

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Infertilitas diartikan sebagai gangguan sistem reproduksi dimana pasangan suami istri usia subur tidak mampu hamil secara alami setelah 12 bulan teratur melakukan hubungan seksual tanpa perlindungan alat kontrasepsi. Infertilitas merupakan masalah global yang mempengaruhi sekitar 48 juta pasangan dan 186 juta orang di dunia, setara satu dari empat Pasangan Usia Subur (PUS) usia 15-49 tahun (*World Health Organization*, 2020).

Prevalensi infertilitas meningkat secara global dari tahun 1990 hingga tahun 2017 pada wanita sebesar 14,962% (0,37% per tahun) dan pada pria sebesar 8,224% (0,291% per tahun) (Sun, Gong, Jiang, 2019). Peningkatan angka infertilitas terjadi di 89 dari 136 negara. Peningkatan tertinggi pada wanita terjadi di Negara Turki (3,928%), Peru (3,597%), dan Morocco (2,711%). Infertilitas terjadi lebih tinggi di negara berkembang yaitu sekitar 30% dibandingkan negara maju (masoumi *et al.*, 2013). Infertilitas di beberapa negara Asia yaitu sekitar 30% di Kamboja, 43,7% di Turkmenistan dan 21,3% di Indonesia (Konsensus Penanganan Infertilitas, 2013).

Data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2012 melaporkan bahwa infertilitas terjadi pada 10–15% dari 39,8 juta PUS, atau sekitar 4-6 juta pasangan. Prevalensi pasangan infertil meningkat menjadi 15-25% pada

tahun 2013 (Riskesdas, 2013). Data PUS yang mengalami infertilitas Di Provinsi Sumatera Barat belum dilaporkan, namun berdasarkan data BKKBN (Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional) tahun 2017, prevalensi PUS yang tidak memiliki anak sebesar 9,2% (BKKBN Sumatera Barat, 2018).

Penyebab infertilitas pada wanita diantaranya adalah disfungsi organ reproduksi (disregulasi fungsi ovarium, infeksi tuba, endometriosis, abnormalitas serviks dan uterus), aktifitas fisik, polutan lingkungan, penyebab infertilitas yang tidak diketahui, serta gaya hidup (stres psikologi, merokok, obat-obatan, kafein, alkohol, variasi berat badan, dan diet). Diet tinggi kolesterol dan lemak jenuh dapat mencetuskan terjadinya obesitas (Bala *et al*, 2020; Silvestris *et al*, 2018; Silvestris *et al* 2019). Penelitian terhadap tikus yang diberi diet tinggi lemak menunjukkan terjadinya peningkatan indeks Lee untuk konfirmasi obesitas (Adeyami *et al*, 2020).

Prevalensi global obesitas dan kelebihan berat badan meningkat secara signifikan sejak tahun 1980 mencapai sekitar sepertiga populasi dunia. *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) Amerika Serikat dalam jurnal *The Lancet* menyebutkan, jumlah orang gemuk di dunia naik dari 875 juta orang tahun 1980 menjadi 2,1 miliar orang tahun 2013. Indonesia merupakan negara ke-9 dari 10 negara terbanyak yang menyumbang 50% obesitas di dunia (Marie *et al*, 2014).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas, 2013 dan 2018) melaporkan prevalensi penduduk yang mengalami obesitas di Indonesia mengalami

peningkatan dari 15,4% pada tahun 2013 menjadi 21,8% pada tahun 2018, dimana pada tahun 2018 wanita usia >18 tahun lebih dari dua kali lipat mengalami obesitas dibandingkan pria (29,8%:14,5%). Prevalensi penduduk yang mengalami obesitas juga mengalami peningkatan di Sumatera Barat yaitu dari 10-15% pada tahun 2013 menjadi 20,4% pada tahun 2018, dimana pada tahun 2018 pada wanita usia >18 tahun lebih dari dua kali lipat mengalami obesitas dibandingkan pria (28,1%:12,6%).

Wanita obesitas sering menderita disfungsi menstruasi dengan gangguan ovulasi yang menyebabkan >50% terjadinya infertilitas pada wanita (Talmor *et al*, 2014; Silvestris *et al*, 2018). Makanan diet tinggi lemak menginduksi peningkatan berat badan dan peningkatan massa adiposa (Polari *et al*, 2015). Keadaan ini menyebabkan kondisi pro-inflamasi yang mempengaruhi metabolisme hormon reproduksi sehingga meningkatkan risiko infertilitas pada pria dan wanita (Panth *et al*, 2018).

Peningkatan kadar asam lemak bebas persisten akibat diet tinggi lemak diakomodasi oleh adiposit dengan meningkatkan penyimpanan trigliserida melalui hipertrofi (Choe *et al*, 2016). Hipertrofi adiposit menyebabkan perubahan patologis dalam metabolisme adiposit dan infiltrasi makrofag ke jaringan adiposa. Keadaan ini menyebabkan peningkatan ekspresi dan sekresi sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor (TNF α), interleukin (IL-6), IL-8, dan *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1). Adiposit hipertrofik juga meningkatkan lipolisis basal, menghasilkan peningkatan asam lemak bebas (FFA) yang menyebabkan peningkatan akumulasi lipid ektopik dan

lipotoksitas mengakibatkan peradangan kronis serta resistensi insulin (Choe *et al*, 2016; Ipsen *et al*, 2016; Polari *et al*, 2015).

Peningkatan sitokin proinflamasi akibat hipertropi adiposit menyebabkan gangguan sekresi dan metabolisme hormon reproduksi. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya perubahan bioavailabilitas hormon esterogen dan androgen. Peningkatan rasio androgen terhadap estrogen menyebabkan hipersekresi *Luteinizing Hormone* (LH) dan keseluruhan perubahan lingkungan endokrin pada akhirnya menyebabkan kekacauan poros Hipotalamus-Pituitari-Ovarium (HPO-axis), mengakibatkan terjadinya gangguan folikulogenesis, atresia folikular dan gangguan ovulasi (Talmor *et al.*, 2014).

Besarnya massa lemak pada obesitas, maka ekspresi aromatase dan 17 β HSD1 juga meningkat, menyebabkan tingginya kadar estrogen (Mair *et al*, 2020; Wang *et al.*, 2013). Enzim Sitokrom P450-aromatase adalah enzim steroidogenesis yang memediasi konversi androgen menjadi estrogen, yaitu: androstenedion menjadi estron dan testosteron menjadi estradiol. Enzim 17 β HSD1 memediasi konversi estron menjadi estradiol. (Bremer & miller, 2014; Mair *et al.*, 2020). Enzim Sitokrom P450-aromatase dan 17 β HSD1 adalah dua enzim terbanyak di dalam sel stroma jaringan adiposa terutama di daerah inguinal (Karshew *et al*, 2004; Mair, 2020).

Penelitian pada tikus yang diinduksi diet tinggi lemak diketahui adanya peningkatan aktivitas aromatase yang berkorelasi dengan massa jaringan adiposa (Polari *et al*, 2015). Peningkatan pelepasan berbagai

sitokin proinflamasi [seperti prostaglandin E2 (PGE2), TNF α , IL-6 dan siklooksigenase-2 (COX-2)] dan perubahan sekresi adipokin (peningkatan leptin dan penurunan adiponektin) akibat lipotoksitas dan respon inflamasi oleh hipertropi adiposit pada obesitas diketahui mengatur peningkatan produksi estrogen di jaringan adiposa dengan meningkatkan ekspresi Sitokrom P450 aromatase dan 17 β HSD1 (Mair *et al*, 2020; Bhardwaj *et al* 2019).

Pada obesitas juga terjadi penurunan sintesis *Sex Hormon Binding Globulin* (SHBG) di hati. SHBG adalah protein yang mengangkut androgen dan esterogen dalam darah. Keadaan ini mengakibatkan terjadinya peningkatan hormon testosteron bebas di dalam tubuh. Selain itu, hiperinsulinemia pada obesitas menyebabkan semakin menurunkan SHBG sehingga semakin memperburuk hiperandrogenemia pada obesitas (Adeyami *et al*, 2020).

Obesitas adalah kondisi penyakit multifaktorial. Beberapa obat telah disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) untuk manajemen berat badan dalam keadaan obesitas, namun masing-masing obat ini dikaitkan dengan munculnya beberapa efek samping sebagai alasan utama dihentikannya pemberian terapi. *Virgin Cococnut Oil* adalah salah satu produk suplemen makan yang berasal dari olahan buah kelapa sebagai obat komplementer yang dijual bebas, murah, dan populer sehingga banyak digunakan di berbagai negara di dunia (Adeyami *et al*, 2020).

Asian and Pacific Coconut Community (2009) mendefinisikan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai minyak yang berasal dari inti kelapa (*Cocos*

nucifera L.) yang segar dan matang (berumur 12 bulan dari penyerbukan) dengan cara mekanis atau alami dengan atau tanpa pemanasan, sehingga sifat kimiawi minyak tidak berubah. Penelitian sebelumnya menemukan bahwa selain mengandung lemak, VCO juga mengandung komponen bioaktif seperti *tocopherols*, *tocotrienols*, *polyphenols* and *flavonoid*, yang memiliki sifat antiinflamasi kuat. Lemak dari VCO terdiri dari 92% *saturated fatty acid*, 6% *monounsaturated fatty acid*, 2 % *polyunsaturated fatty acid*. *Saturated fatty acid* atau asam lemak jenuh dalam VCO terdiri dari 90% *medium chain fatty acid* (MCFA) yang 44-55% adalah asam laurat dan 10% *long chain fatty acid* (LCFA) (Jasda *et al*, 2014). Lemak yang terkandung dalam minyak kelapa terbukti memiliki manfaat kesehatan, seperti penurunan berat badan, penurun kolesterol, pencegahan penyakit kardiovaskular, memiliki efek antiinflamasi, memiliki nilai terapi dalam keadaan diabetes dan dapat mengurangi lemak tubuh (Chua *et al* 2012, Lima dan Block, 2019; Adeyami *et al*, 2020).

Penelitian Zicker *et al* (2018) terhadap tikus obesitas membuktikan bahwa pemberian VCO dapat mengurangi kegemukan dan ukuran adiposit yang lebih kecil. Kemampuan VCO untuk mengurangi lemak dijelaskan oleh tingginya kandungan MCFA dalam VCO yang dapat mengurangi ekspresi ACC (asetil-KoA karboksilase), enzim kunci yang terlibat dalam lipogenesis. Selain kaya MCFA, dalam VCO juga terdapat sejumlah besar fitokimia (vitamin, polifenol dan pitosterol) yang dapat bertindak sebagai anti-inflamasi. Dalam penelitian ini suplementasi VCO juga mampu

menurunkan konsentrasi leptin, meningkatkan kadar adiponektin, serta menurunkan TNF- α dan IL-6.

Penelitian lain oleh Adeyami *et al* (2020) dan Amin (2020) membuktikan bahwa VCO memiliki efek antiinflamasi dengan menurunkan kadar IL-6, CRP plasma, MDA, LDH dan peningkatan SOD pada tikus obesitas, serta VCO dapat menghambat produksi NO serta menghambat ekspresi gen TNF- α , IL-6, IL-1 β , iNOS, dan COX-2.

Adanya efek antiinflamasi pada VCO memberi harapan efek terapi pada gangguan reproduksi terkait gangguan proses folikulogenesis dan steroidogenesis akibat obesitas. Belum ada penelitian sebelumnya tentang efek VCO terhadap kadar Sitokrom P450 aromatase dan 17 β hidroksisteroid dehidrogenase (17 β HSD1), berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti tertarik melakukan penelitian dengan judul “Pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) terhadap Kadar Sitokrom P450 Aromatase dan 17 β Hidroksisteroid dehidrogenase 1 (17 β HSD1) pada Tikus Putih Betina (*Rattus Novergicus*) Obesitas yang Diinduksi dengan Diet Tinggi Lemak”.

1.2. Rumusan Masalah

1.2.1 Apakah pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan berat badan tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

1.2.2 Apakah pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar Sitokrom *P450* Aromatase tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

1.2.3 Apakah pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar 17β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1 (17β HSD1) tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) terhadap penurunan berat badan, kadar Sitokrom *P450* Aromatase dan 17β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1 (17β HSD1) tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Membuktikan pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan berat badan tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.
- b. Membuktikan pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar Sitokrom *P450* Aromatase tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.



- c. Membuktikan pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar 17β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1 (17β HSD1) tikus putih betina obesitas yang diinduksi (*Rattus novergicus*) dengan diet tinggi lemak.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah serta menjadi referensi bagi pengembangan pengetahuan tentang pengaruh pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) terhadap kadar Sitokrom P450 Aromatase dan 17β Hidroksisteroid Dehidrogenase (17β HSD1) pada obesitas yang diinduksi diet tinggi lemak.

1.4.2. Bagi Praktisi

Sebagai acuan bagi praktisi dalam memberikan suplementasi kepada pasangan usia subur dengan berat badan lebih atau obesitas yang mempunyai risiko gangguan kesuburan.

1.4.3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang pengaruh konsumsi *Virgin Coconut Oil* (VCO) terhadap pencegahan terjadinya gangguan kesuburan.

1.5. Hipotesis Penelitian

- 1.5.1. *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan berat badan tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak

1.5.2. *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar Sitokrom P450 Aromatase tikus putih betina (*Rattus novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

1.5.3. *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan kadar 17β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1 (17β HSD1) tikus putih betina (*Rattus Novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

