

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Infertilitas mempunyai dampak pada 20 tahun terakhir di era globalisasi, dimana pasangan yang sudah menikah lima tahun tidak hamil. Infertilitas didefinisikan sebagai hilangnya kemampuan pasangan untuk hamil dan tidak melahirkan anak. Pasangan diduga mengalami infertilitas jika tidak terjadi kehamilan setelah berhubungan seksual tanpa menggunakan kontrasepsi secara teratur dalam waktu satu tahun (Depkes, 2008). Salah satu faktor resiko terjadinya infertilitas adalah kurang kualitas tidur atau gangguan tidur akibat tuntutan gaya hidup. Gangguan tidur terjadi akibat stress psikologis yang bisa menyebabkan gangguan neurobiologik, sehingga gangguan tidur akan memicu peningkatan aktivitas sumbu *Hypothalamic Pituitari Adrenal* (HPA) (Nurdin, 2011).

Stress psikologis dapat menimbulkan hambatan proses pada tingkat hipotalamus dan menyebabkan gangguan hormonal sehingga mengakibatkan terjadinya kegagalan pada sel Leydig dalam mensekresi hormon testosterone. Stress memicu pengeluaran *Corticotropin Releasing Hoemone* (CRH) yang mengakibatkan peningkatan sekresi *Adeno Corticotropin Hormone* (ACTH) dan kortisol. Peningkatan CRH dapat menimbulkan penurunan GnRH yang menyebabkan menurunnya *Folicle Stimulating Hormone* (FSH) serta *Luteinizing Hormone* (LH) oleh hipofisa. Hormon FSH bekerja pada sel germinal berfungsi untuk memulai proliferasi dan differensiasi serta meningkatkan sensitivitas sel Leydig terhadap LH dan memproduksi testosteron. Oleh karena LH,

FSH, dan testosteron jelas akan mengganggu spermatogenesis (Selvege dan Rivier, 2003). Aterogenesis ditandai dengan remodelling arteri serta menimbulkan akumulasi lemak (plak) pada subendotel, dan merupakan penyakit progresif pada dinding pembuluh darah, yang menyebabkan diameter lumen mengecil hingga pada suatu kondisi dimana beberapa platelet aktif cukup untuk menutup pembuluh darah. Perkembangan lesi aterogenesis meliputi proses inflamasi yang kompleks. Tahap awal perkembangan plak dikenal dengan disfungsi endotel. Faktor risiko tertentu seperti hiperglikemia dan interaksi langsung dari jaringan lemak-sitokin yang berasal dari peradangan, seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6, akan mengaktifkan sel endotel. Faktor-faktor inflamasi akan memasuki dinding pembuluh darah dan menimbulkan respon inflamasi di dinding pembuluh darah melalui aktivasi dan interaksi dengan molekul seperti LPL teroksidasi, tahap ini dikenal dengan pembentukan fatty streak, dimana otot polos vaskuler berproliferasi dan bermigrasi dari medial ke dalam lesi, yang menyebabkan progresivitas lesi. Tahap berikutnya dikenal dengan pembentukan inti lipid nekrotik, melalui apoptosis dan kematian sel, dan peningkatan aktivitas proteolitik dan akumulasi lipid. Plak yang bersifat stabil ini dapat berubah menjadi tidak stabil, yang ditandai dengan inti lipid nekrotik yang besar, infiltrasi sel inflamasi, dan kapsul fibrous yang tipis dan rapuh (Hess, Marx, & Lehrke 2012).

Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*) merupakan sayuran yang banyak digunakan sebagai bahan pangan yang digemari oleh banyak masyarakat di Indonesia. Brokoli merupakan sayuran yang kaya akan nutrisi dan mikronutrien diantaranya adalah protein, vitamin A, B6, C, D, E, K, thiamin, riboflavin, niasin,

folat dan beberapa mikronutrien lainnya. Brokoli termasuk dalam golongan *Cruciferae*.

Menurut hasil penelitian bahwa golongan *Cruciferae* ini mempunyai efek proteksi terhadap keganasan penyakit karena senyawa glukosinolat yang terkandung didalamnya. Glukosinolat ( $\beta$ -thioglycoside-N-hydroxysulfates) di hidrolisis oleh enzim mirosinase yang terdapat pada tumbuhan. Pada brokoli, glukosinolat yang utama adalah *glucoraphanin*. Hasil pemecahan *glucoraphanin* adalah *sulforaphane*, yang memicu produksi enzim fase II, yang termasuk dalam enzim fase II yaitu, *glutathione S-transferase* (GST), *sulfotransferase*, *N-acetyl-transferase* (Lampe *et al.*, 2002). Senyawa aktif *sulforaphane* pada brokoli dipercaya dapat memperbaiki ekspresi Hif 1 $\alpha$  pada sel. Sulforaphane (SFN) adalah senyawa alami dengan aktivitas antioksidan, anti-inflamasi dan neuroprotektif . Sulforaphan dikaitkan dengan normalisasi disfungsi HPA aksis yang diinduksi stres dan efek penghambatan pada respon inflamasi terhadap stres, yang fokus terhadap mekanisme neuroimun dari stress psikologis atau depresi. Sebagai sebuah fitokimia diet dengan toksisitas rendah, sulforaphane secara luas dikonsumsi dan telah memenuhi syarat untuk dipertimbangkan sebagai suplemen, makanan, atau obat, tergantung pada tujuan penggunaannya (Shuhui, 2015).

Berdasarkan dasar pemikiran diatas maka diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui fungsi brokoli sebagai sumber makanan yang mampu memperbaiki dampak dari stress psikologis yaitu perubahan ekspresi Hif-1 $\alpha$  yang terjadi dalam disfungsi endotel.

## 1.2 Kajian Masalah

Stress psikologis yang memiliki dampak terhadap stress oksidatif dan gangguan fungsi endotel merupakan hal penting yang perlu dipelajari. Stress oksidatif dan disfungsi endotel mampu menimbulkan infertilitas. Sehingga hal ini dapat menurunkan risiko infertilitas yang timbul akibat stress psikologis. Dalam penelitian ini menggunakan brokoli dengan kandungan SFN sebagai bahan aktif untuk mencegah terjadinya kerusakan yang berlanjut akibat disfungsi endotel.

## 1.3 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang di atas maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar *Malondialdehyde* (MDA) sebagai akibat terjadinya stress oksidatif setelah pemberian jus brokoli pada tikus putih jantan *strain wistar* yang dipapar stress psikologis?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi HIF 1  $\alpha$  Sel Leydig sebagai akibat terjadinya stress oksidatif setelah pemberian jus brokoli pada tikus putih jantan *strain wistar* yang dipapar stress psikologis?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi HIF 1  $\alpha$  Sel Spermatozoa sebagai akibat terjadinya stress oksidatif setelah pemberian jus brokoli pada tikus putih jantan *strain wistar* yang dipapar stress psikologis?
4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi HIF 1  $\alpha$  Tubulus Seminiferus sebagai akibat terjadinya stress oksidatif setelah pemberian jus brokoli pada tikus putih jantan *strain wistar* yang dipapar stress psikologis?

5. Apakah terdapat pengaruh pemberian jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*) terhadap kadar *Malondialdehyde* (MDA) dan ekspresi HIF 1  $\alpha$  sel leydig, sel spermatozoa dan tubulus seminiferus pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis ?

#### **1.4 Tujuan Penelitian**

##### **1.4.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah menganalisis pengaruh pemberian jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*) terhadap kadar MDA darah dan fungsi endotel sel leydig, sel spermatozoa dan tubulus seminiferus pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis.

##### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Menguji perbedaan kadar MDA darah pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*).
2. Menguji perbedaan ekspresi HIF 1 $\alpha$  sel leydig pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*).
3. Menguji perbedaan ekspresi HIF 1 $\alpha$  sel spermatozoa pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*).
4. Menguji perbedaan ekspresi HIF 1 $\alpha$  tubulus seminiferus pada tikus putih jantan *strain wistar* model stres psikologis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi jus Brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*).

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Ilmu Pengetahuan**

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan pengetahuan ilmiah tentang manfaat brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*) terhadap kondisi stress oksidatif yang diakibatkan oleh stress psikologis dan diharapkan dapat dipergunakan sebagai dasar untuk dilakukannya penelitian lebih lanjut pada manusia dalam mencegah paparan stress psikologis.

### **1.5.2 Manfaat Klinis**

Memberikan informasi mengenai manfaat jus brokoli sebagai makanan fungsional dan hubungan stres psikologis dengan disfungsi endotel.

### **1.5.3 Manfaat Sosial**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan wawasan pengetahuan tentang pengaruh konsumsi jus brokoli (*Brasica oleracea L. var italica*) untuk menghambat kondisi stress oksidatif yang dipapar stress psikologis.