

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infertilitas atau sering disebut kemandulan oleh bahasa awam adalah ketidakmampuan pasangan untuk memiliki keturunan di mana wanita belum mengalami kehamilan walau telah bersenggama secara rutin 2-3 kali/minggu tanpa kontrasepsi. Angka kejadian pasangan infertil secara global yaitu satu dari tujuh pasangan bermasalah dalam hal kehamilan. WHO memperkirakan sekitar 50 hingga 80 juta pasangan (1 dari 7 pasangan) memiliki masalah infertilitas.¹ Di Indonesia, menurut Badan Pusat Statistik (BPS), prevalensi infertilitas meningkat setiap tahun. Pada tahun 2013, prevalensinya adalah 15-25% pada semua pasangan.² Penelitian Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (PERSI) di Jakarta, menyatakan bahwa 36% kasus infertilitas adalah laki-laki sedangkan 64% adalah perempuan. Infertilitas diibagi berdasarkan penyebabnya, Angka kejadian infertilitas yang cukup tinggi disebabkan oleh beberapa hal, seperti genetik, kelainan struktural urogenital, dan obesitas.³⁻⁶

Obesitas merupakan suatu penyakit yang disebabkan oleh banyak faktor, obesitas dapat terjadi karena proses akumulasi berlebihan di jaringan lemak, yang ditandai dengan peningkatan ukuran dan jumlah sel lemak, sehingga menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Gaya hidup dan lingkungan merupakan faktor utama yang mempengaruhi terjadinya obesitas. Hal ini terkait dengan perubahan gaya hidup yang mengarah pada *sedentary lifestyle*. Pada tahun 2016,

lebih dari 1,9 miliar orang dewasa di atas usia 18 tahun mengalami kelebihan berat badan. Dari jumlah tersebut, lebih dari 650 juta orang dianggap obesitas. Banyak negara berpenghasilan rendah dan menengah saat ini menghadapi masalah kesehatan. Obesitas merupakan suatu keadaan yang membebani biaya kesehatan di suatu negara. Tingginya beban biaya kesehatan tidak hanya ditimbulkan oleh obesitas namun juga dampak dari obesitas. Terdapat berbagai macam dampak yang ditimbulkan dari obesitas, diantaranya adalah penyakit jantung koroner, diabetes mellitus dan infertilitas⁷⁻⁹ Dampak langsung dari obesitas yaitu dikarakteristikan dengan ekspansi dari jaringan adiposa yang mempengaruhi respon inflamasi dengan mensekresikan beberapa sitokin seperti TNF- α , interleukin-1, IL-6, dan IL-10 oleh sebab itu terjadi peningkatan sirkulasi dari sitokin dan kemokin pada plasma pasien obesitas.^{10,11} Peningkatan respon inflamasi ini secara langsung menimbulkan komplikasi pada pasien dengan obesitas, walau prosesnya berjalan dengan cukup lama.⁸

Infertilitas meningkat 10% untuk setiap penambahan 9 kg berat badan.^{1,12} Obesitas dapat mengakibatkan infertilitas melalui mekanisme induksi stres oksidatif sistemik. Stress oksidatif merupakan keadaan yang berkaitan dengan peningkatan kerusakan sel yang dipicu oleh oksigen dan radikal bebas, dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS).^{13,14} Secara umum peningkatan ROS dapat menyebabkan kerusakan dari suatu sel, mekanisme ini berawal dari kerusakan mitokondria oleh karena radikal bebas yang berujung pada pemrograman sel untuk terjadi apoptosis. Peningkatan marker inflamasi dan ROS ini dapat dinilai secara langsung dengan pemeriksaan Malondyaldehyde (MDA), yang merupakan

pemeriksaan objektif yang mudah untuk menilai peradangan pada suatu makhluk hidup. Tingginya ROS dan marker inflamasi akan diikuti dengan peningkatan nilai MDA. Selain itu, peningkatan ROS berdampak negatif pada kualitas spermatozoa dan merusak kemampuannya dalam pembuahan. Keadaan ini menyebabkan infertilitas pria melalui mekanisme yang melibatkan induksi kerusakan peroksidatif pada membran plasma, kerusakan DNA, dan apoptosis spermatozoa.¹²

Obesitas berhubungan dengan hipertrofi dan hiperplasia dari adipositas, menginduksi sekresi dari adipokin juga mempengaruhi pengaturan endokrin dan fungsi testis. Penelitian terdahulu juga menyebutkan bahwa meningkatnya hormon leptin juga menghambat produksi testosterone oleh sel leydig. Peningkatan penyimpanan adipose menyebabkan konversi testoteron menjadi estradiol. Pada pria obesitas, volume testis berbanding terbalik dan independen terkait dengan ukuran adipositas, tetapi tidak dengan sebagian besar penanda klinis atau biokimia aksi aksis HPT. Dari perspektif klinis, ini menunjukkan bahwa obesitas dapat membahayakan dalam penurunan volume testis sebagai tanda defisiensi androgen pada pria.¹⁵ Selain mempengaruhi endokrin, obesitas juga dapat mempengaruhi histologi dari testis. Penelitian terdahulu menemukan bahwa terdapat perubahan histologi pada testis tikus yang diinduksi obesitas meliputi perubahan ukuran tubulus seminiferus, degenerasi epitel tubulus seminiferus, dan apoptosis spermatogonia. Tingkat spermatogenesis ditemukan lebih rendah secara signifikan pada kelompok obesitas dibandingkan kelompok kontrol.¹⁵ Manusia juga memproduksi senyawa yang dapat menangkap radikal bebas, seperti enzim superoksida dismutase, glutatoin dan katalase, namun jumlah tidak mencukupi.¹⁶

Untuk memenuhi kebutuhan antioksidan dapat konsumsi makanan yang mengandung tinggi akan antioksidan.¹⁷

Kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi modern yang semakin pesat dan canggih di jaman sekarang ini, ternyata tidak mampu menggeser dan mengesampingkan peran dari obat tradisional. Tanaman kapulaga (*A. compactum*) adalah tanaman yang sering ditemukan di negara yang beriklim tropis seperti Indonesia. *A. compactum* mengandung minyak atsiri tidak kurang dari 1,6%. Tanaman ini mengandung beberapa bahan kimia diantaranya golongan terpenoida, asam fenolat, dan flavonoid yang memiliki aktivitas antioksidan. Komponen antioksidan ini dapat menekan stres oksidatif yang disebabkan oleh overproduksi ROS pada tubuh. Antioksidan berperan dalam meningkatkan spermatogenesis dengan melindungi sel germinal tubulus seminiferus terhadap kerusakan oksidatif.¹⁸ Menurut penelitian oleh Juwita, biji kapulaga memiliki manfaat sebagai antiinflamasi.¹⁹ Menurut penelitian oleh Lee menunjukkan ekstrak etanolik kapulaga memiliki efek anti-inflamasi dalam model sel inflamasi RAW 264 yang diinduksi lipopolisakarida. Kapulaga secara signifikan menghambat produksi oksida nitrat (NO), prostaglandin E(2) (PGE(2)), interleukin (IL)-6 dan faktor nekrosis tumor (TNF)- α , dan menghambat ekspresi protein dari sintase oksida nitrat diinduksi dan siklooksigenase-2.²⁰ Efek antiinflamasi dari biji kapulaga secara spesifik dapat menginhibisi dari IL-6 dan TNF- α yang merupakan modulator inflamatori yang dapat bersifat destruktif. Hal ini merupakan kandungan yang dapat mencegah kerusakan pada testis sehingga infertilitas dapat diminimalisir.¹⁷

Berdasarkan pemaparan latar belakang tersebut dan belum adanya penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh ekstrak biji tanaman kapulaga (*A. compactum*) terhadap histopatologis testis tikus wistar dengan obesitas, maka penulis ingin mengetahui lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak kapulaga (*A. compactum*) terhadap kadar MDA, histopatologi, dan berat testis pada tikus wistar dengan obesitas.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah efektivitas pemberian ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) terhadap kadar MDA, gambaran histopatologi dan berat testis tikus wistar obesitas.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menganalisis efektivitas pemberian ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) terhadap kadar MDA, gambaran histopatologi dan berat testis wistar obesitas.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis kadar MDA tikus wistar obesitas setelah diberi perlakuan ekstrak biji kapulaga (*A compactum*) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
2. Menganalisis gambaran histopatologi tikus wistar obesitas setelah diberi perlakuan ekstrak biji kapulaga (*A compactum*) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.
3. Menganalisis gambaran berat testis tikus wistar obesitas setelah

diberi perlakuan ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif.

4. Membandingkan kadar MDA wistar obesitas setelah diberi perlakuan pemberian ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) dengan dosis 45 mg/kgBB/hari, 90 mg/kgBB/hari, 180 mg/kgBB/hari selama 14 hari.
5. Membandingkan gambaran histopatologi wistar obesitas setelah diberi perlakuan pemberian ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) dengan dosis 45 mg/kgBB/hari, 90 mg/kgBB/hari, 180 mg/kgBB/hari selama 14 hari.
6. Membandingkan berat tikus wistar obesitas setelah diberi perlakuan pemberian ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) dengan dosis 45 mg/kgBB/hari, 90 mg/kgBB/hari, 180 mg/kgBB/hari selama 14 hari.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Penelitian Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian selanjutnya, terutama penelitian mengenai efektifitas ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) dan infertilitas pria.

1.4.2 Manfaat Penelitian Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat memberikan masukan dan informasi bagi para klinisi dalam menangani infertilitas pada pria yang dapat disebabkan oleh obesitas.

1.4.3 Manfaat Penelitian Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak biji kapulaga (*A. compactum*) sebagai salah satu metode dalam mencegah masalah infertilitas.

1.4.4 Manfaat Penelitian Bagi Penelitian Selanjutnya

Menjadi acuan bagi peneliti di masa depan untuk melakukan penelitian lanjutan mengenai pengaruh kapulaga (*A. compactum*) dalam mencegah infertilitas.

1.5 Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

No.	Penelitian	Variabel	Desain	Hasil	Perbedaan
1.	Welmin Van, Yali Xu, Yue Liu. 2017. <i>Obesity or overweight, a chronic inflammatory status in male reproductive system, leads to mice and human infertility.</i> ²¹	<ul style="list-style-type: none"> • Mediator inflamasi • Konsentrasi Spermatozoa 	<p><i>True experimental post test only with control group design</i></p>	<p>Obesitas menyebabkan berkurangnya konsentrasi sperma berdasarkan mekanisme inflamasi kronik</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini hanya menggunakan induksi obesitas sebagai perlakuan pada hewan coba, sedangkan pada penelitian ini peneliti selain memberi induksi obesitas juga memberi perlakuan ekstrak biji kapulaga.
2	Muhd Hanis Md Idris. 2012. <i>Protective Role of Hibiscus sabdariffa Calyx Extract against</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ekstrak <i>Hibiscus sabdariffa</i> Calyx • Kerusakan sperma • Tikus diabetes 	<p><i>True experimental post test only with control group design</i></p>	<p>Varietas <i>H. sabdariffa</i> UKMR-2 memiliki peran perlindungan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Penelitian ini hanya menggunakan ekstrak <i>Hibiscus sabdariffa</i> atau bunga Rosella sebagai antioksidan, sementara pada penelitian yang akan dilakukan, antioksidan yang digunakan adalah biji

	<i>Streptozotocin Induced Sperm Damage in Diabetic Rat.</i> ²²			potensial terhadap kerusakan sperma yang disebabkan oleh diabetes.	kapulaga.
					<ul style="list-style-type: none"> • Pada penelitian ini menggunakan tikus yang diberikan streptozotocin, sedangkan pada penelitian yang akan dilakukan menggunakan tikus obesitas, dengan pemberian ekstrak kapulaga
3	Tuba Demirci and Elvan Sahin. <i>The effect of chronic stress and obesity on sperm quality and testis histology in male rats: a morphometric and immunohistochemical study</i> ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • obesitas • kualitas sperma dan histopatologi testis 	<i>True experimental post test only with control group design</i>	Stress dan obesitas bisa menginduksi infertilitas pada pria dengan mengganggu kualitas sperma dan histologinya.	<ul style="list-style-type: none"> • Pada penelitian ini tidak diberi perlakuan protektif pada hewan coba. • Pada penelitian ini diberikan ekstrak biji kapulaga sebagai protektif terhadap hewan coba.
4	Ririen Sylvia, Meilany Dury, Popy Linting	<ul style="list-style-type: none"> • Monosodium Glutamat 	<i>True experimental post test only</i>	Pemberian MSG dapat menyebabkan	Pada penelitian ini tikus diinduksi dengan MSG dapat menyebabkan pengecilan diameter tubulus seminiferous,

- Gambaran
Hisopatologi Testis
Tikus Wistar setelah
pemberian
monosodium
glutamat²³
- Gambaran *with control* pengecilan
Histologi Testis *group design* diameter tubulus
seminiferous,
penurunan jumlah
sel sel
spermatogenik,
berkurangnya sel
interstisial
- penurunan jumlah sel sel spermatogenik,
berkurangnya sel interstisial, sedangkan
pada penelitian yang akan dilakukan
induksi obesitas dan diberi kapulaga.
- 5 Asmarita Jasda,
Winarto, dan Tri Nur
Kristina. Pemberian
Virgin Coconut Oil
Untuk Meningkatkan
Jumlah Dan Motilitas
Spermatozoa: Studi
Pada Tikus Wistar
Dengan Diet Tinggi
Lemak.²⁴
- Gambaran *True* VCO yang
Histologi Testis *experimental* diberikan dalam
• Virgin Coconut *post test only* kurun waktu 2
Oil *with control* bulan tidak dapat
group design meningkatkan
jumlah dan
motilitas
spermatozoa pada
tikus Wistar yang
diberi diet tinggi
lemak.
- Pada penelitian ini yang dinilai adalah
jumlah dan kualitas dari sperma pada
tikus yang diinduksi dengan *high fat diet*.
Sedangkan pada penelitian ini diinduksi
dengan HFD dan HCD serta perlakuan
menggunakan kapulaga.

6	<p>Andy Holley, <i>Obesity And Laboratory Diets Affects Tissue Malondialdehyde (MDA) Levels In Obese Rats.</i>²⁵</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi Obesitas • MDA 	<p><i>True experimental post test only with control group design</i></p>	<p>Obesitas dapat meningkatkan kadar MDA tikus</p>	<p>Pada penelitian tersebut yang dinilai adalah kadar MDA yang diinduksi dengan HFD dan HCD. Sedangkan pada penelitian ini, yang dinilai adalah MDA, berat testis dan histologi testis dan menggunakan kapulaga sebagai perlakuan.</p>
7	<p>Vendramini, Cedenho. <i>Reproductive Function of the Male Obese Zucker Rats: Alteration in Sperm Production and Sperm DNA Damage.</i>²⁶</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Induksi Obesitas • Histologi Testis • Berat dan Volume Testis 	<p><i>True experimental post test only with control group design</i></p>	<p>Obesitas dapat menyebabkan kerusakan pada struktur histologi dan menurunkan berat serta volume testis</p>	<p>Pada penelitian tersebut yang dinilai adalah histologi testis, berat serta volume yang diinduksi dengan obesitas. Sedangkan pada penelitian ini, yang dinilai adalah MDA, berat testis dan histologi testis, dan diberikan perlakuan menggunakan kapulaga.</p>
