

ARTIKEL PENELITIAN

Suplementasi VCO mempengaruhi kadar sitokrom-P450-aromatase dan 17 β -hidroksisteroid-dehidrogenase-1 *Rattus novergicus* Model ObesitasSilmi Aulia Gusti¹, Arni Amir², Elly Usman³

1. Master Program of Midwifery, Faculty of Medicine, Andalas University, Indonesia

Korespondensi: Silmi Aulia Gusti; silmiauliagusti2806@gmail.com**Abstrak**

Tujuan: untuk mengetahui pengaruh VCO terhadap penurunan berat badan, penurunan kadar sitokrom-P450-aromatase dan 17 β HSD1 tikus putih betina obesitas. **Metode:** *post test only control group*, terhadap 30 ekor tikus yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu: kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+), dan perlakuan (P). Kelompok K+ dan P diinduksi diet tinggi lemak selama 10 minggu, selanjutnya kelompok P diberi VCO pada minggu ke-7 s/d minggu ke-10. Hari pertama minggu ke-11 seluruh tikus dieksekusi, jaringan adiposa inguinal diambil, dihomogenatkan dan dilakukan pemeriksaan kadar sitokrom-P450-aromatase dan 17 β HSD1 menggunakan ELISA. Analisis data menggunakan uji normalitas *Shapiro Wilks* ($p>0,05$). Uji hipotesis menggunakan uji *one way Anova* dan *post hoc Bonferroni*. **Hasil:** Rerata berat badan tikus pada kelompok K-:209,80 \pm 5,712, K+:242,60 \pm 11,787, P:233.20 \pm 3.225. Rerata kadar sitokrom-P450-aromatase pada kelompok K-:8,742 \pm 0,869, K+:11,964 \pm 1,699, P:10,282 \pm 1,319. Rerata kadar 17 β HSD1 pada kelompok K-:8,972 \pm 0,917, K+:11,476 \pm 0,509, P:9,736 \pm 0,444. Hasil analisis *One Way Anova* menunjukkan VCO dapat menurunkan berat badan ($p=0,001$), menurunkan kadar sitokrom-P450-aromatase ($p=0,001$) dan kadar 17 β HSD1 ($p=0,001$) secara bermakna. **Kesimpulan:** Pemberian VCO dapat menurunkan berat badan, menurunkan kadar sitokrom-P450-aromatase dan 17 β HSD1 tikus putih betina obesitas. **Kata kunci:** berat badan; 17-hydroxysteroid-dehidrogenase-1; Sitokrom-P450-aromatase; obesitas

Abstract

Objective: Determine the effect of VCO on the reduction of body weight, cytochrome-P450-aromatase and 17 β HSD1 levels of obese female white rats. **Method:** *post test only control group*, on 30 rats, were divided into 3 groups, namely:negative control group (K-), positive control (K+), and treatment (P). Groups K+ and P were induced by a high-fat diet for 10 weeks, then group P was given VCO at week 7-10. On the first day of the 11th week all mice were executed, inguinal adipose tissue was taken, homogenized and examined for levels of cytochrome-P450-aromatase and 17 β HSD1 using ELISA. Data analysis used the Shapiro Wilks normality test ($p>0.05$). Hypothesis testing using one way Anova and post hoc Bonferroni. **Results:** Mean body weight of rats in K-group:209.80 \pm 5.712, K+:242.60 \pm 11.787, P:233.20 \pm 3.225. The mean levels of cytochrome-P450-aromatase in K-group:8,742 \pm 0,869, K+:11,964 \pm 1,699, P:10,282 \pm 1,319. The mean levels of 17 β HSD1 in the K-group:8,972 \pm 0,917, K+:11,476 \pm 0,509, P:9,736 \pm 0,444. The results of One Way Anova analysis showed that VCO could reduce body weight ($p=0.001$), reduce levels of cytochrome-P450-aromatase ($p=0.001$) and 17 β HSD1 ($p=0.001$) significantly. **Conclusion:** Giving VCO can reduce body weight, reduce levels of cytochrome-P450-aromatase and 17 β HSD1 obese female white rats

Keywords: *body weight; 17-hydroxysteroid-dehidrogenase-1; sitokrom-P450-aromatase; obesitas*

PENDAHULUAN

Obesitas adalah salah satu penyebab potensial infertilitas. Prevalensi obesitas meningkat sejak tahun 1980 mencapai sekitar sepertiga populasi dunia. Indonesia adalah negara ke-9 dari 10 negara terbanyak menyumbang 50% obesitas dunia¹. Berdasarkan Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 dan 2018, prevalensi penduduk obesitas di Indonesia dan Sumatera Barat mengalami peningkatan. Pada tahun 2018 wanita usia >18 tahun lebih dari dua kali lipat mengalami obesitas dibandingkan pria, baik di Indonesia (29,8%:14,5%) dan di Sumatera Barat (28,1%:12,6%)^{2,3}. Wanita obesitas sering menderita disfungsi menstruasi dengan gangguan ovulasi yang menyebabkan >50% infertilitas^{4,5}.

Kondisi pro-inflamasi mempengaruhi metabolisme hormon reproduksi sehingga meningkatkan risiko infertilitas pada pria dan wanita obesitas⁶. Tingginya kadar asam lemak bebas akibat diet tinggi lemak diakomodasi oleh adiposit dengan meningkatkan penyimpanan trigliserida melalui hipertrofi⁷. Tingginya MCP-1 (Monosit Kemoatraktan Protein 1) pada jaringan adiposa obesitas menarik monosit yang bersirkulasi ke jaringan adiposa, berdiferensiasi menjadi makrofag dan menghasilkan sitokin proinflamasi seperti TNF α , IL-6, COX2 dan PGE2^{8,9}.

Jaringan adiposa juga berperan sebagai organ endokrin dengan mengeluarkan zat aktif biologis yang disebut adipokin. Aktifitas adipokin dalam

keadaan normal sangat penting untuk menjaga integritas aksis hipotalamus-hipofisis-gonad, mengatur ovulasi, implantasi dan kehamilan fisiologis⁵. Pada obesitas, peradangan kronis menghasilkan profil adipokin yang merugikan yaitu penurunan produksi adiponektin (adipokin antiinflamasi) dan peningkatan produksi leptin (adipokin proinflamasi)⁹.

Tingginya sitokin proinflamasi dan adanya perubahan profil adipokin pada obesitas menyebabkan peningkatan kadar esterogen dengan memodulasi peningkatan sitokrom-P450-aromatase dan 17 β *hidoxysteroid dehidrogenase* 1 (17 β HSD1) pada obesitas. Sitokrom-P450-aromatase dan 17 β HSD1 adalah dua enzim steroidogenesis terbanyak di dalam sel stroma jaringan adiposa terutama di daerah inguina^{9,10}. Sitokrom-P450-aromatase memediasi konversi androstenedion menjadi estron dan testosteron menjadi estradiol, sedangkan 17 β HSD1 memediasi konversi estron menjadi estradiol^{9,11}.

Peningkatan estrogen pada obesitas menyebabkan hipersekresi LH dan penurunan FSH, beserta keseluruhan perubahan endokrin menyebabkan kekacauan hipotalamus-pituitari-ovarium-axis, mengakibatkan gangguan folikulogenesis, atresia folikular dan gangguan ovulasi. Beberapa obat telah disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) untuk manajemen berat badan, namun dihentikan akibat adanya efek samping. Tingginya MCFAs pada VCO telah dibuktikan berpotensi untuk

manajemen berat badan pada obesitas dan mengurangi ukuran adiposit¹². Pada VCO juga terdapat sejumlah besar fitokimia (vitamin, polifenol dan pitosterol) yang bertindak sebagai anti-inflamasi. Sebelumnya telah dibuktikan bahwa pemberian VCO terhadap tikus obesitas dapat menurunkan konsentrasi leptin, meningkatkan kadar adiponektin, serta menurunkan TNF- α , IL-6, PGE2 dan COX-2^{12,13,14}. Belum ditemukan penelitian mengenai efek pemberian VCO terhadap kadar sitokrom-P450-aromatase dan 17 β HSD1.

METODE

Rancangan dan sampel

Jenis penelitian ini adalah eksperimen dengan desain *Post-test only control group*. Sampel pada penelitian ini adalah 30 ekor tikus putih betina strain Wistar yang dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok kontrol negatif (diberi pakan standar selama 10 minggu), kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan (diberi diet tinggi lemak selama 10 minggu, pada hari pertama minggu ke-7 ditentukan obesitas dengan kriteria adanya peningkatan berat badan >40% dibandingkan kelompok kontrol dan indeks Lee >310). Diet tinggi lemak yang diberikan berupa mencampurkan 60% pakan standar dengan 30% lemak sapi dan 10% telur bebek yang diberikan secara *ad libitum*. Pada kelompok perlakuan, setelah dipastikan mengalami obesitas, diberikan VCO 0,54 ml per 200 gram berat badan setiap hari per oral pada minggu ke-7 sampai dengan minggu ke-10. Peneliti

menggunakan produk VCO merek Siti Nurbaya yang mengandung asam laurat 51,1%. Penelitian ini telah mendapatkan kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang dengan surat keterangan No: 606/UN.16.2/KEP-FK/2022.

Pengumpulan jaringan adiposa

Pada hari pertama minggu ke-11 penelitian, semua tikus ditimbang kemudian diethunasia dengan dietil eter. Jaringan adiposa tikus diambil, kemudian dicuci dengan larutan Phosphate Buffer Saline (PBS) (pH 7,4). Kemudian, Jaringan adiposa ditimbang dan dihancurkan menjadi potongan kecil, selanjutnya dihomogenisasi dalam PBS (pH 7,4) menggunakan *tissue grinder* [berat jaringan (g): PBS (mL) volume = 1:9]. Preparat sel disentrifugasi pada kecepatan 5000 xg dalam waktu 5 menit. Supernatan dipisahkan untuk segera diperiksa atau sampel dapat disimpan pada lemari es suhu -20°C untuk selanjutnya dilakukan prosedur pemeriksaan.

Pemeriksaan Sitokrom P450 Aromatase dan 17 β HSD1

Sampel dalam bentuk supernatan yang berasal dari jaringan adiposa inguinal tikus diperiksa dengan metode ELISA menggunakan *Rat* Sitokrom P450 19A1 ELISA Kit untuk pemeriksaan kadar enzim sitokrom P450 aromatase dan menggunakan *Rat Estradiol 17-Beta-Dehydrogenase 1* (HSD17B1) ELISA Kit untuk pemeriksaan kadar enzim 17 β HSD1.

Setiap sampel dibuat duplikat untuk memastikan hasil yang lebih baik.

Analisa Data

Analisa data menggunakan uji normalitas *Saphiro Wilk* (nilai $p \geq 0,05$). Uji hipotesis menggunakan uji *One Way Anova*

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berat Badan Tikus

Berdasarkan Tabel 1, rerata kenaikan berat badan tikus kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dibandingkan kelompok kontrol negatif berturut-turut adalah >52,961% dan >48,432%. Indeks Lee kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan kelompok perlakuan berturut-turut adalah 299,10; 315 dan 313,60. Data ini menunjukkan bahwa kelompok yang

dengan derajat kepercayaan 95% ($p < 0,05$). Kemudian analisis dilanjutkan dengan uji *Post Hoc Test Bonferroni* untuk melihat perbedaan antar kelompok.

diinduksi diet tinggi lemak mengalami obesitas. Tikus yang diinduksi diet dapat dinyatakan obesitas jika adanya penambahan berat badan >40% dibanding kontrol. Selain itu juga dapat menggunakan indeks Lee [akar pangkat tiga dari berat badan (g) dibagi dengan panjang naso-anal (cm) dan dikalikan dengan 1000] dimana tikus yang dinyatakan obesitas memiliki nilai indeks Lee >310¹⁵.

Tabel 1. Rerata berat badan, kenaikan berat badan dan indeks Lee tikus kontrol dan perlakuan

Kelompok	Kenaikkan BB (gram) mean±SD	Kenaikkan BB dibanding K- (%)	Indeks Lee
K-	28,700±2,162	-	299,10
K+	43,900±6,640	52,961	315
P	42,600±7,486	48,432	313,60

Diet tinggi lemak yang terdiri dari kombinasi lemak sapi dan telur bebek dapat menginduksi obesitas pada penelitian ini adalah karena tingginya kandungan asam lemak jenuh pada sapi sebesar 68%¹⁶ dan asam lemak jenuh pada telur bebek sebesar 31,85%¹⁷. Konsumsi asam lemak jenuh yang tinggi dapat menyebabkan akumulasi lemak tubuh yang lebih besar melalui resintesis trigliserida baru, sehingga dapat meningkatkan indeks adipositas tubuh dan meningkatkan produksi sitokin

proinflamasi yang merupakan perubahan klasik pada obesitas manusia¹⁸.

Tabel 2 menunjukkan bahwa pemberian VCO pada tikus obesitas dapat menurunkan berat badan dibandingkan dengan tikus obesitas yang tidak diberi VCO, walaupun tidak lebih rendah dari berat badan tikus tidak obesitas. Uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan rerata berat badan tikus obesitas antara kelompok kontrol dan perlakuan secara bermakna ($p = 0,001$). Sebelumnya telah dibuktikan bahwa

karena tingginya kandungan asam lemak rantai menengah (MCFA, *Medium Chain Fatty Acid*) dalam VCO, mampu mengurangi indeks adipositas sebesar 37,55% dan mengurangi lingkaran perut sebesar 12,32% pada tikus obesitas¹⁹,

mengurangi luas adiposit kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok obesitas yang diberi VCO dengan perbandingan $>25.000\mu\text{m}^2$: $<15.000\mu\text{m}^2$ ¹², serta mengurangi lingkaran pinggang relawan obesitas yang sehat sebesar 2,86 cm²⁰.

Tabel 2. Rerata berat badan tikus putih (*Rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Berat Badan (gram)	p value
	mean±SD	
K-	209,80±5,712	0,001
K+	242,60±11,787	
P	233.20±3.225	

Kandungan MCFA yang tinggi dalam VCO terbukti dapat menurunkan ekspresi ACC (asetil-KoA karboksilase), enzim kunci yang terlibat dalam lipogenesis. MCFA lebih cepat diserap di usus tanpa hidrolisis oleh enzim lipase pankreas, selanjutnya dibawa oleh vena porta ke hati untuk dioksidasi guna menghasilkan energi tanpa memerlukan sistem transportasi *carnitine palmitoyltransferase 1* (CPT-1). Penelitian sebelumnya membuktikan pengeluaran energi dalam 24 jam kelompok MCT lebih besar dibandingkan kelompok LCT. Payne dan Dugdale dalam Papamanjdaris menjelaskan teori keseimbangan dinamis bahwa jika energi yang dikeluarkan meningkat dengan konsumsi *medium chain fatty acid* dan asupan energi tetap sama, maka tubuh mengkompensasi untuk mencapai keseimbangan baru dengan menurunkan berat badan sampai keseimbangan energi baru tercapai²¹.

Teori ini didukung oleh teori keseimbangan lemak yang dijelaskan Swinburn dan Ravussin bahwa keseimbangan energi negatif yang

diciptakan oleh konsumsi MCT dapat meningkatkan oksidasi lemak dan penurunan berat badan pada obesitas²¹, mengakui bahwa asupan energi harus secara aktif dipertahankan pada tingkat yang konstan. Penelitian ini menggunakan hewan coba, dimana diberikan asupan pakan tinggi lemak tunggal untuk mempertahankan asupan energi yang sama selama VCO diberikan. Merujuk pada hasil penelitian ini dan teori sebelumnya, maka efek pemberian VCO pada manusia yang dibiarkan obesitas terhadap penurunan berat badan tidak direkomendasikan. Maka dari itu untuk mengurangi berat badan pada manusia obesitas perlu dilakukan kontrol asupan makanan pada saat pemberian VCO.

Medium Chain Fatty Acid diketahui menginduksi termogenesis untuk mempromosikan oksidasi lemak sehingga mengurangi lipogenesis de novo. Tingginya MCFA pada VCO mampu meningkatkan termogenesis melalui *futile lipid cycling* (FLC) dengan langkah kuncinya adalah hidrolisis, sehingga meningkatkan

konsumsi ATP dan meningkatkan penyerapan oksigen²². Dayrit menambahkan bahwa MCFA terutama asam laurat adalah aktifator *uncoupling protein 1* (UCP 1) atau termogenin yang menginduksi kemampuan termogenik adipose coklat (BAT) untuk menghasilkan panas tubuh langsung dari makanan tanpa menghasilkan ATP²³. Huang juga menjelaskan bahwa MCFA memberikan efek remodelling adiposit dengan meningkatkan ekspresi dan aktifitas hormon sensitif lipase di jaringan adiposa, sehingga menyebabkan perubahan ukuran tetesan lipid dalam jaringan adiposa²².

Kadar Sitokrom P450 Aromatase

Tabel 3 menunjukkan rerata kadar sitokrom-P450-aromatase paling tinggi pada K+ dibandingkan dengan K- dan P. Tikus obesitas yang telah diberi VCO (P) memiliki rerata berat badan yang lebih rendah dibandingkan kelompok obesitas yang tidak diberi VCO (K+) dan lebih tinggi dibandingkan kelompok berat badan normal (K-). Uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan rerata kadar sitokrom-P450-aromatase tikus obesitas antara kelompok kontrol dan perlakuan secara bermakna ($p=0,001$).

Tabel 3. Rerata kadar sitokrom-P450-aromatase tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina pada kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Kadar Sitokrom P450 Aromatase (ng/ml)	p value
	mean±SD	
K-	8,742±0,869	0,001
K+	11,964±1,699	
P	10,282±1,319	

Enzim sitokrom-P450-aromatase memediasi konversi androgen menjadi estrogen (androstenedion menjadi estron dan testosteron menjadi estradiol)²⁴. Hasil penelitian ini memuktikan bahwa pemberian diet tinggi lemak pada kelompok kontrol positif dapat meningkatkan kadar sitokrom-P450-aromatase dibanding kelompok kontrol negatif yang diberi pakan standar. Sebelumnya telah dilaporkan peningkatan aromatase di jaringan adiposa kelenjar susu tikus obesitas²⁵ dan pada payudara wanita gemuk dibandingkan wanita kurus²⁶. Keadaan ini dijelaskan dengan munculnya *Crown-Like Structure* (CLS) dan

peningkatan kadar mediator pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , Cox-2, hsCRP, IL-6, dan leptin, serta penurunan kadar adiponektin pada obesitas^{25,26}.

Siklooksigenase-2 mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi PGE2. Peningkatan kadar PGE2 pada obesitas dapat menghambat p53 yang merupakan regulator negatif ekspresi aromatase yang mengakibatkan peningkatan aromatase. Selanjutnya, IL-6 dalam serum individu obesitas ditemukan menginduksi sekresi PGE2, yang pada gilirannya menginduksi ekspresi aromatase dalam sel stroma adiposa. PGE2 juga dapat meningkatkan ekspresi aromatase dengan menghambat

jalur LKB1/AMPK, menghilangkan efek penghambatannya pada koaktivator transkripsi yang diatur protein pengikat elemen yang responsif cAMP, sehingga menghasilkan peningkatan aromatase. Adipokin juga berperan dalam pengaturan ekspresi aromatase. Jalur LKB1/AMPK biasanya diaktifkan oleh adiponektin, yang menyebabkan penekanan transkripsi

aromatase. Namun, sekresi adiponektin sangat berkurang pada obesitas dan karena itu dapat menyebabkan peningkatan ekspresi aromatase. Selanjutnya, kadar leptin meningkat pada obesitas dan mengakibatkan penghambatan p53 dan selanjutnya menyebabkan peningkatan aromatase^{9,27}.

Tabel 4. Rerata kadar 17 β -hydroxysteroid-dehydrogenase-1 (17 β HSD1) tikus putih (*Rattus novergicus*) betina pada kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok	Kadar 17 β HSD1 (ng/ml)	p value
	mean \pm SD	
K-	8,972 \pm 0,917	0,001
K+	11,476 \pm 0,509	
P	9,736 \pm 0,444	

Pemberian VCO pada tikus obesitas dapat menurunkan kadar sitokrom-P450-aromatase dibandingkan dengan tikus obesitas yang tidak diberi VCO walaupun tidak lebih rendah dari kadar sitokrom P450 aromatase tikus tidak obesitas (kelompok kontrol negatif). Kelapa dan turunannya telah terbukti sebagai agen imunomodulator yang aman dan efektif berpotensi sebagai pengobatan anti-obesitas dan antiinflamasi. Potensi antiinflamasi dimana dengan konsumsi VCO sesuai dosis telah terbukti mampu menurunkan berbagai sitokin proinflamasi sehingga menginduksi penurunan kadar sitokrom-P450-aromatase pada obesitas.

Produksi VCO berasal dari *endosperm* (daging buah) kelapa segar, diolah dengan tanpa tahap pemurnian sehingga mempertahankan kandungan senyawa bioaktif yang lebih tinggi seperti tokoferol,

sterol, dan vitamin²⁸. Sebelumnya telah dibuktikan bahwa VCO dapat menurunkan konsentrasi TNF- α , IL-6, leptin dan meningkatkan konsentrasi adiponektin pada tikus obesitas^{12,19}. Penelitian terhadap tikus yang diberi *ethyl phenylpropiolate* untuk menginduksi oedema pada kaki tikus, VCO memiliki efek penghambatan pada sintesis dan/atau pelepasan mediator yang dilepaskan lebih awal seperti histamin, 5-HT, dan kinin. Selanjutnya pada fase kedua pembentukan edema kaki tikus, VCO memiliki efek penghambatan pada sintesis dan/atau pelepasan prostaglandin²⁹. Pemberian suplementasi fraksi polifenol VCO terhadap tikus yang diinduksi rheumatoid arthritis memiliki efek perlindungan imunologis dengan menurunkan regulasi ekspresi IL-6, COX-2, dan TNF- α ³⁰. Penelitian lainnya dengan pemberian

cadmium untuk menginduksi nefrotoksisitas yang disebabkan oleh stres oksidatif dan respons inflamasi bersama polifenol VCO menghambat peningkatan CRP, IL-6 dan NO³¹. Selanjutnya pemberian VCO terbukti dapat mengurangi peradangan di makrofag alveolar dengan mengatur jalur TLR4/MAPK. Jalur pensinyalan MAPK adalah salah satu sistem transduksi sinyal intraseluler penting yang diaktifkan oleh berbagai rangsangan ekstraseluler dan intraseluler. TLR4 merupakan faktor hulu penting dalam jalur MAPK terhadap respon imun³².

Kadar 17 β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1

Hasil penelitian ini didapatkan rerata kadar 17 β Hidroksisteroid dehidrogenase 1 (17 β HSD1) pada kelompok kontrol positif lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol negatif dan kelompok perlakuan. Artinya diet tinggi lemak pada kelompok kontrol positif dapat meningkatkan kadar 17 β HSD1 dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dengan diet standar. Sebelumnya telah dilaporkan bahwa tingginya sitokin proinflamasi pada obesitas, khususnya IL-6 dan TNF α berperan sebagai regulator utama yang menstimulasi aktivitas 17 β -HSD1 untuk mengkonversi estriol menjadi estradiol³³. Wang *et al* membuktikan bahwa dibandingkan dengan pria, kadar hormon esterogen pada wanita obesitas lebih tinggi. Pada penelitian ini juga dibuktikan

bahwa ekspresi mRNA 17 β -HSD1 lebih tinggi di jaringan adiposa³⁴.

Rerata 17 β HSD1 kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pemberian VCO pada tikus obesitas (kelompok perlakuan) dapat menurunkan kadar 17 β HSD1 dibandingkan dengan tikus obesitas yang tidak diberi VCO (kelompok kontrol positif) walaupun tidak lebih rendah dari tikus tidak obesitas (kelompok kontrol negatif). Uji *One Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan rerata kadar 17 β HSD1 tikus obesitas antara kelompok kontrol dan perlakuan secara bermakna ($p=0,001$).

Sebelumnya telah dijelaskan bahwa VCO dapat menurunkan IL-6 dan TNF α ^{19,31,29,30,12}. Adeyami menjelaskan efek antiinflamasi terjadi dengan adanya peningkatan metabolisme lipid dan penurunan massa jaringan adiposa oleh karena tingginya kandungan MCFA terutama asam laurat dalam VCO. Tingginya kandungan MCFA dalam VCO terbukti dapat menurunkan ekspresi ACC (asetil-KoA karboksilase), enzim kunci yang terlibat dalam lipogenesis¹².

SIMPULAN

Pemberian *Virgin Coconut Oil* (VCO) dapat menurunkan berat badan, menurunkan kadar Sitokrom P450 Aromatase, dan menurunkan kadar 17 β Hidroksisteroid Dehidrogenase 1 (17 β HSD1) tikus putih betina (*Rattus Novergicus*) obesitas yang diinduksi dengan diet tinggi lemak.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada dukungan finansial pada penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Tidak ada kontribusi pihak lain selain penulis yang telah disebutkan.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Marie, G. Fleming, T. Robinson, M. Thomson, B. Graetz, N. Margono, C. *et al.* (2014). Global, Regional and National Prevalence of Overweight and Obesity in Children and Adults During 1980-2013. *The Lancet Journal*. Vol. 384, no. 9945, pp. 766-781.
2. Kemenkes. (2014). *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Diakses pada 19 September 2016, dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil/Riskesdas/2013.pdf>.
3. Kemenkes. (2019). *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Diakses pada 19 September 2016, dari <http://www.depkes.go.id/resources/download/general/Hasil/Riskesdas/2018.pdf>.
4. Talmor A dan Dunphy B. (2014). Female Obesiy and Infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. pp 1-9.
5. Silvestris, E. Pergola, G. Rosania, R. Lovero, D. (2018). Obesity as Disruptor of the Female Fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. Vol. 16, p. 22.
6. Panth, N. Gavarkovs, A. Tamez, M. Mettei, J. (2018) The Influence of Diet on Fertility and the Impocations for Public Health Nutrition in the United States. *Frontiers in Public Health*. Vol.6, pp. 211
7. Choe, S. Huh, J. Hwang, I. Kim, JI. Kim, JB. 2016. Adipose Tissue Remodeling: Its Role in Energy Metabolism and Metabolic Disorde. *Frontiers in Endocrinology*. Vol. 7, No. 30.
8. Tateya, S. Kim, F. Tamori, Y. (2013). Recent advances in obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Frontiers in endocrinology*. Vol. 4, No.93.
9. Mair, KM. Gaw, R. Maclean, MR. (2020). Obesity, Esterogens and Adipose Tissue Dysfunction-Implications for Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. Vol. 10, no. 3, pp. 1-21.
10. Kershaw EE and Flier JS. (2004). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Endocrinology Metabolism*. Vol. 89, No. 6, pp. 2548-2656.
11. Bremer AA, Miller WL. (2014). Regulation of Steroidogenesis. *Cellular Endocrinology in Health and Disease*, Elsevier. Pp 207-227. Diakses pada 3 Maret 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-408134-5.00013-5>.
12. Zicker, M. Silveria, A. Lacerda, D. Rodrigues, D. Oliveira, C. Cordeiro, L. *et al.* (2018). Virgin Coconut Oil is Effective to Treat Metabolic and Inflammatory Dysfunction Induced by High Refined Carbohydrate-Containing Diet in Mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*.

13. Adeyemi, WJ. Olayaki, LA. Abdussalam, TA. Toriola, AP. Olowu, AB. Yakub AJ, Raji AO. (2020). Investigation of the effects of dietary modification in experimental obesity: low dose of virgin coconut oil has a potent therapeutic value. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Vol. 126.
14. Amin, M. Silalahi, J. Harahap, U. Satria, D. (2020). Anti-Inflammation Activity of Virgin Coconut Oil In-Vitro Against Raw Cells 264.7. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. Vol.8, No.1, pp 55-58.
15. Hariri, N. Thibault, L. (2010). High Fat Diet Induced Obesity in Animal Models. *Nutrition Research Reviews*. Vol. 23, pp 270-299.
16. Hermanto, S. Muawanah, A. Harahap, R. (2008). Profil dan Karakteristik Lemak Hewani (Ayam, Sapi, dan Babi) Hasil Analisis FTIR dan GCMS. *Jurnal Kimia Valensi*.
17. Polat, ES. Citil, OB. Garip, M. (2013). Fatty Acid Composition of Yolk of Nine Poultry Species Kept in their Natural Environment. *Animal Science Papers and Reports*. Vol. 31, No. 4. Pp 363-368
18. Dias, M. Reis, S. Conceicao, L, Sedyama, C. Pereira, s. Oliveira, L. et al. (2021). Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. Vol. 12, No.32, pp1-14.
19. Araújo de Vasconcelos, MH. Tavares, RL. Junior, EU. Dorand, VA. Batista, KS. Toscano, LT. (2022). Extra virgin coconut oil (*Cocos nucifera* L.) exerts anti-obesity effect by modulating adiposity and improves hepatic lipid metabolism, leptin and insulin resistance in diet-induced obese rats. *Journal of Functional Food*. Vol. 94. No. 105122.
20. Liao, K. Lee, Y. Chen, C. Rasool, A. (2011). An Open Label Pilot Study to Assess the Efficacy and Safety VCO in Reducing Visceral Adiposity. *International Scholarly Research Network*
21. Papamandjaris, A. MacDougall, D. Jones, P. (1998). Medium Chain Fatty Acid Metabolism and Energy Expenditure: Obesity Treatment Implications. *Medium Chain Fats and Energy Metabolism*. Vol. 62, No. 14, pp 1203-1215
22. Huang, L. Gao, L. Chen, C. (2021). Role of Medium-Chain Fatty Acid in Healthy Metabolism: A Clinical Perspective. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. Vol. 32, No. 6. Pp. 351-366
23. Dayrit, FM. (2014). The properties of Lauric Acid and Their Significance in Coconut Oil. *J am oil Chem Soc*.
24. Bremer AA, Miller WL. (2014). Regulation of Steroidogenesis. *Cellular Endocrinology in Health and Disease*, Elsevier. Pp 207-227. Diakses pada 3 Maret 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-408134-5.00013-5>.
25. Subbaramaiah, K. Morris, PG. Zhou, XK. Morrow, M. Du, B. Giri, D. et al., (2012). Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. *Cancer Discov*. Vol. 2, pp. 356– 365.

26. Iyengar, NM. Zhou, XK. Mendieta, H. El-Hely, O. Giri, DD. Winston, L. *et al.* (2021). Effects of obesity on breast aromatase expression and systemic metabo-inflammation in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Nature Partner Journals Breast Cancer*. Vol. 7, No. 18. DOI: 10.1038/s41523-021-00226-8
27. Bhardwaj, P. Au, CC. Benito-Martin, A. *et al.* (2019). Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *Steroid Biochem Mol Biol*. Vol. 189, pp.161–170.
28. Lima, RS dan Block, JM. (2019). Coconut oil: what do we really know about it so far? Review. *Food Quality and Safety* Vol. 3, pp. 61–72.
29. Intahphuak, P. Khonsung & A. Panthong (2010) Anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic activities of virgin coconut oil, *Pharmaceutical Biology*, 48:2, 151-157. DOI: 10.3109/13880200903062614.
30. Vysakh, A. Ratheesh, M. Rajamohan, T. Pramod, C. Premlal, S. Kumar, B. *et al.* (2014) Polyphenolics isolated from Virgin Coconut Oil Inhibits Adjuvant Induced Arthritis in Rats through Antioxidant and Anti-inflammatory Action. *International Immunopharmacology*. No. 20. Pp 124-130.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.026>.
31. Famurewa, A. Ejezie, A. Ugwu-Ejezie, C. Ikekpeazu, E. Ejezie, F. (2018). Antioxidant and Anti-inflammatory Mechanisms of Polyphenols Isolated from Virgin Coconut Oil Attenuate Cadmium-induced Oxidative Stress-Mediated Nephrotoxicity and Inflammation in Rats. *Journal of Applied Biomedicine*.
32. Chen, X. Kim, D. Moon, H. Chu, M. Lee, K. (2022). Coconut Oil Alleviates the Oxidative Stress-Mediated Inflammatory Response via Regulating the MAPK Pathway in Particulate Matter-Stimulated Alveolar Macrophages. *Molecules*. Vol. 27, No. 2989.
33. Purohit, A. Tutill, HJ. Day, JM. Chander, SK. Lawrence, HR. Allan, GM. *et al.* (2006). The regulation and inhibition of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in breast cancer. *Molecular and Cell Endocrinology*. Vol. 248, No.1-2. Pp 199-203. DOI: 10.1016/j.mce.2005.12.003.
34. Wang, F. Vihma, V, Soronen, J. Turpeinen, U. Hamalainen, E. Savolainen-Paltonen. *Et al.* (2013). 17-Estradiol and Estradiol Fatty Acyl Esters and Estrogen-Converting Enzyme Expression in Adipose Tissue in Obese Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 98, No. 12, pp. 4923-4931.