebatang rokok juga mengandung bahan-bahan kimia lain yang tak kalah beracunnya (David, 2003). Zat-zat beracun yang terdapat dalam rokok antara lain adalah sebagai berikut :

1. Nikotin

Nikotin yaitu zat atau bahan senyawa pirididin yang terdapat dalam *nicotiana tabacum*, *nicotiana rustica* dan spesies lainnya yang

sintesisnya bersifat adiktif yang dapat mengakibatkan ketergantungan. Komponen ini paling banyak dijumpai didalam rokok. Nikotin yang terkandung di dalam asap rokok antara 0.5-3 ng, dan semuanya diserap, sehingga di dalam cairan darah atau plasma antara 40-50 ng/ml. Nikotin merupakan alkaloid yang bersifat stimulan dan pada dosis tinggi bersifat racun. Zat ini hanya ada dalam tembakau, sangat aktif dan mempengaruhi otak atau susunan saraf pusat (Sitepoe, 1997).

2. Karbon Monoksida (CO)

Gas karbon monoksida (CO) adalah sejenis gas yang tidak memiliki bau. Unsur ini dihasilkan oleh pembakaran yang tidak sempurna dari unsur zat arang atau karbon. Gas karbon monoksida bersifat toksis yang bertentangan dengan oksigen dalam transpor maupun penggunaannya. Gas CO yang dihasilkan sebatang rokok dapat mencapai 3-6%, sedangkan CO yang dihisap oleh perokok paling rendah sejumlah 400 ppm (*parts per million*) sudah dapat meningkatkan kadar karboksi hemoglobin dalam darah sejumlah 2-16% (Sitepoe, 1997).

3. Tar

Tar merupakan bagian partikel rokok sesudah kandungan nikotin dan uap air diasingkan. Tar adalah senyawa polinuklin hidrokarbonaromatika yang bersifat karsinogenik. Dengan adanya

kandungan tar yang beracun ini, sebagian dapat merusak sel paru karena dapat lengket dan menempel pada jalan nafas dan paru-paru sehingga mengakibatkan terjadinya kanker. Pada saat rokok dihisap, tar masuk kedalam rongga mulut sebagai uap padat asap rokok. Setelah dingin akan menjadi padat dan membentuk endapan berwarna coklat pada permukaan gigi, saluran pernafasan dan paru-paru. Pengendapan ini bervariasi antara 3-40 mg per batang rokok, sementara kadar dalam rokok berkisar 24-45 mg. Sedangkan bagi rokok yang menggunakan filter dapat mengalami penurunan 5-15 mg (Sitepoe, 1997).

4. Timah Hitam (Pb)

Timah Hitam (Pb) yang dihasilkan oleh sebatang rokok sebanyak 0,5 ug. Sebungkus rokok (isi 20 batang) yang habis dihisap dalam satu hari akan menghasilkan 10 ug. Sementara ambang batas bahaya timah hitam yang masuk ke dalam tubuh adalah 20 ug per hari (Sitepoe, 1997).

5. Amoniak

Amoniak merupakan gas yang tidak berwarna yang terdiri dari nitrogen dan hidrogen. Zat ini tajam baunya dan sangat merangsang. Begitu kerasnya racun yang ada pada amoniak sehingga jika masuk

sedikit pun ke dalam peredaran darah akan mengakibatkan seseorang pingsan atau koma (Sitepoe, 1997).

6. Hidrogen Sianida (HCN)

Hidrogen sianida merupakan sejenis gas yang tidak berwarna, tidak berbau dan tidak memiliki rasa. Zat ini merupakan zat yang paling ringan, mudah terbakar dan sangat efisien untuk menghalangi pernapasan dan merusak saluran pernapasan. Sianida adalah salah satu zat yang mengandung racun yang sangat berbahaya. Sedikit saja sianida dimasukkan langsung ke dalam tubuh dapat mengakibatkan kematian (Sitepoe, 1997).

7. Nitrat Oksida

Nitrat Oksida merupakan sejenis gas yang tidak berwarna, dan bila terhisap dapat menyebabkan hilangnya pertimbangan dan menyebabkan rasa sakit (Sitepoe, 1997).

8. Fenol

Fenol adalah campuran dari kristal yang dihasilkan dari distilasi beberapa zat organik seperti kayu dan arang, serta diperoleh dari tar arang. Zat ini beracun dan membahayakan karena fenol ini terikat ke protein dan menghalangi aktivitas enzim (Sitepoe, 1997).

9. Hidrogen sulfida

Hidrogen sulfida adalah sejenis gas yang beracun yang gampang terbakar dengan bau yang keras. Zat ini menghalangi oksidasi enzim (Sitepoe, 1997).

2.1.3 Pengaruh Asap Rokok terhadap Organ Reproduksi Pria

Rokok umumnya dibagi menjadi tiga jenis, yaitu rokok *mild*, rokok kretek, dan rokok cerutu. Rokok tipe *mild* mempunyai kadar tar dan nikotin paling rendah dibanding rokok kretek. Rokok *mild* disebut juga rokok putih yang memiliki sekitar 14–15 mg tar dan 5 mg nikotin. Rokok kretek memiliki kadar tar dan nikotin lebih tinggi dari rokok *mild*, yaitu sekitar 20 mg tar dan 4-5 mg nikotin. Karena kandungan tar dan nikotinnya yang relatif lebih tinggi, resiko terjadinya kerusakan jaringan juga akan meningkat (Aditama, 2006).

Asap rokok kretek terutama asap rokok sampingan dapat mempengaruhi proses spermatogenesis, kualitas semen dan perubahan kadar hormon testosteron. Pengaruh tersebut dapat terjadi melalui dua mekanisme, yaitu pertama komponen dalam asap rokok kretek berupa logam (kadmium dan nikel) dapat mengganggu aktifitas enzim adenilsiklase pada membran sel Leydig yang mengakibatkan terhambatnya sintesis hormon testosteron, kedua nikotin dalam asap rokok dapat menstimulasi medula adrenal untuk melepaskan

katekolamin yang dapat mempengaruhi sistem saraf pusat sehingga dapat mengganggu proses spermatogenesis dan sintesis hormon testosteron melalui mekanisme umpan balik antara hipotalamus-hipofisis anterior testis (Anita, 2004)

Sel Leydig berfungsi untuk sintesis hormon testosteron. Asap rokok secara langsung dapat menyebabkan terjadinya degenerasi sel Leydig dan sel Sertoli. Degenerasi sel Leydig dapat menyebabkan penurunan sintesis testosteron (Nova, 2006). Penurunan kadar testosteron menyebabkan penurunan kualitas spermatozoa karena testosteron berperan penting dalam proses spermatogenesis (Moestafa *et al.*, 2004).

Rokok dapat berpengaruh terhadap kualitas dan kuantitas sperma. Selain itu asap rokok juga memberikan pengaruh yang sangat besar terhadap spermatozoa seperti mengubah bentuk spermatozoa menjadi tidak normal, menurunkan jumlah spermatozoa, dan melambatkan spermatozoa menuju sel telur (Aditama, 2000).

2.1.4 Pengaruh Asap Rokok terhadap Fertilitas Pria

Pada pria yang merokok memiliki jumlah sperma dan motilitas lebih rendah serta peningkatan abnormalitas bentuk dan fungsi sperma. Adapun pengaruh rokok terhadap kesuburan laki-laki lebih sulit untuk dipahami karena hasil penelitiannya belum cukup untuk menjawab

pertanyaan tentang dampak merokok pada reproduksi laki - laki. Meskipun dampak merokok pada kesuburan pria belum meyakinkan, tetapi efek bahaya dari perokok pasif jika pasangan wanitanya merokok akan berdampak merugikan terhadap kualitas sperma. Sehingga tetap disarankan bahwa merokok pada laki-laki dianggap sebagai faktor risiko infertilitas (*American Society For Reproductive Medicine, 2003*).

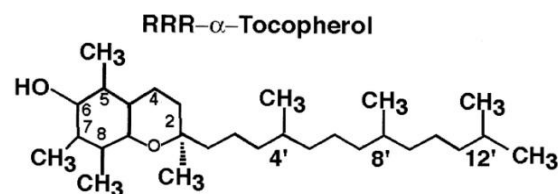
Radikal bebas dapat merusak integritas DNA pada nukleus spermatozoa. Kerusakan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) ini pada akhirnya akan menginduksi terjadinya apoptosis sel yang pada akhirnya menyebabkan turunnya jumlah spermatozoa, kualitas spermatozoa, kualitas spermatozoa erat kaitannya dengan fertilitas, karena dengan spermatozoa yang berkualitas, proses pembuahan sel telur dapat berjalan dengan baik (*Ashok et al., 2005*).

Konsentrasi sperma rata – rata pada perokok (11 – 20 rokok perhari) lebih tinggi dibandingkan non-perokok. Beberapa penelitian statistik non-signifikan melaporkan bahwa konsentrasi sperma akan terlihat lebih rendah pada perokok berat. Adapun kebanyakan penelitian statistik signifikan yang berhubungan antara dosis dan respon merokok akan meningkat dan terjadi penurunan konsentrasi sperma (*Hansen, et al., 2011*).

2.2 Vitamin E

2.2.1 Definisi, Kimiawi dan Metabolisme Vitamin E

Vitamin E adalah pertahanan utama melawan oksigen perusak, lipid perokida dan radikal bebas serta menghentikan reaksi berantai dari radikal bebas. Vitamin E dapat larut dalam lemak. Analisis struktural yang dimiliki vitamin E dalam aktivitas antioksidan terdapat empat *tocopherol* (α -, β -, γ -, θ - *toferol*) dan empat *tocotrienols* (α -, β -, γ -, θ - *tocotrienols*). Bentuk yang paling aktif secara biologi adalah RRR- α -tokoferol (Gambar 1), yang merupakan kira-kira 90% tokoferol dalam jaringan hewan dan menunjukkan aktivitas biologis tertinggi dalam sebagian besar sistem bioasai (Sugiyama, 1992).



Gambar 3 : Struktur α -*Tocoferol* (Goodman dan Gilman 2007)

2.2.2 Fungsi Vitamin E

Vitamin E berada pada bagian lemak dalam membran sel, melindungi fosfolipid *unsaturated* dalam membran dari degradasi oksidatif terhadap oksigen reaktif spesies yang tinggi dan radikal bebas yang lain. Vitamin E mempunyai kemampuan untuk mengurangi radikal bebas menjadi metabolit yang tidak berbahaya dengan memberikan gugus

hidrogennya. Dalam fungsinya sebagai antioksidan vitamin E mengalami oksidasi primer menjadi *tocopherylquinone*, prosesnya melalui radikal *tocopheroxyl* semi stabil. Oksidasi monovalen tokoferol menjadi radikal *tocopheroxyl* adalah reaksi yang dapat kembali, tetapi proses oksidasi selanjutnya satu arah. *Tocopherylquinone* tidak mempunyai aktivitas vitamin E, produksinya menggambarkan katabolisme dan hilangnya vitamin dari sistem. α - 27 *tocopherylquinone* dapat tereduksi menjadi α -*tocopherylhydroquinone*, yang dapat terkonjugasi dengan asam glukoronat disekresikan dalam empedu, dan kemudian diekskresikan dalam feses, ini merupakan jalur eliminasi dari vitamin E (Gallager, 2004).

Vitamin E dapat didaur ulang dengan reduksi radikal *tocopheroxyl* kembali menjadi tokoferol. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa proses ini dapat terjadi dalam liposom oleh asam askorbat (vitamin C), dalam mikrosom oleh NAD(P)H, dan dalam mitokondria oleh NADH dan suksinat, dengan dua sistem terakhir (Gallager, 2004)

Vitamin E berperan sebagai antioksidan biologis dengan fungsi pentingnya memelihara integritas membran semua sel dalam tubuh. Fungsi antioksidan ini meliputi reduksi radikal bebas, perlindungan terhadap reaksi-reaksi yang berpotensi merusak seperti ROS. Vitamin E mempunyai kemampuan antioksidan dalam memutus reaksi rantai di antara *Polyunsaturated fatty acids* (PUFAs) dalam membran dimana

dia berada, hal ini karena reaktifitas dari *phenolic hydrogen* pada kelompok C-6 hidroksil dan kemampuan dari sistem cincin *chromanol* untuk menstabilkan elektron yang tidak berpasangan. Kemampuan ini, yang disebut "penyapu" radikal bebas, melibatkan donasi hidrogen phenol ke radikal bebas dari asam lemak (atau O-) untuk melindungi serangan senyawa tersebut pada PUFAs yang lain (Combs,1998)

2.2.3 Efektivitas Vitamin E Terhadap Spermatozoa

Vitamin E berfungsi sebagai anti oksidan intra seluler yang paling kuat dalam mencegah peroksidasi asam lemak tak jenuh di dalam dan di dinding sel, sehingga dapat menghindari kerusakan peroksidatif yang berpengaruh terhadap viabilitas dan fertilitas spermatozoa (Donnelly *et al.*, 1999; Agarwall *et al.*, 2005).

Kemungkinan stres oksidatif berperan dalam penuaan epididimis. Stres oksidatif yang berkepanjangan berdampak pada proses penuaan epididimis dan kerusakan yang semakin meluas sehingga dibutuhkan vitamin E yang berfungsi sebagai antioksidan yang mencegah perkembangan lebih lanjut reaksi radikal bebas yang akan membentuk terjadinya stres oksidatif dan selanjutnya melindungi sel dari kerusakan (Dhyaulha *et al.*, 2010).

Vitamin E dapat menetralkan gugus hidroksil, superoksida, dan radikal hidrogen peroksida, serta mencegah aglutinasi sperma (Aggarwal *et al.*

2005). Pemberian vitamin E dosis 4,4 IU/kg tidak menimbulkan efek pada sel sertoli dan jumlah sperma, tetapi jika pemberian vitamin E ditingkatkan menjadi 220 IU/kg dapat menurunkan konsentrasi prostaglandin pada prostat dan kematangan vesikel glandula seminal pada babi hutan (Guzman *et al.*, 2000). Pemberian vitamin E dosis 100 mg/kg/hari tidak hanya berefek pada peningkatan berat testis, jumlah sperma, motilitas sperma, dan produksi estrogen, tetapi juga meningkatkan kelangsungan hidup dan perkembangan sperma tikus yang dipapar timbal (Momeni *et al.*, 2009).

2.3 Sistem Reproduksi Mencit Jantan

Sistem reproduksi mencit jantan terdiri atas testis dan kantung skrotum, epididimis dan vas deferens, sisa sistem ekskretori pada masa embrio yang berfungsi untuk transport sperma, kelenjar aksesoris, uretra dan penis. Selain uretra dan penis, semua struktur ini berpasangan (Rugh, 1968).

2.3.1 Testis

Menurut Nalbandov (1990), testis adalah suatu kelenjar endokrin, karena memproduksi testosteron yang dihasilkan oleh sel Leydig yang berpengaruh pada sifat-sifat jantan dan berperan dalam spermatogenesis. Setiap testis ditutupi dengan jaringan ikat fibrosa, tunika albuginea, bagian tipisnya atau septa akan memasuki organ untuk membelah menjadi lobus yang mengandung beberapa tubulus

disebut tubulus seminiferus. Bagian tunika memasuki testis dan bagian arteri testicular yang masuk disebut sebagai hilus (Rugh, 1968).

Fungsi testis ini untuk menghasilkan hormon seks jantan yang disebut androgen dan juga menghasilkan gamet jantan yang disebut sperma. Di dalam testis terdapat dua komponen penting yaitu komponen spermatogenesis dan komponen interlobular. Komponen spermatogenesis terdiri dari sel germinal dan sel sertoli pada tubulus seminiferus. Komponen interlobular terdiri dari sel interstisial Leydig dan jaringan peritubular serta sistem vaskular dan limfatik (Russel *et al.*, 1990).

Lebih dari 90% testis terdiri dari tubulus seminiferus yang merupakan tempat menghasilkan sperma. Tubulus tersebut tersusun berliku-liku di dalam testis dan sangat panjang. Pada mencit jantan muda struktur tubulus terdiri dari epitelium lembaga yang menghasilkan sel-sel spermatogonia dan sel sertoli. Pada jantan yang lebih tua spermatogonia tumbuh menjadi spermatosit primer yang setelah pembelahan meiosis pertama tumbuh menjadi spermatosid sekunder haploid. Spermatosid sekunder akan menjadi spermatid yang menjalani spermatogenesis yang akhirnya akan menjadi sperma yang terdiri dari kepala, tubuh dan ekor (Nalbandov, 1990).

2.3.2. Penis

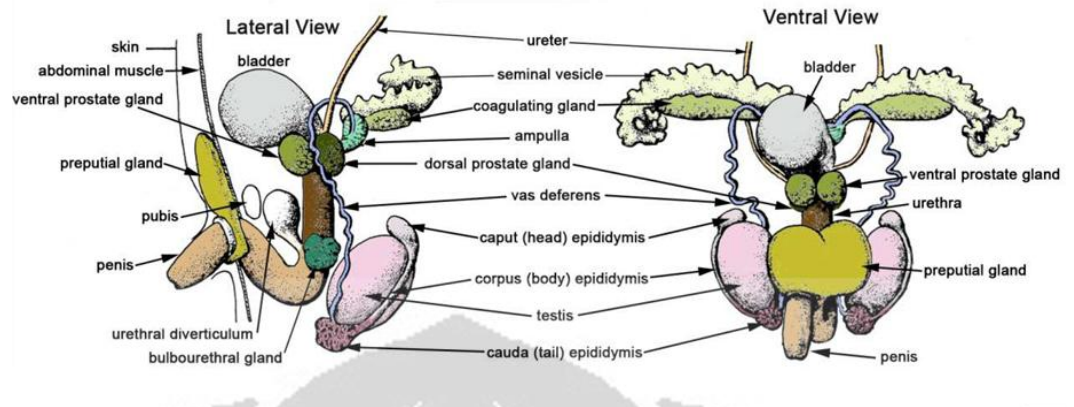
Penis sebagai organ kopulasi berfungsi untuk menyalurkan spermatozoa ke dalam saluran reproduksi betina. Penis terdiri dari bagian-bagian: korpus kavernosum penis, korpus kavernosum uretra, preputialis (Leeson *et al.*, 1996)

2.3.3 Sistem Duktus

Sistem duktus terdiri dari duktus eferens, epididimis, duktus deferens dan duktus ejakulatorius. Duktus tersebut berfungsi mengumpulkan, menyimpan dan menyalurkan spermatozoa dari masing – masing testis. Duktus ejakulatorius berjalan konvergen terhadap uretra (Burkitt *et al.*, 1995).

2.3.4 Kelenjar eksokrin

Kelenjar eksokrin terdiri dari sepasang vesika seminalis ,sepasang kelenjar prostat dan kelenjar bulbourethralis atau Cowper. Kelenjar tersebut berfungsi mensekresikan medium cairan nutrisi dan pelumas yang disebut cairan seminal. Cairan seminal membawa spermatozoa ke traktus reproduksi betina. Cairan seminal spermatozoa dan sel – sel deskuaminasi (lapisan sistem duktus) akan membentuk semen (Burkitt *et al.*, 1995).



Gambar 4. Sistem Reproduksi Mencit Jantan (Rugh, 1968).

2.4 Spermatogenesis

Spermatogenesis adalah suatu rangkaian perkembangan sel spermatogonia dari epitel tubulus seminiferus yang mengadakan proliferasi dan selanjutnya berubah menjadi spermatozoa yang bebas. Rangkaian perkembangan ini dapat dibagi menjadi tiga tahap, yaitu tahap pertama, sel spermatogonia mengadakan pembelahan mitosis menghasilkan spermatisit dan sel induk spermatogonia. Tahap kedua, pembelahan meiosis (reduksi) spermatisit primer dan sekunder menghasilkan spermatid yang haploid. Tahap ketiga, perkembangan spermatid menjadi spermatozoa melalui serangkaian metamorfosa yang panjang dan kompleks disebut spermiogenesis (Syahrur, 1994).

Proses spermatogenesis pada mencit terbagi atas empat siklus epitel seminiferus. Tiap siklus terdiri dari 12 stadia. Lebih dari satu siklus pertama diperlukan untuk menghasilkan spermatisit primer (Oakberg, 1956). Siklus pertama ini dimulai dari perkembangan sel-sel genosit (*primordial germ cell*) yang pada mencit sudah mulai terlihat pada hari ke-8 masa embrio, menjadi

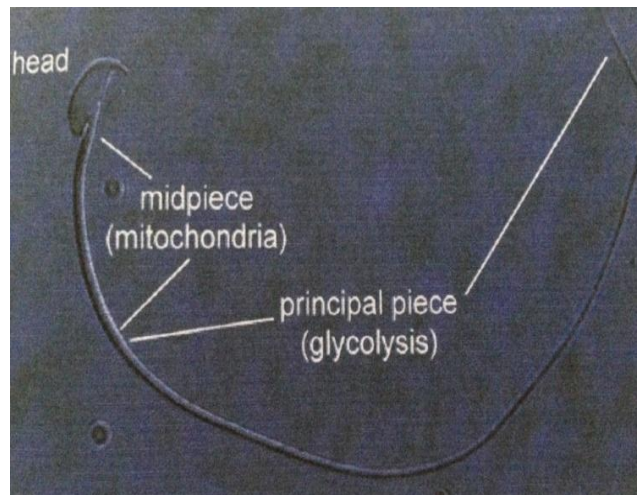
sel-sel spermatogonium. Pada mencit dan tikus ada tiga tipe spermatogonia, yaitu spermatogonia tipe A, tipe intermediet (In) dan tipe B (Clermont dan Leblond, 1953).

Spermatogonia tipe A yang disebut juga sebagai spermatogonia induk (*stem cell*), akan mengalami pembelahan secara mitosis membentuk spermatogonia induk baru. Spermatogonia tipe A lainnya kemudian berdiferensiasi menjadi spermatogonia tipe intermediet (In), spermatogonia tipe B dan selanjutnya spermatosit primer. Pada tahap perkembangan berikutnya, spermatosit primer akan mengalami pembelahan meiosis menjadi spermatosit sekunder. Tahap perkembangan berikutnya dimulai dari spermatosit sekunder yang membelah lagi menjadi spermatid. Akhirnya, pada tahap perkembangan terakhir sel-sel spermatid akan mengalami transformasi menjadi sel-sel spermatozoa dewasa (Clermont dan Leblond, 1953).

Spermatogenesis terjadi didalam tubulus seminiferus. Spermatogenesis pada mencit memerlukan waktu 35,5 hari atau spermatogenesis akan selesai menempuh 4x daur epitel seminiferus. Lama 1 kali daur epitel seminiferus pada mencit adalah 207 jam \pm 6,2 jam (Oakberg, 1956; Rugh, 1968). Tahap akhir dalam spermatogenesis adalah diferensiasi spermatid menjadi spermatozoa matang, disebut spermiogenesis. Dalam proses ini terjadi perubahan pada sperma yaitu perubahan bentuk sperma, namun tidak terjadi lagi pembelahan sel. Sel sperma mencapai karakteristik morfologinya dengan jelas dalam proses spermiogenesis. Adanya defek pada proses ini dapat mengakibatkan abnormalitas morfologi sperma (Yavetz *et al.*, 2001).

2.5 Struktur Sel Spermatozoa

Sel sperma yang normal terdiri dari kepala, leher, bagian tengah dan ekor. Kepala ditutupi oleh tudung protoplasmik (galea kapitis). Galea kapitis biasanya larut bila sperma diberi pelarut lemak yang biasanya digunakan untuk pengecatan. Bila bergerak sperma berenang dalam cairan suspensinya seperti ikan dalam air. Bila mati sperma akan terlihat datar dengan permukaan. Pada mencit ujung kepala sperma berbentuk kait. Leher dan ekor tersusun dari flagellum tunggal yang padat tetapi tersusun dari 9 - 18 fibril yang dibungkus oleh satu selubung. Pada ujung ekor selubung menghilang, fibril menyembul dalam bentuk sikat yang telanjang (Nalbandov, 1990; Rugh, R, 1968).



Gambar 5. Morfologi Normal Spermatozoa Mencit (Rugh,1968).