



Pengaruh Pemberian *N-Acetylcystein* Terhadap Kadar Hormon Testosteron pada Hiperkolesterolemia

Henik Fauzab^{1,2}, Taufiqurrachman Nasibur², Chodidjab², Titiek Sumarawati², Danis Pertivi², Joko Wahyu Widodo²

¹Program Studi Diploma III Bidan Akademi Kebidanan Siti Fatimah Slawi

²Program Studi Magister Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang

*E-mail: nenikjanitra@gmail.com

ABSTRACTS

Hypercholesterolemia results in an increase in the production of ROS (Reactive Oxygen Species) which causes oxidative stress with an increase in Lipid Peroxidase (LPO) which causes infertility with a decrease in testosterone levels. This condition can be neutralized by consuming antioxidants from outside the body such as N-Acetylcysteine (NAC). To determine the effect of NAC on testosterone levels given a high cholesterol diet. Experimental research with a post test only control group design approach. The research subjects were 24 male Sprague Dawley rats which were divided randomly into 4 groups. Group K1 without giving NAC and a diet high in cholesterol. Group K2 was not given NAC but was given a high cholesterol diet. The K3 and K4 groups were given high cholesterol and NAC diets, respectively, at doses of 3,14 mg/ml and 6,3 mg/ml. On the 25th day, blood was drawn to check testosterone levels at IBL FK UNISSULA in November - December 2020. the One Way Anova test on testosterone levels showed significant differences ($p = 0.021$). Tukey's Post Hoc test results, testosterone levels at K1 and K4 showed a significant difference to K2 ($p < 0.05$). The administration of N-Acetylcysteine increases testosterone in male *sprague dawley* rats fed a high cholesterol diet.

ARTICLE INFO

Article History:

Received 19 Feb 2021

Revised 19 Mei 2021

Accepted 22 Mei 2021

Available online 23 Mei 2021

Keyword:

Strenuous physical activity,

C-reactive protein,

Hypercholesterolemia

ABSTRAK

Hiperkolesterolemia mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi ROS yang menimbulkan stress oksidatif dengan peningkatan *Lipid Peroksidase* (LPO) yang menyebabkan infertilitas dengan penurunan kadar testoteron. Kondisi ini dapat dinetralkan dengan mengkonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti *N-Acetylcysteine* (NAC). Untuk mengetahui pengaruh pemberian NAC terhadap hormon testoteron yang diberi diet tinggi kolesterol. Penelitian ekperimental dengan pendekatan *post test only control group design*. Subyek penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan galur *sprague dawley* yang dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok K1 tanpa pemberian NAC dan diet tinggi kolesterol. Kelompok K2 tanpa pemberian NAC namun diberi diet tinggi kolesterol. Kelompok K3 dan K4 diberi diet tinggi kolesterol dan NAC masing-masing dengan dosis 3,14 mg/ml dan 6,3 mg/ml. Hari ke 25 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan kadar testoteron di IBL FK UNISSULA pada November - Desember 2020. Uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna pada kadar testoteron menunjukkan perbedaan bermakna ($p=0,021$). Hasil uji *Post Hoc Tukey* kadar testoteron pada K1 dan K4 menunjukkan perbedaan signifikan terhadap K2 ($p<0,05$). Pemberian NAC menunjukkan secara bermakna dapat meningkatkan kadar hormon testoteron yang diberi diet tinggi kolesterol.

Keyword:

N-Acetylcysteine,

Hiperkolesterolemia,

Testoteron

1. INTRODUCTION

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. (Subanada & Denpasar, 2014) Hiperkolesterolemia mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menimbulkan stress oksidatif dengan peningkatan *Lipid Peroksidase* (LPO) yang menyebabkan infertilitas dengan penurunan kadar testoteron. (Utami, 2017)

Prevalensi kejadian hiperkolesterolemia di Indonesia meningkat sesuai dengan pertambahan usia pada kelompok usia 25-34 tahun didapatkan angka 9,3% dan 15,5% pada kelompok usia 55-64 tahun. Hiperkolesterolemia ditemukan lebih banyak terjadi pada wanita (14,5%) dibandingkan pria (8,6%). (Wignjosoesastro, 2014) infertilitas pada pria yang disebabkan karena adanya penurunan kualitas sperma didapatkan 24-42%, dan pada gangguan testis didapatkan sekitar 40%. Kasus pria infertil yang berhubungan dengan berbagai faktor predisposisi didapatkan 30%-80% disebabkan oleh stres oksidasi spermatozoa. (Taufiqurrachman, 2012) faktor utama yang bertanggung jawab atas kasus infertilitas dari 50 juta pasangan di Indonesia lebih banyak terjadi pada laki-laki sekitar 50%.

N-Acetylcysteine (NAC) merupakan suatu turunan asam amino sistein sebagai antioksidan sintetik yang bermanfaat dalam mencegah infertilitas akibat stress oksidatif. 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. (Jannatifar et al., 2019)

Hiperkolesterolemia menyebabkan stress oksidatif akibat dari peningkatan ROS. (Hamada et al., 2013) peningkatan ROS yang melebihi kapasitas enzim antioksidan dalam tubuh akan menyebabkan peningkatan *Lipid Peroksidase*

yang merusak protein, DNA (*Deoxy Nukleat Acid*) dan membrane sel-sel tubuh termasuk degenerasi sel Leydig yang mengakibatkan penurunan hormon testoteron. (ismawati et al., 2012)

Peningkatan ROS pada hiperkolesterolemia dapat dinetralkan dengan mengonsumsi antioksidan dari luar tubuh seperti *N-Acetylcysteine* (NAC). Antioksidan NAC dapat bekerja menetralkan radikal bebas di dalam tubuh, yang diharapkan dapat mencegah terjadinya penurunan hormon testoteron maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian NAC terhadap kadar MDA, SOD dan hormon testoteron pada tikus yang diberi diet tinggi kolesterol.

2. METHODS

Penelitian ini menggunakan eksperimen laboratorium dengan pendekatan *posttest only control group design*. Sampel didapatkan dengan cara *random sampling allocation*. Tikus galur *sparague dawley* sebanyak 24 ekor yang berumur 10-12 minggu, dengan berat 300-350 gram diadaptasi selama 7 hari kemudian dibagi menjadi 4 (empat) kelompok yaitu satu kelompok kontrol dan tiga sebagai kelompok perlakuan. K1 yaitu kelompok kontrol dengan pemberian pakan standard tanpa diberi diet tinggi kolesterol, K2 yaitu kelompok perlakuan dengan pemberian pakan standard yang diberi diet tinggi kolesterol, K3 yaitu kelompok perlakuan diberi *N-acetylcysteine* dengan dosis 1,8 mg/ml/hari yang diberi diet tinggi kolesterol, K4 yaitu kelompok diberi *N-acetylcysteine* dengan dosis 3,6 mg/ml/hari yang diberi diet tinggi kolesterol selama 25 hari. Penelitian pada hewan coba tikus dilakukan di *Integreted Biomedical Laboratory* (IBL) Fakultas Kedokteran UNISSULA.

Pemeriksaan hormon testoteron dilakukan pada hari ke 25 di IBL Fakultas Kedokteran UNISSULA. Sampel darah diambil dari sinus orbital lalu darah dibuat serum 0,2 ml untuk tiap tikus, kadar hormon testoteron menggunakan *kit immulite testoteron* dengan metode ELISA.

3. RESULTS AND DISCUSSION

3.1. Results

Data rerata kadar hormon testoteron disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik. Data kemudian dilakukan uji normalitas dengan uji *Shapiro Wilk* dan uji homogenitas data dengan uji *Levene test*. Distribusi data hormon testoteron didapatkan normal dan homogen, sehingga dilanjutkan dengan uji parametrik uji *One Way Anova* yang didapatkan dengan nilai $p < 0,05$ dilanjut dengan uji *post hoc* dengan uji *Tukey*.

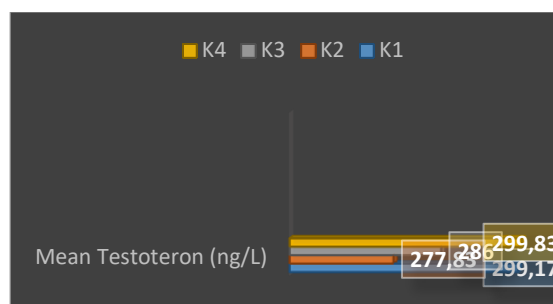
Tabel 1. Hasil analisis rerata kadar hormon Testosteron

Variabel	Kelompok				Sig.(p)
	K1	K2	K3	K4	
Testosteron					
<i>Shapiro Wilk</i>	0,	0,44	0,431*	0,84	
<i>Levene Test</i>	95	8*		3*	
<i>One Way Anova</i>	6*				0,595**
					0,021**
Keterangan :	*Normal $p > 0,05$ **Homogen $p > 0,05$				
	*** Signifikan $p < 0,05$				

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar testoteron tertinggi yaitu pada kelompok perlakuan keempat (K4), kemudian berturut-turut diikuti oleh kelompok kontrol (K1) dan kelompok perlakuan ketiga (K3). Kelompok perlakuan kedua (K2) mendapatkan rerata kadar testoteron yang paling rendah. Mengingat pada seluruh kelompok kadar testoteron berdasarkan uji *shapiro wilk* menunjukkan data berdistribusi normal ($p > 0,05$). Sedangkan uji homogenitas dengan menggunakan *levене test* hasilnya homogen ($p > 0,05$) sehingga menggunakan uji parametrik *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* menunjukkan perbedaan bermakna diantara kelompok ($p = 0,021$). Untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda bermakna dilakukan uji *Post Hoc* dengan Uji *Tukey* seperti yang disajikan di tabel 4.

Tabel 4. Perbedaan Kadar Testosteron antar 2 Kelompok menggunakan Uji *Post Hoc* dengan Uji *Tukey*

Kelompok	<i>p-Value</i>
K1 vs K2	0,045*
K1 vs K3	0,323
K1 vs K4	1,000
K2 vs K3	0,700
K2 vs K4	0,038*
K3 vs K4	0,284



Gambar 3. Grafik Rerata Kadar Testoteron

Hasil uji *Post Hoc* dengan Uji *Tukey* pada Tabel 5.4 menunjukkan kadar testoteron pada kelompok kontrol (K1) terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan kedua (K2) ($p = 0,045$), kelompok kontrol (K1) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p = 0,323$) dan kelompok perlakuan keempat (K4) ($p = 1,000$). Hasil pada kelompok perlakuan kedua (K2) tidak terdapat perbedaan signifikan terhadap kelompok perlakuan ketiga (K3) ($p = 0,700$) namun terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan keempat (K4) ($p = 0,038$). Kelompok perlakuan ketiga (K3) tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap kelompok perlakuan keempat (K4) ($p = 0,332$). Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa pemberian NAC dengan dosis 6,3 mg/ml/hari berpengaruh secara signifikan dibanding dengan dosis 3,14 mg/ml/hari terhadap peningkatan kadar testoteron pada tikus jantan galur *sparague danley* yang diberi diet tinggi kolesterol sehingga pernyataan hipotesis diterima.

3.2. Discussion

Hiperkolesterolemia merupakan keadaan dimana kadar kolesterol melebihi dari kadar yang normal. Hiperkolesterolemia dapat dipicu salah satunya karena *sedentary lifestyle* oleh makanan diet tinggi kolesterol. Hiperkolesterolemia mengakibatkan terjadinya peningkatan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) yang menimbulkan stress oksidatif. (Rhamadini, 2019) Kelompok perlakuan menunjukkan kadar kolesterol meningkat (> 200 mg/dL) akibat pemberian diet tinggi kolesterol menggunakan kuning telur

sebanyak 2 ml/ekor/hari dengan cara di sounde selama 24 hari pada K2, K3, dan K4.

Hasil pemeriksaan kadar testoteron pada kelompok K2 yang diberi diet tinggi kolesterol tanpa pemberian NAC mengalami penurunan yang signifikan di banding dengan kelompok kontrol (K1), kelompok yang diberi NAC dengan dosis 3,14 mg/ml/hari (K3) dan 6,3 mg/ml/hari (K4) seperti pada tabel 5.1. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara tingginya kadar kolesterol dalam darah dengan konsentrasi testoteron berpengaruh secara berbanding terbalik. Hal ini terjadi akibat munculnya enzim inhibisi pada testis yang menurunkan konversi kolesterol menjadi testoteron. Kadar testoteron kira-kira 25% pada keadaan hiperkolesterolemia. (Wulandari et al., 2018)

Peningkatan kadar testoteron pada kelompok K3 yang diberi diet tinggi kolesterol dan pemberian NAC dengan dosis 3,14 mg/ml/hari mengalami perbedaan yang tidak signifikan dengan kelompok kontrol dan kelompok K4 yang diberi NAC dengan dosis 6,3 mg/ml/hari seperti pada tabel 5.1. Penelitian sebelumnya menunjukkan suplementasi tiga bulan dengan NAC dosis 600 mg yang diberikan pasien pria infertil secara signifikan meningkatkan parameter sperma (jumlah, motilitas dan morfologi normal) dari awal sebelum pengobatan terapi medis dengan antioksidan oral dapat meningkatkan kualitas parameter semen. (Safarinejad & Safarinejad, 2009) Penelitian lain juga menyebutkan bahwa pengobatan NAC dengan dosis 600 mg selama 3 bulan pada pria infertil menunjukkan

peningkatan jumlah sperma, motilitas pasien dan kadar testoteron ($P < 0,05$). (Jannatifar et al., 2019) Suplementasi NAC merupakan antioksidan berbasis tiol yang berperan penting dalam perlindungan sel Leydig terhadap kerusakan oksidatif akibat kejadian yang terkait dengan enzim steroidogenik yang dapat meningkatkan kadar testoteron. (Reddy et al., 2011) Tindakan hipotetis NAC berasal dari kemampuannya untuk merangsang dan mempertahankan tingkat intraseluler dari pengurangan *glutathione* dan juga untuk mendetoksifikasi ROS. (Buhling & Laakmann, 2014)

4. CONCLUSION

4.1 Kesimpulan

Penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian *N-acetylcysteine* dengan dengan dosis 3,14 mg/ml/hari dan 6,3 mg/ml/hari dapat meningkatkan kadar hormon testoteron pada tikus jantan galur *sparague dawley* yang diberi diet tinggi kolesterol.

4.2 Saran

Maka perlu dilakukan penelitian pemeriksaan hormone FSH dan LH guna membantu menemukan penyebab dari infertilitas oleh hiperkolesterolemia.

5. ACKNOWLEDGEMENTS

Penulis mengucapkan banyak terima kasih terutama kepada Kepala Laboratorium *Integreted Biomedical Laboratorium* (IBL) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang atas izin penggunaan laboratorium untuk penelitian ini.

6. REFERENCES

- Buhling, K. J., & Laakmann, E. (2014). The effect of micronutrient supplements on male fertility. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 26(3), 199–209. <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000063>
- Hamada, A., Esteves, S. C., & Agarwal, A. (2013). Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: Part 2. *Nature Reviews Urology*, 10(1), 26–37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2012.198>
- Ismawati, I., Asni, E., & Hamidy, M. Y. (2012). Pengaruh Air Perasan Umbi Bawang Merah (*Allium ascalonicum* L.) terhadap Malondialdehid (MDA) Plasma Mencit yang diinduksi Hiperkolesterolemia. *Jurnal Natur Indonesia*, 14(1), 150. <https://doi.org/10.31258/jnat.14.1.150-154>

- Jannatifar, R., Parivar, K., Roodbari, N. H., & Nasr-Esfahani, M. H. (2019). Effects of N-acetylcysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0468-9>
- Reddy, P. S., Rani, G. P., Sainath, S. B., Meena, R., & Supriya, C. (2011). Protective effects of N-acetylcysteine against arsenic-induced oxidative stress and reprotoxicity in male mice. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(4), 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2011.08.145>
- Rhamadini, A. (2019). *Pengaruh Pemberian Probiotik terhadap Kadar Malondialdehid (MDA) Ginjal Tikus Wistar (Rattus norvegicus) Jantan Model Hiperkolesterolemia yang Diinduksi Mentega Putih*.
- Safarinejad, M. R., & Safarinejad, S. (2009). Efficacy of Selenium and/or N-Acetyl-Cysteine for Improving Semen Parameters in Infertile Men: A Double-Blind, Placebo Controlled, Randomized Study. *Journal of Urology*, 181(2), 741–751. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.10.015>
- Subanada, I. B., & Denpasar, S. H. (2014). *Ekstrak Air Daun Ubi Jalar Ungu memperbaiki Profil Lipid dan meningkatkan kadar SOD darah Tikus yang diberi Makanan Tinggi Kolesterol*. 36(September), 19–24.
- Taufiqurrachman. (2012). The Effect of Oxygen Free Radicals on Human Sperm Function and Aging. *Persandi VI Pandi XX, VI(22)*.
- Utami, K. S. (2017). *Potensi Pemberian Probiotik Lactobacillus Casei Strain Shirota Terhadap Kadar Kolesterol Total, Kadar Mda, Aktivitas Sod Dan Histopatologi Jaringan Aorta Pada Tikus Dengan Diet Tinggi Kolesterol*. Universitas Brawijaya.
- Wignjoesastro, C. (2014). Artikel Penelitian Pengaruh Bawang Putih (Allium Sativum) Terhadap Pencegahan Hiperkolesterolemia Pada Tikus the Effect of Garlic (Allium Sativum) on Prevention of. *Damianus Journal of Medicine*, 13(1), 9–16.
- Wulandari, F. R., Mamfalutfi, T., Dasrul, & Rajuddin. (2018). Pengaruh Ekstrak Buah Tomat (Lycopersicum esculentum L.) terhadap Kadar Hormon Testosteron Tikus Putih (Rattus novergicus L.) yang diberi Pakan Tinggi Kolesterol. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh*, 31–43.