

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Fertilitas merupakan kemampuan seorang perempuan untuk menghasilkan keturunan hidup melalui proses reproduksi normal. Dalam demografi, fertilitas merujuk pada jumlah anak yang terlahir hidup (1). Sementara itu, infertilitas menurut *World Health Organization* (WHO) adalah gangguan reproduksi yang ditandai oleh ketidakmampuan untuk mencapai kehamilan klinis setelah 12 bulan atau lebih berhubungan seksual secara teratur tanpa kontrasepsi. WHO juga menyatakan bahwa infertilitas masih menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia (2).

Infertilitas menunjukkan variasi dalam frekuensi dan penyebab di berbagai wilayah. Berdasarkan data WHO, sekitar 1 dari 6 orang dewasa di dunia, atau sekitar 17,5% dari populasi dewasa, mengalami infertilitas. Di negara maju, prevalensinya mencapai 17,8%, sedikit lebih tinggi daripada negara berkembang yang berada di angka 16,5%. Hal ini mengindikasikan bahwa infertilitas adalah masalah kesehatan global yang melintasi batas geografis dan tingkat pendapatan (3). Di Indonesia, tingkat fertilitas (*Total Fertility Rate/TFR*) menurut data Badan Pusat Statistik Indonesia (BPSI) tahun 2023 telah menurun selama lima dekade terakhir. Berdasarkan Sensus Penduduk 1971, TFR tercatat sebesar 5,61, yang berarti rata-rata seorang perempuan melahirkan 5–6 anak selama masa reproduksinya. Sedangkan, data *Long Form SP2020* menunjukkan TFR sebesar 2,18, atau sekitar 2 anak per perempuan selama masa reproduksinya. Angka ini menunjukkan bahwa fertilitas di Indonesia bergerak menuju *replacement level*. Akibatnya, pemerintah Indonesia masih menghadapi tantangan dalam menangani penurunan angka fertilitas (4).

Infertilitas dapat disebabkan oleh berbagai faktor, baik dari pihak wanita, pria, maupun keduanya. Namun, sebagian besar kasus infertilitas pada pasangan disebabkan oleh faktor wanita. Pada pria, kontribusinya berkisar antara 20-30%, sementara wanita menyumbang 50%, dan 20-30% kasus disebabkan oleh faktor dari kedua pasangan (5). Infertilitas pada wanita dapat dibedakan menjadi dua kategori yaitu primer yang berarti pasangan tidak pernah hamil, dan sekunder yaitu

kesulitan untuk hamil setelah sebelumnya pernah hamil (6). Penyebab umum infertilitas wanita meliputi gangguan ovulasi, endometriosis, penyakit radang panggul, dan kelainan tuba (7). Studi Moridi *et al.* menunjukkan bahwa gangguan ovulasi merupakan faktor utama yang menyebabkan infertilitas pada wanita, dengan persentase sebesar 57,5% (8). Gangguan ovulasi disebabkan karena adanya gangguan folikulogenesis, dimana folikel tidak berkembang dan mengalami atresia. Atresia pada folikel disebabkan karena adanya apoptosis dan stress oksidatif (9).

Stress oksidatif merupakan suatu kondisi dimana jumlah radikal bebas di dalam tubuh berlebihan dibandingkan dengan antioksidan. Sumber radikal bebas dapat berasal dari dalam tubuh (endogen) yang diproduksi oleh aktivitas sel imun seperti aktifitas fisik aerobik (10), sedangkan radikal bebas eksogen muncul dari lingkungan yang tercemar seperti pencemaran akibat logam berat (11). Meskipun aktivitas fisik aerobik dapat memicu radikal bebas dalam jangka pendek, namun tubuh mampu mengimbangnya melalui peningkatan mekanisme antioksidan. Sebaliknya, paparan logam berat memberikan efek yang lebih signifikan dan bersifat akumulatif, sehingga berisiko menyebabkan stres oksidatif yang lebih serius dalam jangka panjang.

Timbal merupakan salah satu logam berat yang umum ditemukan sebagai polutan lingkungan akibat aktivitas manusia, seperti emisi industri, penggunaan bahan bakar bertimbal, dan pembuangan limbah. Berdasarkan Permenkes No. 2 Tahun 2023, kadar timbal dalam air minum dibatasi hingga 0,01 mg/L, di udara tidak boleh melebihi 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, dan dalam tanah kurang dari 300 mg/kg (12). Namun, di beberapa wilayah, kadar timbal di udara, air, dan tanah sering kali melampaui batas yang ditetapkan, menunjukkan adanya masalah pencemaran lingkungan yang serius. Paparan timbal dapat menyebabkan kerusakan berbagai organ seperti otak, ginjal, paru-paru dan sistem reproduksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paparan timbal pada pria dapat menurunkan kualitas dan jumlah sperma, sedangkan pada wanita dapat meningkatkan risiko infertilitas dan gangguan menstruasi (13). Penelitian Shan *et al.* menunjukkan bahwa dosis timbal tertentu dapat mengganggu siklus estrus dan mengurangi jumlah folikel pada tikus, sementara studi oleh Undaryati *et al.* mencatat penurunan konsentrasi dan morfologi sperma pada mencit yang diberi timbal asetat. Toksisitas timbal berhubungan dengan peningkatan

spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat menyebabkan kerusakan sel melalui peroksidasi lipid, dan protein (14)(15). Stres oksidatif yang diakibatkan oleh akumulasi ROS berkontribusi pada apoptosis dan kematian sel, namun efek ini dapat diminimalkan oleh antioksidan (16).

Antioksidan memainkan peran penting dalam meminimalkan oksigen reaktif (ROS), yang terkait dengan berbagai penyakit. Antioksidan dibagi menjadi antioksidan enzimatis seperti *Superoksida Dismutase* (SOD), *Catalase* (Cat), dan *Glutathione peroksidase* (Gpx). Serta antioksidan non-enzimatis antara lain vitamin A, vitamin E, isoflavon, tokoferol, polifenol (16). Sumber alami antioksidan yang mudah dijumpai adalah minyak kelapa murni dan minyak zaitun, yang keduanya diketahui memberikan manfaat kesehatan, terutama dalam melawan efek berbahaya dari stres oksidatif.

Virgin Coconut Oil (VCO) mengandung asam lemak jenuh utama berupa asam laurat (41-52%) dari golongan Medium Chain Fatty Acids (MCFA) dan asam lemak tak jenuh utama asam oleat (omega 9) (5-8%). Selain itu, VCO mengandung sterol, vitamin E, dan polifenol sebagai antioksidan yang dapat menurunkan stres oksidatif dan mencegah kerusakan jaringan (17). Penelitian Yuniwati mengungkapkan bahwa kandungan vitamin E dan polifenol yaitu asam ferulat dalam VCO dapat meningkatkan enzim antioksidan serta mengurangi kadar peroksida (18). Selaras dengan itu, penelitian oleh Astuti *et al.* juga menemukan bahwa pemberian VCO sebesar 5 ml dan 10 ml/kg pakan pada mencit dapat meningkatkan jumlah spermatosit primer (19).

Extra Virgin Olive Oil (EVOO) kaya akan polifenol yaitu hidroxytyrosol yang berfungsi sebagai antioksidan, memberikan efek protektif, serta mendukung kesuburan, perkembangan seksual, dan kesehatan janin (20). Penelitian dari Christina *et al.* menunjukkan bahwa pemberian EVOO pada mencit berpengaruh pada jumlah sel granulosa dan kadar 17β estradiol (21). Sedangkan, pada penelitian Rohmawati *et al.* menunjukkan bahwa pemberian EVOO dengan dosis 4,5 ml/kgBB terbukti dapat meningkatkan jumlah folikel primer dan sekunder serta dapat menurunkan kadar MDA ovarium tikus betina galur wistar yang dipapar rhodamin B (22).

Berdasarkan penelitian sebelumnya pemberian EVOO maupun VCO secara terpisah terbukti efektif dalam meningkatkan fertilitas pada kondisi normal dan kondisi dengan paparan radikal bebas. Namun, belum ditemukannya publikasi yang mengkaji potensi EVOO, VCO dan kombinasi keduanya dalam melindungi sistem reproduksi khususnya betina yang diinduksi oleh timbal. Penelitian ini dilakukan dengan mengamati beberapa parameter terkait histologi ovarium pada mencit, yaitu jumlah folikel dan korpus luteum.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian kombinasi dosis EVOO dan VCO mempengaruhi jumlah folikel mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal?
2. Apakah pemberian kombinasi dosis EVOO dan VCO mempengaruhi jumlah korpus luteum mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi dosis EVOO dan VCO terhadap jumlah folikel mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal.
2. Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi dosis EVOO dan VCO terhadap jumlah korpus luteum mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal.

1.4 Hipotesa Penelitian

1. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi EVOO dan VCO terhadap jumlah folikel mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal.
2. Terdapat pengaruh pemberian kombinasi EVOO dan VCO terhadap jumlah korpus luteum mencit putih (*Mus musculus L.*) betina yang diinduksi timbal.