

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hiperkolesterolemia merupakan suatu keadaan yang ditandai oleh kadar kolesterol yang tinggi melebihi batas normal di dalam darah. Hiperkolesterolemia dapat disebabkan oleh konsumsi makanan sumber hewani dengan lemak tinggi. Hiperkolesterolemia merupakan salah satu tanda sindrom metabolik yang dapat mengganggu fungsi reproduksi pada pria.¹ Hiperkolesterolemia mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menimbulkan stress oksidatif dengan peningkatan *Peroksidasi Lipid* yang menyebabkan infertilitas dengan penurunan kadar testoteron.² Kondisi ini terjadi karena kemampuan pertahanan tubuh meredam reaktivitas ROS melalui sistem antioksidan tubuh berkurang, sehingga dibutuhkan suplai antioksidan sintetik dari luar tubuh seperti *N-Acetylcysteine*.³ *N-Acetylcysteine* memiliki potensi yang mampu mengurangi tingkat stress oksidatif, namun belum diketahui efeknya terhadap kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), *Malondialdehyde* (MDA) dan hormon testoteron.⁴

Prevalensi hiperkolesterolemia di Indonesia pada kelompok usia 25-34 tahun adalah 9,3% dan meningkat sesuai dengan penambahan usia hingga 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun. Hiperkolesterolemia umumnya lebih banyak ditemukan pada wanita (14,5%) dibandingkan pria (8,6%).⁵ Infertilitas pada pria sekitar 24-42% disebabkan karena adanya penurunan kualitas sperma,

sekitar 40% kasus infertilitas disebabkan karena gangguan pada testis. 30% sampai 80% pria infertil disebabkan oleh stres oksidasi spermatozoa yang berhubungan dengan berbagai faktor predisposisi.⁶ Peningkatan angka infertil sekitar 15%-20% dari 50 juta pasangan di Indonesia dan laki-laki menjadi faktor utama yang bertanggung jawab atas 50 % kasus infertilitas.⁸

N-acetylcysteine (NAC) merupakan suatu turunan asam amino sistein sebagai antioksidan sintetik yang bermanfaat dalam mencegah infertilitas akibat stress oksidatif. Beberapa penelitian seperti pemberian suplementasi NAC menunjukkan kapasitas antioksidan yang signifikan dengan cara mencegah perubahan status lipid serum, kerusakan hati, dan gangguan aksis HPA karena pemberian makan berkolesterol tinggi pada mencit usia pertengahan selama 12 minggu.⁷ Penelitian lain menunjukkan pemberian NAC pada dosis 30, 50 dan 100 mg/kgBB selama 28 hari dapat mencegah peningkatan stres oksidatif yang ditandai dengan menurunnya kadar ADMA plasma dan menurunnya ekspresi dari protein VCAM-1 pada disfungsi endotel tikus diabetes.⁸ Hasil penelitian pada *peritoneal dialysis* (PD), menunjukkan NAC dengan dosis 100 mg/kg memiliki efek antioksidan yang mampu melindungi membran peritoneal pada hewan coba serta menurunkan produksi *advanced glycation end products* (AGEs) intraperitoneal.⁹ Mira Krishtania,¹⁰ membuktikan bahwa terdapat peran suplementasi NAC dosis 200 mg/hari secara in vitro dalam menurunkan kadar *Malondialdehyde* (MDA) seminal plasma dan meningkatkan motilitas spermatozoa mencapai 11,755% pada pria infertil yang melalui proses sentrifugasi.¹⁰ Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menunjukkan adanya

peningkatan jumlah sperma dan motilitas sperma pada 50 pria infertil dengan *asthenoteratozoospermia* yang menerima NAC (600 mg / hari) secara oral selama 3 bulan.¹¹

Hiperkolesterolemia menyebabkan stress oksidatif akibat dari peningkatan ROS.¹² Peningkatan ROS yang melebihi kapasitas enzim antioksidan dalam tubuh akan menyebabkan peningkatan *peroksidasi lipid* yang merusak protein, DNA (*Deoxy Nukleat Acid*) dan membrane sel-sel tubuh termasuk degenarasi sel Leydig yang mengakibatkan penurunan hormon testosteron.¹³ Stres oksidatif akibat hiperkolesterolemia menjadi pencetus kadar MDA yang meningkat, merupakan salah satu marker dari adanya oksidasi lipid pada jaringan.¹⁴ Pertahanan pertama terhadap proses peroksidasi lipid yang berlebihan di dalam sel merupakan tugas dari enzim SOD.¹⁵ Peningkatan ROS pada hiperkolesterolemia dapat dinetralkan dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti *N-Acetylcysteine* (NAC). Antioksidan NAC dapat bekerja menetralkan radikal bebas di dalam tubuh, yang diharapkan dapat mencegah terjadinya peningkatan kadar MDA, penurunan SOD, dan penurunan hormon testosteron maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian NAC terhadap kadar MDA, SOD dan hormon testosteron pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.2 Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) terhadap kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), *Malondialdehyde* (MDA) dan hormon testoteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol ?

1.3 Tujuan Umum

Untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) terhadap peningkatan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA), dan peningkatan hormon testoteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.4 Tujuan Khusus

- 1.4.1 Untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* dosis 3,14 mg/ml/hari dan 6,3 mg/ml/hari terhadap peningkatan kadar *Superoxide Dismutase* (SOD) pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.
- 1.4.2 Untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* dosis 3,14 mg/ml/hari dan 6,3 mg/ml/hari terhadap penurunan kadar *Malondialdehyde* (MDA) pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.
- 1.4.3 Untuk mengetahui pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* dosis 3,14 mg/ml/hari dan 6,3 mg/ml/hari terhadap peningkatan kadar hormon

testosteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Dapat menjawab pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) terhadap kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), *Malondialdehyde* (MDA), dan hormon testosteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol sebagai pengembangan ilmu.

1.5.2 Manfaat Praktis

Mengembangkan pemanfaatan pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) sebagai antioksidan untuk memperbaiki infertilitas dan bermanfaat bagi kesehatan tubuh.

1.6 Originalitas Penelitian

Originalitas penelitian menyajikan perbedaan dan persamaan bidang kajian yang diteliti antara peneliti dengan peneliti-peneliti sebelumnya, untuk menghindari adanya pengulangan kajian terhadap hal-hal yang sama dapat dilihat dalam tabel 1.1.

Tabel 1.1 Originalitas Penelitian

Peneliti	Judul Penelitian	Metode penelitian	Hasil Penelitian
Wulandari, <i>et al</i> 2018 ¹⁶	Pengaruh Ekstrak Buah Tomat (<i>Lycopersicum Esculentum L.</i>) Terhadap Kadar Hormon Testosteron Tikus Putih (<i>Rattus</i>	Penelitian eksperimental, Rancangan <i>posttest</i>	Pemberian ekstrak tomat dapat meningkatkan kadar hormon testosteron serum darah tikus putih yang

	<i>Novergicus L.)</i> Yang Diberi Pakan Tinggi Kolesterol	<i>control design group</i>	diberipakan tinggi kolesterol.
Sanders, Debby 2019 ³	Perbandingan Efek Pemberian Madu dan <i>N-acetylcysteine</i> terhadap Gambaran Histopatologis Ginjal Mencit (<i>Mus musculus</i>) yang diberikan paparan asap rokok	Penelitian eksperimental, Rancangan <i>posttest control design group</i>	Terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai $p < 0,05$ ($P = 0,029$) antara madu dan <i>N-Acetylsysteine</i> terhadap nekrosis tubulus ginjal mencit yang diberikan paparan asap rokok.
Setiawan, Denny Indra 2016 ¹⁷	Pemberian kecambah kacang kedelai terhadap kadar <i>malondialdehid</i> (MDA) dan <i>superoxide dismutase</i> (SOD) tikus <i>Sprague Dawley</i> hiperkolesterolemia	Penelitian eksperimental, Post test only <i>control design group</i>	Dosis kecambah 2,12 g adalah dosis optimal dalam mencegah peningkatan kadar MDA dan membantu meningkatkan kadar SOD tikus <i>Sprague dawley</i> hiperkolesterolemia.
Kristhania, Mila 2016 ¹⁰	Efek Suplementasi <i>N-acetylcyteine in vitro</i> terhadap Kadar <i>Malondialdehyde</i> Seminal Plasma dan Motilitas Spermatozoa Pria Infertil pada Proses Sentrifugasi	Penelitian <i>quasi experimental design</i>	Ada peran NAC suplementasi untuk sentrifugasi sperma untuk meningkatkan motilitas infertile asthenoteratozoospermia
Korou, Laskarina Maria, et al 2016 ⁷	<i>Impact of N-acetylcysteine and sesame oil on lipid metabolism and hypothalamic-pituitary-adrenal axis homeostasis in middle-aged hypercholesterolemic mice</i>	<i>quasi experimental design</i>	<i>NAC but not sesame oil supplementation prevented the onset of hyperlipidemia and showed hepatoprotective activity against fatty liver disease related to diet-induced hyperlipidemia in middle-aged mice. It is possible that this effect is mediated through an antioxidant action.</i>

sehingga perbedaan dari penelitian-penelitian pada tabel 1.1 adalah belum ada yang meneliti tentang pengaruh pemberian *N-acetylcysteine* (NAC) terhadap kadar *Superoxide Dismutase* (SOD), *Malondialdehyde* (MDA) dan hormon testoteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.