

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit diabetes mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit yang menyebabkan hiperglikemia kronis. Hiperglikemia adalah keadaan tingginya kadar glukosa dalam darah. Penyakit ini adalah penyakit kronis yang ditandai dengan kelainan metabolik akibat berkurangnya produksi insulin tubuh, berkurangnya respon tubuh terhadap insulin, atau keduanya. Insulin adalah salah satu hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah, sehingga kekurangan insulin akan menyebabkan peningkatan konsentrasi glukosa dalam darah (hiperglikemia). Ada dua kategori utama DM yaitu diabetes tipe 1 dan tipe 2, tipe 1 dulu disebut *insulin-dependent* atau *juvenile/childhood-onset diabetes*, ditandai dengan berkurangnya produksi hormon insulin. Diabetes tipe 2 dulu disebut *non-insulin-dependent* atau *adult-onset diabetes* disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh, insulin tetap diproduksi namun tidak dapat mengatur kadar glukosa darah. Tipe yang lainnya adalah diabetes gestasional, seseorang mengalami hiperglikemia saat kehamilan. Beberapa faktor risiko yang menyebabkan orang mudah terkena diabetes contohnya kegemukan, hipertensi, dislipidemia, serta gaya hidup yang tidak sehat (diet tidak seimbang, aktivitas fisik yang kurang aktif). Hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan inflamasi yang akan menghasilkan radikal bebas. Komplikasi akibat hiperglikemia dalam waktu panjang dapat menyebabkan kerusakan berbagai sistem tubuh terutama saraf dan pembuluh darah akibat adanya radikal bebas.¹

Salah satu komplikasi diabetes yang memiliki efek pada sistem reproduksi yaitu infertilitas. Infertilitas adalah tidak memperoleh keturunan pada pasangan yang aktif secara seksual tanpa kontrasepsi dalam kurun waktu minimal 1 tahun.² Keadaan ini dapat mengganggu psikologi seseorang yang mengalami infertilitas, baik perempuan maupun laki-laki, keharmonisan rumah tangga, dan keluarga besar karena merupakan topik yang sangat sensitif untuk dibicarakan terutama di

negara dengan budaya dan adat Timur. Di seluruh dunia, 10-25% pasangan mengalami masalah kesuburan, dan 10-30% kasusnya berasal dari faktor laki-laki.³ Hampir 80% kasus diabetes adalah obesitas dan berkaitan erat dengan hiperinsulinemia, dan defek pada spermatogenesis.⁴

Menurut WHO pada tahun 2015, penderita diabetes di seluruh dunia meningkat 4 kali lipat dari tahun 1980-an dari 108 juta jiwa menjadi 415 juta jiwa dengan persentase orang dewasa dengan diabetes adalah 8,5% (1 di antara 11 orang dewasa menderita diabetes) dan 10% di antaranya adalah diabetes mellitus tipe 1. Pada tahun 2040 penderita diabetes diperkirakan akan menjadi 642 juta jiwa di seluruh dunia. Hampir 80% penderita diabetes berada di negara berpenghasilan rendah dan menengah, dan 1 di antara 2 orang penyandang diabetes masih belum terdiagnosis dan menyadari bahwa dirinya mempunyai diabetes. Di Asia Tenggara, secara genetik populasinya memang rentan terhadap faktor lingkungan, sehingga memiliki ambang lebih rendah terhadap faktor risiko seperti usia, kelebihan berat badan dan distribusi lemak tubuh. Pada tahun 2014, terdapat 96 juta orang dewasa dengan diabetes di 11 negara anggota di wilayah regional Asia Tenggara. Pada tahun 2015, Indonesia sendiri menempati peringkat ke-7 dunia untuk prevalensi penderita diabetes tertinggi bersama dengan Cina, India, Amerika Serikat, Brazil, Rusia dan Meksiko dengan estimasi jumlah penderita sebanyak 10 juta jiwa. Penyakit diabetes dengan komplikasinya merupakan penyebab kematian tertinggi ketiga di Indonesia setelah stroke dan penyakit jantung koroner.⁵

Pengobatan untuk diabetes memang tersedia, namun beberapa efek samping seperti kenaikan berat badan, hipoglikemia, dan gangguan pada pencernaan.⁶ Untuk itu sedang dikembangkan obat *adjuvant* dari herbal dengan efek samping yang lebih rendah. Salah satu yang terpopuler, yakni *qizhi* (*Gou Qi Zhi*) atau *goji berry*, atau *wolfberry* (*Lycium barbarum*), sering digunakan buahnya dan banyak dijual dalam bentuk kering, digunakan dalam banyak jenis masakan Cina. Beberapa resep obat ditemukan penggunaan *goji berry* untuk mengobati pandangan kabur, mengobati impotensi, ejakulasi dini, infertilitas, perbaikan imunitas tubuh, inhibisi penyebaran sel kanker, memiliki efek antioksidan yaitu

menangkal radikal bebas dan menghambat penuaan, menurunkan kadar kolesterol dan hipertensi, melindungi hati dan ginjal, serta menurunkan kadar gula darah.⁷ Kandungan vitamin C dan bio aktif *L.barbarum polysaccharide-protein complex* 4 (LBP4) dalam goji berry telah banyak diteliti dalam perannya dalam penangkal radikal bebas dan memperbaiki kerusakan sel.⁸

Penelitian oleh Cai *et al.* (2015) tentang pengaruh *goji berry* terhadap pasien DM tipe 2 menunjukkan hasil serum glukosa yang menurun signifikan, peningkatan indeks insulinogenik, dan peningkatan HDL dalam tiga bulan pengobatan dengan *goji berry*.⁹ Penelitian lain oleh Guang-Jiang Shi *et al.* (2017) tentang pengaruh bubuk LBP4 yang diekstrak dari *goji berry* selama 62 hari terhadap aktivasi aksis gonad pada kelenjar pituitari mencit yang diinduksi DM Tipe 1 menunjukkan hasil perbaikan dalam morfologi organ reproduksi, serum testosteron, FSH dan LH.¹⁰

Berbeda dengan penelitian terdahulu, pada penelitian ini *goji berry* yang dipakai merupakan ekstrak *goji berry*. Zat aktif yang terdapat di dalam ekstrak ini seperti LBP dan vitamin C diharapkan dapat meningkatkan efek potensi *goji berry* dalam menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan jumlah dan motilitas spermatozoa pada tikus yang diinduksi hiperglikemia.

1.2 Identifikasi Masalah

1. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
2. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan konsentrasi spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
3. Apakah ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan motilitas spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
4. Apakah terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan konsentrasi spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
5. Apakah terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan motilitas spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

1.3 Tujuan

Tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian *goji berry* terhadap glukosa darah, serta konsentrasi dan motilitas spermatozoa tikus Wistar yang diinduksi hiperglikemia.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

Manfaat akademis adalah untuk menambah wawasan ilmu dalam bidang reproduksi dan metabolik khususnya *goji berry* terhadap kadar glukosa darah, konsentrasi dan motilitas spermatozoa.

Manfaat praktis penelitian diharapkan dapat memberikan informasi kepada dokter, praktisi medis, dan masyarakat mengenai manfaat *goji berry* terhadap sistem metabolik dan reproduksi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Insulin adalah hormon yang bekerja untuk mengikat glukosa ke sel hepar, adiposit atau sel otot untuk aktivitas sel tersebut. Sekresi insulin dipengaruhi oleh kadar glukosa darah yang meningkat sehingga mengaktifasi pergerakan vesikel yang berisi reseptor GLUT4 dari sitoplasma sel untuk naik ke permukaan yang berfungsi sebagai pintu masuknya glukosa dari darah ke dalam sel sehingga kadar glukosa darah turun. Pada diabetes melitus tipe 2, terjadi resistensi insulin reseptor GLUT4 tidak naik ke permukaan sel sehingga kadar glukosa dalam darah meningkat.¹¹

Keadaan kerusakan sel dan inflamasi dapat mengakibatkan jejas sel dan inflamasi yang meningkatkan jalur *polyol pathway* dan *hexosamine pathway* yang menghasilkan ROS.¹¹

Keadaan hiperglikemia karena tidak adanya insulin atau karena resistensi insulin dapat mengubah jalur endokrin atau mengakibatkan mekanisme *negative feedback* ke aksis gonad di hipotalamus-hipofisis yang menyebabkan penurunan jumlah produksi FSH, LH, dan testosteron yang berakibat pada penurunan jumlah spermatozoa. Inflamasi dan peningkatan produksi ROS pada diabetes mellitus menyebabkan kerusakan sel dan peningkatan aktivasi *cascade* yang mengakibatkan apoptosis sel gonad, kerusakan DNA spermatozoa dan fragmentasi dari DNA mitokondria spermatozoa. Keadaan ini akan menurunkan kadar ATP sehingga dapat berefek pada gerak kinetik spermatozoa.³

Goji berry mengandung LBP yang berperan penting dalam menurunkan glukosa darah serta menjaga dan meningkatkan fungsi reproduksi. Vitamin C juga terkandung dalam *goji berry* dan berperan penting sebagai antioksidan.¹² Beberapa penelitian menunjukkan LBP bersama dengan vitamin C memiliki efek farmakobiologik berupa antioksidan yang dapat melindungi kerusakan sel dari stress oksidatif dengan menghambat peroksidasi lipid dan meningkatkan regulasi CAT, SOD, GPx, dan TAOC. LBP melindungi sel gonad dari stres oksidatif. LBP juga memperbaiki sensitivitas insulin yang berefek pada perbaikan aktivitas endokrin dengan mengaktivasi enzim PI3K dan p38 MAPK. Perbaikan aktivitas endokrin dapat memperbaiki aktivitas aksis gonad di hipofisis yang ditandai dengan peningkatan kadar FSH, LH dan testosteron. LBP menurunkan kadar glukosa postprandial setelah 30 menit OGTT dengan berperan dalam meningkatkan jumlah dan translokasi GLUT4 dari sitosol ke membran sel.^{8,10}

Berdasarkan kerangka pemikiran di atas diharapkan pemberian ekstrak *goji berry* dapat memengaruhi konsentrasi dan motilitas spermatozoa yang merupakan faktor fertilitas pada laki-laki dewasa dan memengaruhi kadar gula darah pada penderita hiperglikemia.

1.5.2 Hipotesis Penelitian

1. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) menurunkan kadar glukosa darah tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

2. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan konsentrasi spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
3. Ekstrak *goji berry* (*Lycium barbarum*) meningkatkan motilitas spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
4. Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan konsentrasi spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.
5. Terdapat hubungan antara kadar glukosa darah dengan motilitas spermatozoa tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) model hiperglikemia.

